

※個々の用語・表現につき、[イトモ](#)検索で得られた対訳を最大3件まで提示します。

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 10)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

○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

2. 効能又は効果に関連する注意

<NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌>

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1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。

5.2臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17.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、適応患者の選択を行うこと。

5.3十分な経験を有する病理医又は検査施設により、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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下の[ウェブサイトから入手可能](#)である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.4本剤を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「9.7 小児等」及び「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

<解説>

5.1 本剤の適応となるNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の中には、手術を行った後に補助療法を行うことが標準的な治療とされている癌腫(肉腫等)も含まれるものの、本剤の承認時に用いた臨床成績では、本剤を手術の補助療法に用いた際の有効性及び安全性データが得られていないことから設定した。

5.2 STARTRK-2試験は、NTRK1/2/3、ROS1、又はALK融合遺伝子陽性の固形癌が対象とされた。NTRK融合遺伝子陽性の固形癌として本試験で組み入れられた癌腫等は限られていることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、患者の選択を適切に行う必要があることから設定した。

5.3 本剤の作用機序を考慮すると、本剤により期待される効果を得るためには、NTRK融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え、設定した。本剤の投与開始に先立つNTRK融合遺伝子陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において適切な作業手順に従い実施すること。また、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て適切に測定すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.4 4歳未満の小児患者に対しては、本剤の投与経験が限られている。また、4歳未満の小児用量は、本剤の主代謝酵素であるCYP3Aの発現量変化を考慮したPBPKモデルにより検討されたが、4歳未満の小児患者のPKデータが限られていたことから、当該モデルの適切性に関する検証が十分に行われていない。これらのことを踏まえ、臨床試験に組み入れられた小児の年齢等について確認した上で、投与可否について慎重に検討することが必要と考え、設定した。

(「Ⅷ-6(7)小児等」参照)

融合遺伝子陽性	
ROS1 fusion-positive, unresectable, advanced or metastatic non-small cell lung cancer	ROS1 融合遺伝子陽性 の切除不能な進行又は転移性の非小細胞肺癌

固形癌	
Drug A has been placed in the NHI drug price list for the indication for conditioning treatment prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric malignant solid tumors.	薬剤Aは小児悪性 固形癌 に対する自家造血幹細胞移植の前処置を効能・効果として薬価基準に収載されている。
Drug A is being studied in phase I clinical studies as a potential treatment for various solid tumors.	薬剤Aは、様々な 固形癌 に対する治療薬の候補として第I相臨床試験で検討中である。

切除不能な	
An open-label, uncontrolled study was conducted in previously untreated patients with unresectable malignant melanoma (target sample size, 30) at 6 study sites in Japan to investigate the efficacy and safety of Drug A 10 mg/kg plus Drug B.	薬剤A 10mg/kgと薬剤Bの併用投与の有効性及び安全性を検討するため、治療歴のない 切除不能な 悪性黒色腫の患者(目標症例数:30)を対象に非盲検非対照試験が国内の6治験実施医療機関で行われた。
The Authority also decided to evaluate the efficacy and safety of Drug A in the Japanese population primarily focusing on Study A involving patients with unresectable malignant melanoma.	また、当局は 切除不能な 悪性黒色腫の患者を対象とした試験Aを中心に日本人集団における薬剤Aの有効性及び安全性を評価することとした。

非小細胞肺癌	
Analyses of phase III studies of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) demonstrate improvements in survival and quality of life, although the absolute gains have been small.	進行 非小細胞肺癌 (NSCLC)に対する化学療法第III相試験の解析により、生存期間及び生活の質《QOL》の改善が証明されているが、実質的な改善幅は小さい。

効能又は効果に関連する注意→効能・効果に関連する注意	
The following statements were included in the PRECAUTIONS CONCERNING INDICATION section of the proposed package insert.	申請されている添付文書の「 効能・効果に関連する注意 」の項に、以下の記述が設けられた。

確立していない→確立されていない

Although the safe use of Drug A during pregnancy has not been established, Drug A has been used during pregnancy without teratogenicity or other adverse fetal effect.	妊娠中における薬剤Aの安全性は 確立されていない が、妊娠中に薬剤Aを投与しても催奇形性やその他の胎児に対する有害な影響は認められていない。
The efficacy and safety of Drug A in postoperative adjuvant chemotherapy have not been established.	術後補助化学療法における薬剤 A の有効性及び安全性は 確立されていない 。

に組み入れられた

A literature review was therefore performed in an attempt to identify a population of patients that was similar to those enrolled in the studies.	したがって、これらの試験に 組み入れられた 患者集団と類似する患者集団を特定するため、文献調査を行った。
A total of 50 healthy subjects were enrolled in this single, ascending-dose study.	合計 50 例の健康被験者がこの単回投与用量漸増試験に 組み入れられた 。

十分に理解

The functions of a column packing material where gases and liquids come into contact are now fairly well understood.	現在、気体と液体が接触する場であるカラム充填剤の機能は 十分に理解 されている。
The product should be used by physicians who fully understand the product at qualified medical institutions to ensure its efficacy and safety.	本品は、その有効性及び安全性が担保されるように、本品を 十分に理解 している《熟知している》医師によってふさわしい医療機関で使用することとする。

十分な経験を有する→**十分 経験**

A company must take necessary measures to ensure that doctors having sufficient knowledge and experience related to cancer genomic medicine comply with test subjects and timing based on the most recent guidelines of related associations and follow the guidance related to facilities such as core hospitals for cancer genomic medicine.	がんゲノム医療に関する 十分 な知識と 経験 を有する医師が、関連学会の最新のガイドラインに基づき検査の被験者及び検査の時期を遵守していること、がんゲノム医療中核拠点病院等の施設に関する指針に従っていることを保証するため、企業は必要な措置を講じなければならない。
Drug A is used by physicians knowledgeable and experienced in the treatment of hematopoietic malignancy.	薬剤 A は、造血器悪性腫瘍の治療に 十分 な知識と 経験 を有する医師によって使用される。

体外診断用医薬品

In FY 2014, a total of 6683 drugs were approved, of which 3951 were prescription drugs, 844 were OTC drugs/BTC drugs, 109 were in vitro diagnostics, and 1779 were quasi-drugs.	2014年度には合計6,683の医薬品が承認され、そのうち医療用医薬品は3,951品目、OTC医薬品《一般用医薬品》・BTC医薬品《要指導医薬品》は844品目、 体外診断用医薬品 は109品目、医薬部外品は1,779品目であった。
---	--

ウェブサイトから入手可能→ウェブサイト 入手可能	
Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu .	この医薬品に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で入手可能である。

小児患者	
Adverse events reported during the double-blind phase in > 10% of pediatric patients in either treatment group were: ...	どちらかの投与群の小児患者の10%超で二重盲検期に報告された有害事象は～であった。
After the initial 4 weeks of Drug A therapy, if hemoglobin increases by less than 1 g/dL and remains below 10 g/dL, increase dose to: - 300 Units/kg three times per week in adults - 60,000 Units weekly in adults - 900 Units/kg (maximum 60,000 Units) weekly in pediatric patients	最初の4週間の薬剤A投与後、ヘモグロビンの上昇幅が1g/dL未満で、ヘモグロビンが10g/dL未満のままであるならば、以下の投与量に増量する。 - 成人では300単位/kgの週3回投与 - 成人では60,000単位の週1回投与 - 小児患者では900単位/kg(最大60,000単位)の週1回投与
adult and pediatric patients with epilepsy	てんかんの成人患者と小児患者《患児》

熟知	
Eligibility of patients for treatment with Drug A should be determined based on a good understanding of the Clinical Studies section of the package insert.	添付文書の「臨床成績」の項を熟知した上で、薬剤Aによる治療の患者の適格性を判断する必要がある。
Lenalidomide and dexamethasone should be administered with a good understanding of the Clinical Studies section.	レナリドミド及びデキサメタゾン投与する場合、「臨床成績」の項を熟知する必要がある。

の可否	
Confirm the patient's medical history and indications, etc., and assess whether the patient is suitable for use of compression stockings.	着用前には、患者の既往歴や適応等を確認し、着用の可否についてアセスメントすること。
The Central Pharmaceutical Affairs Council deliberates on whether or not new drugs should be approved for manufacture or import.	中央薬事審議会は新医薬品の製造・輸入承認の可否について審議している。

補助療法	
-------------	--

Drug A is currently approved for monotherapy and adjunctive use in the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy 4 years of age and older, as well as adjunctive treatment for generalized tonic-clonic seizures in patients with epilepsy 12 years of age and older.	現在、薬剤Aは、12歳以上のてんかん患者における全身性強直性間代性発作の補助療法として承認されている他、4歳以上のてんかん患者における部分発作の治療のための単剤療法及び補助療法としても承認されている。
Radiation is a useful treatment modality with good cure rates either alone or as an adjunct to surgery.	放射線照射は有用な治療手段で、単独でも手術の補助療法としても治療率が高い。

の適応となる→が適応となる

Drug A is indicated for patients who have a confirmed mutation of the dystrophin gene.	薬剤Aが適応となるのはジストロフィン遺伝子の変異が確認された患者である。
For ischemic heart disease for which percutaneous coronary intervention (PCI) is indicated.	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適応となる虚血性心疾患の場合《適応症》。

設定した→項目 設定

All-cause mortality through Day 180 was specified as a safety endpoint.	180日目までの総死亡率を安全性の評価項目として設定した。
The contents of specifications and test methods in approval applications must include the required test items in reference to the specified test guidelines.	承認申請書における規格及び試験方法の内容には、規定の試験ガイドラインを参照して必要な試験項目を設定しなければならない。

限られている

Because therapeutic options are limited for multidrug-resistant Acinetobacter infection, the development or discovery of new therapies is essential.	多剤耐性アシネトバクター感染症については治療選択肢が限られているため、新規治療の開発又は発見が必須である。
The types of medications, which can be given with this catheter, are limited.	このカテーテルで投与することができる薬剤の種類は限られている。

慎重に検討

For patients with marked secretion of bronchial mucus associated with worsening of asthma, use of a systemic steroid should be carefully considered.	喘息の悪化に伴う著しい気管支粘液の分泌がみられる患者では、全身性ステロイド薬の使用を慎重に検討する。
--	--

<p>In patients with arterial blood flow disorders, the necessity of wearing compression stockings should be determined carefully with attending physicians. When use is deemed necessary, it is important to share this information with other healthcare professionals, to check if the patients' blood flow disorder is not being aggravated while wearing the stockings, and to discontinue use of the stockings immediately if any abnormalities are observed.</p>	<p>動脈血行障害患者の場合、着用の必要性について主治医と慎重に検討しましょう。また、着用が必要な場合には、医療従事者間で着用していることを共有し、着用中は血行障害が悪化していないか確認のうえ異常が疑われた場合は直ちに使用を中止することが重要です。</p>
--	---

<p>患者の選択</p>	
<p>The identification of such markers might ultimately facilitate selection of patients most amenable for treatment with Drug A, thereby greatly enhancing the success of the treatment.</p>	<p>そうしたマーカーの特定により、最終的には薬剤A投与に最も適した患者の選択が容易になり、その結果、治療効果が大幅に向上すると考えられる。</p>

<p>作用機序を考慮すると→作用機序 考慮</p>	
<p>The low cell numbers observed in these studies were anticipated, given the mechanism of action and the antilymphocyte specificity of the infused antibodies.</p>	<p>これらの試験で認められた細胞数の低値は、点滴静注した抗体の作用機序及びリンパ球に対する特異性を考慮すると、予想されるものであった。</p>

<p>作用機序を考慮すると→作用機序 踏まえ</p>	
<p>The Authority asked the applicant to explain Drug A's efficacy in the treatment of malignant melanoma in light of Drug A's mechanism of action described above.</p>	<p>当局は、上述した薬剤Aの作用機序を踏まえて、悪性黒色腫の治療における薬剤Aの有効性を説明するよう申請者に求めた。</p>

<p>適切な検査</p>	
<p>If the respiratory rate and pattern suggest Kussmaul respiration, diabetic ketoacidosis must be considered immediately, and appropriate tests ordered.</p>	<p>呼吸数及び呼吸パターンからクスマウル大呼吸が示唆されるならば、すぐに糖尿病性ケトアシドーシスを考慮し、適切な検査を依頼する。</p>
<p>The risk of gastrointestinal hemorrhage as well as the necessity of appropriate tests and treatment should be mentioned in the instructions for use to raise cautions.</p>	<p>適切な検査及び治療の必要性に加えて消化管出血のリスクを使用指示書に記載し、注意喚起する。</p>

<p>病理医</p>	
-------------------	--

An operative report and a separate report from the examining pathologist should be sent to the Sponsor, if available.	手術報告書及び検査担当 病理医 の報告書が入手できていれば治験依頼者に送付する。
As outlined in study protocols for Drug A (including amendments), biopsies performed for suspicion of acute rejection but without histological confirmation by the local pathologist will be reviewed by the central pathologist.	薬剤Aの治験実施計画書(修正書を含む)に概略を示すように、急性拒絶反応が疑われるが、現地の 病理医 によって組織学的に確認されていない生検は中央病理医によって審査される。
Despite the open study design, the pathologist performing microscopic fluorescence photometry was blinded to treatment.	非盲検試験のデザインであったが、microscopic fluorescence photometryを担当する 病理医 には投与内容が知らされなかった。

検査施設	
other testing facilities of the manufacturer	製造業者の他の 検査施設

検査施設→検査機関	
All frozen samples need to be stored in at least a -20 deg C freezer and shipped on dry ice to the laboratory after each subject's visit.	すべての凍結試料は-20°C以下の冷凍庫で保存し、被験者の各来院後にドライアイスを入れて 検査機関 に輸送する必要がある。
As a precautionary measure, a batch of sawdust is analyzed for chemical contaminants weekly at a laboratory approved by the regulatory authority.	予防対策として、規制当局によって認可された 検査機関 でおがくずにおける化学物質混入の有無が週1回分析されている。

適切な作業手順→適切な手順	
It is the Sponsor's responsibility to ensure that procedures for proper disposal have been established according to applicable regulations.	適切な 処分についての 手順 が関係規則に従って確立されていることを保証するのは治験依頼者の責任である。

歳未満	
Drug A has not been studied in subjects under 18 years of age.	薬剤Aは18 歳未満 の被験者で検討されていない。
Drug A is not indicated for use in children under 4 years of age.	薬剤Aは4 歳未満 の小児を適応としていない。

投与経験が限られている→使用経験 限られ	
Because of extremely limited experience in the use of Drug A in Japanese patients, further information should be gathered in the post-marketing settings, and new findings on safety should be provided to healthcare professionals in an appropriate manner.	日本人患者における薬剤Aの 使用経験 が極めて 限られている ため、製造販売後にさらなる情報を収集し、安全性に関する新たな知見は医療従事者に適切に提供する必要がある。

投与経験が限られている→使用経験 少ない	
-----------------------------	--

Experience is limited in patients with severe and moderate renal impairment.	重度及び中等度の腎機能障害の患者における 使用経験は少ない 。
--	--

主代謝酵素→主要 代謝酵素	
The increase in exposure to Drug A is considered attributable to Drug B's inhibition against CYP3A4, a major metabolizing enzyme of Drug A.	薬剤Aの曝露量が増加したのは、薬剤Bが薬剤Aの 主要な代謝酵素 であるCYP3A4を阻害したことに起因すると考えられる。

発現量	
In vitro assays and in vivo animal studies have shown that Drug A inhibits the growth and survival of tumor cells with high EGFR expression.	in vitro試験及びin vivo動物実験により、薬剤AはEGFR 発現量 の多い腫瘍細胞の増殖及び生存を阻害することが示されている。
Response was not correlated to EGFR expression levels.	効果とEGFR 発現量 に相関はなかった。

検証が十分に行われていない→検証 十分	
Although Drug A can effectively increase hemoglobin levels, its effect on clinical outcomes in these patients has not been adequately tested.	薬剤Aにはヘモグロビン濃度を上げる効果があるが、これらの患者の臨床転帰に対する効果は 十分に検証 されていない。
Although no thoroughly validated biomarker is available to date for anti-EGFR therapies, research within the last years has improved our understanding regarding which molecular determinants might influence the efficacy of Drug A therapy, e.g., subjects with metastatic colorectal cancer whose tumor cells carried mutations in the proto-oncogene KRAS did not respond to Drug A therapy and had a shorter PFS compared to subjects with wild-type KRAS.	抗EGFR療法についてはこれまでに 十分な検証 が行われたバイオマーカーはないが、近年の研究により、癌原遺伝子KRASに変異がある転移性結腸直腸癌の患者では薬剤A治療が無効であるとか、野生型KRASを有する患者と比べてPFSが短いなど、どのような分子的決定因子が薬剤A治療の有効性に影響を及ぼすかについての我々の知見が深まっている。
ANCA directed against lysosomal membrane protein-2 (LAMP-2), possibly induced by exposure to FimH-expressing gram negative bacteria, may play a key role in the development of vasculitis in some patients (although this work has not yet been widely replicated).	FimH発現グラム陰性菌への曝露によって誘導されると考えられるリソソーム関連膜タンパク質2 (LAMP-2)に対するANCAは、一部の患者における血管炎の発症で重要な役割を果たしている可能性がある(この研究はまだ 十分に検証 されていない)。

を踏まえ	
A final decision on the efficacy of Drug A will be made, taking account of comments raised in the Expert Discussion.	薬剤Aの有効性に関する最終判断は、専門協議で出たコメントを 踏まえ て行う予定である。

<p>A phase II clinical study in chemotherapy-naive patients and a phase II clinical study in docetaxel-containing chemotherapy-experienced patients are under planning according to results of the preliminary consultation held on December 1, 2017.</p>	<p>2017年12月1日に行われた事前相談の結果を踏まえ、化学療法未治療の患者を対象とした第II相臨床試験及びドセタキセルを含む化学療法既治療の患者を対象とした第II相臨床試験が計画中である。</p>
<p>Based on clinical study results, the effects of Drug A are suggested not only for primary insomnia, but also for insomnia associated with other diseases, such as depression.</p>	<p>臨床試験の結果を踏まえて、薬剤Aは原発性の不眠症のみならず、うつ病など他の疾患に伴う不眠症にも効果があると考えられる。</p>