

※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 12)

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>([体表面積](#))を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### (2) 用法及び用量の[設定経緯・根拠](#)

〈成人患者〉

##### ① [Dose Limiting Toxicity](#) (DLT) 及び [Maximum Tolerated Dose](#) (MTD) の検討

ALKA試験及びSTARTRK-1試験において、DLT及びMTDを検討した。[その結果を踏まえ](#)、第II相臨床試験の[推奨用量](#) (Recommended Phase II Dose; RP2D)として1日1回600mg連日経口投与を設定した。

##### ② 日本人患者のRP2Dの検討

STARTRK-2試験に日本人を登録する前に、日本人患者のRP2Dでの[忍容性及び安全性を確認すること](#)を目的とした[サブスタディーを3+3デザイン](#)で実施した。その結果、DLTは認められず、日本人でのRP2Dは外国人と同じ本剤600mgを1日1回連日経口投与と確認された。

##### ③ STARTRK-2試験における検討

STARTRK-2試験(日本人を含む)は1日1回600mg連日経口投与で実施され、本剤の有効性及び安全性について審査された。

以上の結果より、成人患者における[用法及び用量を1日1回600mg経口投与と設定した](#)。

〈小児患者〉

##### ① 小児患者を対象としたSTARTRK-NG試験における検討

本剤との[生物学的同等性](#)が示されていない製剤を用いたSTARTRK-NG試験のPhase 1パートにおいて、安全性データに基づき、小児のRP2DはMTD用量である550mg/m<sup>2</sup>に設定された。

##### ② 製造販売用製剤を用いた小児患者の用法用量の検討

本剤の[製造販売用製剤](#)を小児に投与した経験はないことから、小児患者における製造販売用製剤の用法用量を検討するために、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験、STARTRK-NG試験のPKデータに基づき、[母集団薬物動態解析](#)モデルを構築し、modeling & simulationにより4歳以上の小児用量の予測を行った。

その結果、成人に600mgを投与したときの曝露範囲と同様(成人に対する小児の推定AUC比が0.8-1.2の範囲内)になるときの小児(4歳以上)用量は、300mg/m<sup>2</sup>と推定された。

4歳未満の小児用量については、[主代謝酵素](#)であるCYP3Aの発現量が[発達過程](#)で変化することから、その発現量変化を考慮したPBPKモデルによる[予測を行った](#)。その結果、[生後6カ月](#)以上4歳未満の小児に

対しても、300mg/m<sup>2</sup>が成人と同様の**曝露を与える**用量であることが示唆された。  
 以上の結果より、小児患者における用法及び用量を1日1回300mg/m<sup>2</sup>経口投与と設定した。

1日1回600mgを経口投与する→1日1回 経口投与	
Drug A should be orally administered once daily 1 hour before a meal.	薬剤Aは食事の1時間前に <b>1日1回経口投与</b> する。
The recommended dose of Drug A is one tablet, taken orally, once daily with or without food.	薬剤Aの推奨用量は1錠の <b>1日1回経口投与</b> で、食後又は空腹時に服用する。
The usual dosage in patients aged ≥ 18 years is 500 mg of Drug A administered orally once daily.	通常、18歳以上の患者には薬剤A 500mgを <b>1日1回経口投与</b> する。

<b>適宜減量する</b>	
The dosage should be reduced, as appropriate, according to the patient's condition.	投与量は患者の状態に応じて <b>適宜減量</b> する。
The dose may be reduced as appropriate according to the patient's condition.	投与量は患者の状態に応じて <b>適宜減量</b> することができる。

<b>体表面積</b>	
Based on an average body surface area (BSA) of 1.73m <sup>2</sup> , the recommended starting dose of Drug A was 50 mg/patient.	平均 <b>体表面積</b> (BSA)1.73m <sup>2</sup> を目安として、薬剤Aの推奨初回用量を患者当たり50mgとした。
Body surface area (BSA) must be determined and documented before infusion of cyclophosphamide or saline.	シクロホスファミド又は生理食塩水の点滴静注前に <b>体表面積</b> (BSA)を測定、記録する。

<b>を超えない</b>	
A cumulative dose of 500 mg/m <sup>2</sup> should not be exceeded.	累積用量が500mg/m <sup>2</sup> <b>を超えない</b> ようにする。
The maximum infusion rate must not exceed 10 mg/min.	点滴静注速度は最大でも10mg/分 <b>を超えない</b> こととする。

<b>設定経緯・根拠→設定 根拠</b>	
Please describe the rationale for establishment of the doses in the fertility and early embryonic development to implantation study, the embryo-fetal development study, and the prenatal and postnatal development and maternal function study.	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験における投与量 <b>設定の根拠</b> について説明してください。
Please describe the rationale for establishment of the maximum dose planned in these toxicity studies.	これらの毒性試験における最高用量の <b>設定根拠</b> について説明してください。

設定経緯・根拠→ <b>設定 経緯</b>	
The applicant's rationale for selecting PFS as the primary endpoint of Study A: ...	申請者が試験Aの主要評価項目としてPFSを <b>設定</b> した根拠《 <b>経緯</b> 》は以下のとおりである。
The Authority asked the applicant to explain the background and justification for conducting 2 Japanese clinical studies in an open-label, uncontrolled fashion without including a control group.	当局は、国内の2臨床試験について、対照群を <b>設定</b> せずに非盲検非対照試験として実施した <b>経緯</b> 及びその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

あ Dose Limiting Toxicity→ <b>Dose Limiting</b>	
<b>Dose limiting</b> toxicities resolved in all patients, and all patients resumed treatment with Drug A.	用量制限毒性はすべての患者で回復し、すべての患者が薬剤Aの投与を再開した。
There were no deaths, no serious adverse events, no clinically severe adverse events, no <b>dose limiting</b> toxicities (DLTs), no adverse events leading to premature study withdrawal, and no adverse events leading to premature treatment discontinuation.	死亡や重篤な有害事象、臨床的に重度の有害事象、用量制限毒性(DLT)、早期の試験中止に至る有害事象、早期の投与中止に至る有害事象はなかった。

い <b>Maximum Tolerated Dose</b>	
All doses used in the carcinogenicity studies exceeded the <b>maximum tolerated dose</b> (MTD).	これらのがん原性試験で用いたすべての用量が最大耐量(MTD)を上回った。
Based on flare and cell responses, 0.5-mg Drug A/eye was estimated to be the <b>maximum tolerated dose</b> for a single dose in cynomolgus monkeys.	フレア及び細胞反応に基づき、薬剤 A 0.5mg/眼がカニクイザルに単回投与したときの最大耐量と推定された。
Dose-finding studies were performed in mice to identify a <b>maximum tolerated dose</b> and aid in dose selection for mouse carcinogenicity studies.	用量設定試験は、最大耐量を特定するため、並びにマウスがん原性試験の用量設定を支援するため、マウスで行われた。

その結果を踏まえ→ <b>結果 踏まえ</b>	
Based on the results from a dependence study, the mechanism of the reinforcing effect of Drug A (including the degree of the reinforcing effect and generalization) is not clear.	依存性試験の <b>結果を踏まえ</b> ると、薬剤Aの強化効果の機序(強化効果の程度及び般化を含む)は不明である。
Based on these results, it was considered that no clinically apparent risks have been identified although the risk of the QT interval prolongation could not completely be ruled out.	これらの <b>結果を踏まえて</b> 、QT 間隔延長のリスクを完全に否定できないものの、臨床上明らかなリスクは特定されていないと判断しました。

<b>推奨用量</b>
-------------

a dose that is five-fold higher than the highest recommended dose for arthritis or acute pain	関節炎又は急性疼痛に対する最大 <b>推奨用量</b> の5倍用量
A similar drug in this class produced dose-dependent optic nerve degeneration in dogs, at a dose that produced plasma drug levels about 30 times higher than the mean drug level in humans taking the highest recommended dose.	この薬剤群の類薬はイヌに用量依存性の視神経変性を引き起こしたが、そのときの用量による血漿中薬剤濃度は最大 <b>推奨用量</b> を服用したヒトの平均薬剤濃度の約 30 倍であった。

<b>連日経口投与</b>	
As an example, a randomized trial including 149 patients with ANCA-associated vasculitis treated with prednisolone and either pulse cyclophosphamide (15 mg/kg every two weeks for three doses and then every three weeks) or daily oral cyclophosphamide (2 mg/kg per day) found no difference in the time to remission or the percentage of patients who achieved remission by nine months (88% in both groups).	例えば、ANCA関連血管炎患者149例を対象としたランダム化試験では、プレドニゾロンに加えてシクロホスファミドのパルス療法(15mg/kgを2週間ごとに3回投与した後、3週間ごとに投与)又はシクロホスファミドの <b>連日経口投与</b> (2mg/kg/日)を行ったが、寛解までの期間又は9カ月後までに寛解を達成した患者の割合に差は認められなかった(両群とも88%)。
Drug A was administered orally 600 mg daily in two divided doses, and AER was determined 3 times with 3 weeks apart in all of the subjects.	薬剤Aは600mgを分2で <b>連日経口投与</b> し、AERはこれらの被験者のすべてを対象に3週間の間隔で3回測定した。
Drug A will be administered by daily oral dosing during the treatment period.	薬剤Aは投与期間中に <b>連日経口投与</b> する。

<b>を登録する前に→を組み入れる前に</b>	
Prior to enrolling patients into a higher dose level, grade 2 adverse events will be reviewed for all patients at the current dose level.	より高い用量に患者 <b>を組み入れる前に</b> 、現在の用量ですべての患者を対象にグレード2の有害事象を調査する。

<b>忍容性及び安全性を確認する→忍容性 評価</b>	
In addition, the ongoing Japanese bridging study is assessing the safety, tolerability, and PK of Drug A and its metabolites in healthy subjects at similar exposures to those achieved in the ongoing Phase II study in patients with HCV.	また、進行中の国内ブリッジング試験では、HCV患者を対象に進行中の第II相試験で達成された曝露量と同程度の曝露量における薬剤A及びその代謝物の安全性、 <b>忍容性</b> 、薬物動態を健康被験者で <b>評価</b> しているところである。
Relatively little clinical data exists on the use of Drug A in patients with Disease A, which precludes an in-depth assessment of its tolerability.	疾患Aの患者における薬剤Aの使用に関する臨床データは比較的少ないため、その <b>忍容性</b> を詳しく <b>評価</b> することができない。
The aim of this study is to assess efficacy, overall safety, and tolerability of the combination therapy.	本試験の目的は、この併用療法の有効性、概括安全性、 <b>忍容性</b> を <b>評価</b> することである。

### サブスタディー

A substudy was performed on Days 2 and 3 to obtain information on the optimal timing of Drug A.

薬剤Aの最適な投与時期に関する情報を得るため、サブスタディーを2日目及び3日目に行った。

There will be one substudy performed as part of this study at study sites that have the capability.

実行可能な治験実施医療機関では本試験の一環としてサブスタディーが行われる予定である。

### 3+3デザイン→3+3デザイン

In Part B, patients with BRAF-mutation positive melanoma who had not received prior treatment with a BRAF small-molecule inhibitor were enrolled in 4 groups in a 3 + 3 design in order to determine the recommended Part C dose of Drug A administered concomitantly with Drug B.

パートBでは、BRAF変異陽性の黒色腫で、BRAF低分子阻害薬による前治療を受けていない患者を3+3デザインで4群に組み入れ、薬剤Bと併用投与する薬剤AのパートCの推奨用量を決定した。

Patients will be randomized to three successive cohorts according to a 3+3 design.

患者は3+3デザインに従って連続した3コホートにランダム化する。

### 用法及び用量を1日1回600mg経口投与と設定した→用法・用量 設定

In consideration of the above findings, the Authority has concluded that it is acceptable to set the recommended dosage and administration of Drug A in the maintenance therapy for reflux esophagitis as follows: ...

以上の所見を考慮して、当局は、逆流性食道炎の維持療法における薬剤Aの推奨用法・用量を次のように設定することは許容できると判断している。

With the intention of extrapolating foreign clinical study results, we have established the same dosing regimen as used in the foreign phase III studies.

海外臨床試験成績を外挿することを意図して、我々はこれらの海外第III相試験で用いられたものと同じ用法・用量を設定している。

### 生物学的同等性

Bioequivalence was not demonstrated for AUC<sub>0-t</sub> or C<sub>max</sub> for Drug A as the 90% CIs for these PK parameters were outside the accepted bioequivalence range of 80% to 120% for AUC<sub>0-t</sub> and 70% to 140% for C<sub>max</sub>.

薬剤AのAUC<sub>0-t</sub>及びC<sub>max</sub>については、これらの薬物動態パラメータの90%信頼区間が生物学的同等性の認容範囲である80~120%(AUC<sub>0-t</sub>の場合)及び70~140%(C<sub>max</sub>の場合)を逸脱していたことから、生物学的同等性は証明されなかった。

The primary objective of this study is to demonstrate bioequivalence between Drug A and Drug B, with respect to the pharmacokinetics of nicotine.

本試験の主要目的は、ニコチンの薬物動態に関して薬剤Aと薬剤Bの生物学的同等性を証明することである。

### に設定された

The NOAEL for Drug A teratogenicity and developmental toxicity was set at 10 mg/kg/day.	催奇形性及び発生毒性に関する薬剤Aの無毒性量は10mg/kg/日に設定された。
The plasma is to be transferred to a polypropylene, screw-cap tube, the tube capped, and the sample immediately placed in a freezer set at < -60 deg C until shipment.	この血漿はポリプロピレン製スクリーキャップチューブに移し、チューブの蓋を閉め、試料は輸送時まで-60℃未満に設定された冷凍庫に直ちに入れる。

<b>製造販売用製剤→販売用製剤</b>	
Each subject received a single oral dose of 20 mg of Drug A in the final to-be-marketed dosage form under fasted and fed conditions (a ≥ 21-day washout period).	各被験者は、空腹時及び食後に薬剤A 20mg (最終 <b>販売用製剤</b> )の単回経口投与を受けた(21日間以上の休薬期間)。
Therefore, it is reasonable to extrapolate the efficacy results of Drug A from the subject populations to the general population in the U.S. that is expected to use the drug product to be marketed.	したがって、これらの被験者集団で得られた薬剤Aの有効性成績については、 <b>販売用製剤</b> の使用が予想される米国の一般集団に外挿することは妥当である。

<b>投与した経験はない→使用経験はない</b>	
Experience with patients above 60 years is lacking.	60歳を超える患者に対する <b>使用経験はない</b> 。
There has been no clinical experience in patients dependent on dialysis.	透析依存患者における <b>使用経験はない</b> 。
There is no post-marketing experience with Drug A.	薬剤Aの市販後の《製造販売後の》 <b>使用経験はない</b> 。

<b>母集団薬物動態解析</b>	
A population pharmacokinetic analysis was performed by non-linear mixed-effects modeling using pharmacokinetic data for Drug A (400 subjects; 3000 measuring time points) obtained from foreign clinical studies.	海外臨床試験で得られた薬剤Aの薬物動態データ(400例、3000測定時点)に用い、非線形混合効果モデルで <b>母集団薬物動態解析</b> 《PPK解析》を実施した。
A compartmental pharmacokinetic model for population pharmacokinetic analyses <<PPK analysis>> will be used.	<b>母集団薬物動態解析</b> 《PPK解析》にはコンパートメント薬物動態モデルを用いる。

<b>歳以上</b>	
Although the adverse reaction profile was similar between the two age groups, the following neurological adverse reactions were more frequent in patients 65 years of age or older: ...	副作用プロファイルは2つの年齢群とも類似していたが、以下の神経系の副作用は <b>65歳以上</b> の患者のほうが高頻度であった。

Clinical studies of Drug A did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.	薬剤 A の臨床試験は十分な数の 65 歳以上の被験者を対象としておらず、若年被験者と異なる反応を示すか否かを確認することができなかった。
Drug A received accelerated approval in January 2020 for the treatment of adults and pediatric patients aged 16 years and older with metastatic or locally advanced epithelioid sarcoma who are not eligible for complete resection.	2020 年 1 月、薬剤 A は、完全切除術に適していない転移性の類上皮肉腫又は局所的に進行した類上皮肉腫の成人又は 16 歳以上の小児患者の治療用に迅速承認を受けた。

主代謝酵素→主要な代謝酵素	
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を阻害したこと起因すると考えられる。
Cimetidine has been studied in preclinical studies as well as in human clinical studies, and the evidence thus far suggests that FMO3 is the major metabolizing enzyme of cimetidine in adult humans.	シメチジンは前臨床試験及びヒト臨床試験で研究されており、これまでのエビデンスから、FMO3 が成人におけるシメチジンの主要な代謝酵素であると考えられる。
Initial in vitro experiments with human liver microsomes and CYP-targeted inhibitors showed that the major metabolizing enzyme for flurbiprofen was CYP2C9.	ヒト肝ミクロソームとCYP標的阻害薬を用いた初期のin vitro実験により、フルルビプロフェンの主要な代謝酵素はCYP2C9であることが示された。

発達過程→発育過程	
Muscle to fat ratio changes during the course of physical development.	筋肉／脂肪比は発育過程で変化する。

予測を行った→用量 推定	
The human efficacious dose for tumor regression was estimated to be 100 mg/day.	腫瘍縮小に必要なヒト有効用量は100mg/日と推定された。

生後6カ月	
Lack of evidence of consciousness by the age of six months almost completely precludes the potential for future improvement.	生後6カ月まで意識がないとき、将来的に改善する見込みはほとんどない。
The children and adolescents (aged 6 months to 18 years) are receiving long-term aspirin therapy and therefore might be at risk for experiencing Reye syndrome after influenza infection.	これらの小児及び思春期児(生後6カ月ないし18歳)は長期アスピリン療法を受けているため、インフルエンザ感染後にライ症候群を示すリスクがある。

曝露を与える→曝露量 provide

A therapeutically useful dosing regimen is one that provides target exposure at steady-state, sustained efficacy, as well as an acceptable safety profile.

治療に役立つ用法・用量とは、許容できる安全性プロファイルに加えて、定常状態で目標の曝露量及び持続的な有効性を与える用法・用量である。

Given the approximate 2.0- to 4.0-fold accumulation of Drug A AUC at steady state observed in Study A, a 2-mg dose would provide plasma exposures equivalent to those from approximately 4.0- to 8.0-mg single doses.

試験 A では定常状態における薬剤 A の AUC の約 2.0~4.0 倍の蓄積性が認められたことから、2mg の用量により約 4.0~8.0mg の単回投与に相当する血漿中曝露量が得られると予想される。