

※個々の用語・表現につき、[イートモ](#)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

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

##### 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2 試験)

18 歳以上の NTRK、ROS1 又は ALK 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Ⅱ相試験において、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 51 例 (うち日本人 1 例) に本剤 1 日 1 回 600mg を経口投与した結果、RECIST ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は 56.9% (95%信頼区間: 42.3~70.7%) であった 16)。

副作用発現頻度は、90.5% (57/63 例) であった。主な副作用は、味覚異常 46.0% (29/63 例)、疲労 38.1% (24/63 例)、便秘 28.6% (18/63 例)、下痢 27.0% (17/63 例)、浮動性めまい 25.4% (16/63 例)、末梢性浮腫 25.4% (16/63 例)、体重増加 22.2% (14/63 例) であった。

また、同試験において、ROS1 阻害剤による前治療歴のない 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患者 33 例に本剤 1 日 1 回 600mg を経口投与した結果、RECIST ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は 75.8% (95%信頼区間: 57.7~88.9%) であった 17)。

副作用発現頻度は 92.4% (97/105 例) であった。主な副作用は味覚異常 39.0% (41/105 例)、便秘 36.2% (38/105 例)、浮動性めまい 32.4% (34/105 例)、下痢 27.6% (29/105 例)、体重増加 26.7% (28/105 例)、疲労 21.0% (22/105 例) であった。

〈NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

##### 17.1.2 海外第Ⅰ / Ⅰb 相試験 (STARTRK-NG 試験)

22 歳未満の NTRK、ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ / Ⅰb 相試験において、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者 5 例に本剤 (製造販売用製剤とは異なる製剤) が投与された 16)。

副作用発現頻度は、100.0% (5/5 例) であった。主な副作用は、白血球数減少 100.0% (5/5 例)、貧血 80.0% (4/5 例)、好中球数減少 60.0% (3/5 例)、体重増加 40.0% (2/5 例)、傾眠 40.0% (2/5 例)、食欲亢進 40.0% (2/5 例) であった。

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

##### 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2 試験)

18 歳以上の NTRK、ROS1 又は ALK 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Ⅱ相試験において、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 51 例 (うち日本人 1 例) に本剤 1 日 1 回 600mg を経口投与した結果、RECIST ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は 56.9% (95%信頼区間: 42.3~70.7%) であった 16)。

副作用発現頻度は、90.5%(57/63 例)であった。主な副作用は、味覚異常 46.0%(29/63 例)、疲労 38.1%(24/63 例)、便秘 28.6%(18/63 例)、下痢 27.0%(17/63 例)、浮動性めまい 25.4%(16/63 例)、末梢性浮腫 25.4%(16/63 例)、体重増加 22.2%(14/63 例)であった。

#### 融合遺伝子陽性

<p>Though the number of cases was limited, 1 patient with NTRK1 fusion-positive colorectal cancer and 1 patient with NTRK3 fusion-positive mammary analog secretory carcinoma who progressed during treatment with Drug A have been reported to have G595R and G667C mutations and G623R mutation, respectively.</p>	<p>症例数は限られるものの、薬剤 A の投与中に進行した NTRK1 融合遺伝子陽性の結腸直腸癌の患者 1 例及び NTRK3 融合遺伝子陽性の乳腺類似分泌癌の患者 1 例がそれぞれ G595R・G667C 変異及び G623R 変異を有すると報告されている。</p>
<p>Using the samples from patients who tested positive for NTRK fusions at local laboratories, the concordance with the ABC assay was evaluated, which showed 80.0% positive agreement.</p>	<p>現地の検査機関における検査が NTRK 融合遺伝子陽性であった患者の検体を用いて ABC 検査との同等性を評価したところ、陽性一致率は 80.0%であった。</p>

#### 進行・再発の→進行 再発

<p>Company A has submitted a supplemental application for Drug A to expand the use for the treatment of patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer who have not been previously treated, for a partial change in approved items of the manufacturing and marketing approval.</p>	<p>会社 A は、これまで治療を受けていない切除不能な進行・再発性の胃癌の患者に適応拡大するため、製造販売承認事項一部変更のために薬剤 A の一変申請を提出した。</p>
<p>Drug A did not demonstrate a significant improvement in overall survival (OS), a primary endpoint, versus chemotherapy in patients with platinum-refractory advanced or recurrent ovarian cancer in the final analysis of a multi-center, randomized, open-label Phase III clinical study conducted in Japan.</p>	<p>白金製剤が無効の進行又は再発性の卵巣癌の患者を対象に国内で行った多施設共同ランダム化非盲検第Ⅲ相臨床試験の最終解析において、薬剤 A は化学療法と比較して主要評価項目である全生存期間(OS)の有意な改善を示さなかった。</p>
<p>Guidelines recommend systemic chemotherapy for advanced/recurrent endometrial carcinoma.</p>	<p>進行又は再発性の子宮内膜癌に対する全身化学療法がガイドラインで推奨されている。</p>

#### 国際共同第Ⅱ相試験→国際共同 試験

<p>The rationale for participation of Japanese subjects in the global Phase III studies is described below.</p>	<p>これらの国際共同第Ⅲ相試験に日本人被験者が参加する根拠を以下に記述する。</p>
<p>With the increase in global clinical studies in recent years, information on such studies must be entered in clinical trial protocol notices from April 1, 2008.</p>	<p>近年における国際共同臨床試験の増加に伴い、2008 年 4 月 1 日以降、そのような試験に関する情報は治験計画届出に記載することが義務付けられてい</p>

	る。
--	----

**独立評価判定→独立評価**

The primary endpoint for the combined analysis was the overall response rate according to independent review.	統合解析における主要評価項目は独立審査《独立評価》による全奏効率とした。
The overall response rate was 75% (95% confidence interval [CI], 61 to 85) according to independent review and 80% (95% CI, 67 to 90) according to investigator assessment.	全奏効率は、独立審査《独立評価》によると 75% (95%信頼区間[CI]61～85)、治験責任医師評価によると 80% (95% CI 67～90)であった。

**奏効率**

A considerably lower response rate was seen with a starting dose of 100 mg/m <sup>2</sup> .	100mg/m <sup>2</sup> の開始用量では奏効率ははるかに低かった。
A response rate of about 20% was anticipated for the combination therapy and 5% for the monotherapy.	奏効率は併用投与で約 20%、単独投与で 5%になると予想された。
A similar cytogenetic response rate was observed in 20 patients (45%) who were Drug A-resistant and 15 patients (46%) who were Drug A-intolerant.	薬剤 A 抵抗性の患者 20 例 (45%) 及び薬剤 A 不耐性の患者 15 例 (46%) で同程度の細胞遺伝学的奏効率が認められた。

**副作用発現頻度→副作用 発現率**

A similar trend was also observed in the incidences of individual adverse drug reactions.	個々の副作用の発現率にも同様の傾向が認められた。
Although there has not been much experience in administering Drug A for a long term, the incidence of adverse drug reactions tends to increase when the duration of administration exceeds 3 hours.	薬剤 A を長時間投与した経験は多くないが、副作用の発現率は投与期間が 3 時間を越えると高くなる傾向にある。

また、同試験において、ROS1 阻害剤による前治療歴のない 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患者 33 例に本剤 1 日 1 回 600mg を経口投与した結果、RECIST ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は 75.8% (95%信頼区間: 57.7～88.9%)であった (17)。

副作用発現頻度は 92.4% (97/105 例)であった。主な副作用は味覚異常 39.0% (41/105 例)、便秘 36.2% (38/105 例)、浮動性めまい 32.4% (34/105 例)、下痢 27.6% (29/105 例)、体重増加 26.7% (28/105 例)、疲労 21.0% (22/105 例)であった。

**前治療歴**

Based on the efficacy data from Part 2 of Study A in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (response rate, 25%; median response duration, 8 months), FDA granted an accelerated approval for the indication of “patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior therapy with bortezomib or an immunomodulatory agent.”	再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者を対象とした試験 A のパート 2 の有効性データに基づき(奏効率 25%、奏効期間中央値 8 カ月間)、FDA により、「ボルテゾミブ及び免疫調整薬による <b>前治療歴</b> を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者」を効能・効果として迅速承認された。
Before selecting eligible patients, healthcare professionals should understand the efficacy and safety of Drug A well through a careful review of the “Clinical Studies” section that elaborates prior therapies of patients enrolled in the clinical studies.	適応患者を選択する前に、医療従事者は臨床試験に組み入れられた患者の <b>前治療歴</b> が詳しく記載されている「臨床成績」の項を熟知することにより、薬剤 A の有効性及び安全性を十分に理解する必要がある。

<b>切除不能な</b>	
As of 2004, when Study A started, no standard therapy had been established for previously treated unresectable malignant melanoma.	試験 A が始まった 2004 年の時点で、治療歴のある <b>切除不能な</b> 悪性黒色腫に対する標準的な治療は確立されていなかった。
Based on the submitted data, the Authority has concluded that a certain level of efficacy of the product in the treatment of unresectable malignant melanoma has been demonstrated and its safety is acceptable in view of its observed benefits.	提出された資料に基づき、当局は、 <b>切除不能な</b> 悪性黒色腫の治療において本品に一定の有効性が証明されており、認められたベネフィットを考慮するとその安全性は許容できると判断した。

<b>非小細胞肺癌</b>	
A variety of treatment strategies have been evaluated in recent years in an effort to improve outcomes for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	進行 <b>非小細胞肺癌</b> (NSCLC)の患者における治療成績を改善するため、近年、様々な治療法が評価されてきた。
ALK gene mutations are present in about 5% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).	<b>非小細胞肺癌</b> (NSCLC)の患者の約 5%には ALK 遺伝子変異が存在する。

〈NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

17.1.2 海外第 I / I b 相試験 (STARTRK-NG 試験)

22 歳未満の NTRK、ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした海外第 I / I b 相試験において、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者 5 例に本剤 (**製造販売用製剤**とは異なる製剤) が投与された 16)。

副作用発現頻度は、100.0%(5/5 例)であった。主な副作用は、白血球数減少 100.0%(5/5 例)、貧血 80.0%(4/5 例)、好中球数減少 60.0%(3/5 例)、体重増加 40.0%(2/5 例)、傾眠 40.0%(2/5 例)、食欲亢進 40.0%(2/5 例)であった。

製造販売用製剤→市販 製剤

Both the formulation used in the stability tests and the to-be-marketed formulation are of the same composition, but they are manufactured at different plants.	安定性試験に用いられた製剤と市販予定製剤は両方とも同一組成《処方》であるが、製造所が異なっている。
The compositions of the proposed commercial formulations are presented in Table 1.	申請されている市販用製剤の組成を表 1 に示す。
The formulation used in clinical studies is the same as the one intended for marketing.	臨床試験に使用される製剤は市販予定の製剤と同じものである。