2025 年 12 月作成（第 4 版）

市販直後調査
2025年11月～2026年5月
対象：*NTRK*融合遺伝子陽性の
進行・再発の固形癌

使用の制限あり

日本標準商品分類番号 874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

レポトレクチニブカプセル

オータイロ®カプセル 40mg
オータイロ®カプセル 160mg

Augtyro capsules 40mg, 160mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レポトレクチニブカプセル 40mg 1 カプセル中レポトレクチニブ 40mg 含有 レポトレクチニブカプセル 160mg 1 カプセル中レポトレクチニブ 160mg 含有
一般名	和名：レポトレクチニブ(JAN) 洋名：Repotrectinib (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024 年 9 月 24 日（40mg） 2025 年 9 月 8 日（160mg） 薬価基準収載年月日：2024 年 11 月 20 日（40mg） 2025 年 11 月 12 日（160mg） 販売開始年月日：2024 年 11 月 20 日（40mg） 2025 年 11 月 20 日（160mg）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-093-507 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp

本 IF は 2025 年 12 月改訂の電子化された添付文書（第 5 版）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページにて確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規制や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

XI．文献

XII．参考資料

XIII．備考

用語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AED	adult equivalent dose	成人換算用量
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}Xh}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to X hours	投与後 0 時間から X 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point	投与後 0 時間から濃度測定可能最終時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration	投与後 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	twice a day	1 日 2 回
BOR	best overall response	最良総合効果
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CLMAX	clearance max	最大クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CNS-PFS	intracranial PFS	頭蓋内病変の無増悪生存期間
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome p450 enzyme	シトクロム P450 酵素
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	eastern cooperative oncology group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EXP	expansion cohort	拡大コホート
hCav1.2	human voltage-gated calcium channel 1.2	ヒト電位依存性カルシウムチャネル 1.2
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hNav1.5	human voltage-gated sodium channel 1.5	ヒト電位依存性ナトリウムチャネル 1.5
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC-ORR	intracranial objective response rate	頭蓋内病変の奏効率
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析

略語	英語表記	日本語表記
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
m-RECIST	modified RECIST	—
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NT	not tested	測定せず
NTRK	neurotrophic tropomyosin receptor kinase	神経栄養因子受容体キナーゼ
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	p-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QD	once a day	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	—
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
ROS1	receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene	*ROS1* 融合遺伝子によりコードされる受容体チロシンキナーゼ
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
SCID	severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全症
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SFM	solvent front mutation	solvent front 変異
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制率
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TTR	time to response	奏効までの期間
UGT	uridine 5’-diphosphoglucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外線
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WT	wild type	野生型

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

オータイロ® カプセル 40mg/160mg（一般名：レポトレクチニブ）は、ATP 競合性の ROS1、TRK A/B/C 及び ALK を阻害する経口の低分子チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。オータイロ®は、分子量が 355.37 でかつ大環状構造を有しており、ゲートキーパー変異や solvent front 変異（SFM）等の耐性変異による立体障害の影響を回避可能と考えられ、ATP 結合ポケット内で ATP 結合部位に結合する[1)]。

オータイロ®の海外での臨床開発は、Turning Point Therapeutics 社によって開始され、米国 Bristol Myers Squibb 社が開発を継続している。*ROS1*、*NTRK1～3* 又は *ALK* の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象としたオータイロ®の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び抗腫瘍効果を評価する国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1 試験）の結果を基に、米国では局所進行又は転移性 *ROS1* 陽性 NSCLC の成人患者の治療及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌の成人及び 12 歳以上の小児患者の治療を適応症としてそれぞれ 2023 年 11 月及び 2024 年 6 月に製造販売承認を取得した。

本邦でも TRIDENT-1 試験に参加し、日本人を含む *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するオータイロ®の有効性及び安全性が確認されたことから、2023 年 10 月に製造販売承認申請を行った。臨床成績に基づき、2024 年 9 月、「*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」を効能又は効果として承認を取得した。また、160mg 製剤について、剤形追加に係る医薬品として、2025 年 9 月に製造販売承認を取得した。その後、TRIDENT-1 試験及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CARE 試験）の結果、日本人を含む *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌におけるオータイロ®の有効性及び安全性が確認されたことから、成人及び 4 歳以上の小児を対象とした *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る本一部変更承認申請を行った。臨床成績に基づき、2025 年 11 月、「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を効能又は効果として承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

（１）オータイロ®（一般名：レポトレクチニブ）は、*ROS1* 融合遺伝子によってコードされる ROS1 受容体チロシンキナーゼ（Receptor Tyrosine Kinase：RTK）、*NTRK1/2/3* 融合遺伝子によってコードされる TRK ファミリー（TRKA/B/C）に対して阻害活性を有し、RTK を介した細胞増殖に関わるシグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を示すチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。（Ⅵ．薬効薬理に関する項目　P.31～32 参照）

（２）オータイロ®は、分子量が 355.37 でかつ大環状構造を有しており、ROS1 と TRK のゲートキーパー変異や SFM 等の耐性変異による立体障害の影響を回避可能と考えられ、ATP 結合ポケット内で ATP 結合部位に結合する。　（Ⅵ．薬効薬理に関する項目　P.31～32 参照）

（３）オータイロ®は、*in vitro* で ROS1 及び SFM 型 ROS1 G2032R のキナーゼ活性をそれぞれ 0.07 及び 0.46nM の 50%阻害濃度（IC_{50}）で阻害した。また、TRKA/B/C のキナーゼ活性をそれぞれ 0.826、0.0517、0.0956nM の IC_{50} で阻害した。　（Ⅵ．薬効薬理に関する項目　P.33 参照）

（４）*ROS1*、*NTRK* 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多施設非盲検反復投与第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1 試験）の第Ⅱ相パートにおいて、*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）における主要評価項目である RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定（BICR）による奏効率［95%CI[※1]］は、それぞれ（EXP-1）ROS1-TKI の治療歴のない患者（目標症例数：55 例）で 77.8%［65.5, 87.3］（49/63 例）、（EXP-4）1 種類の ROS1-TKI の治療歴を有する患者（目標症例数：60 例）で 37.7%［24.8, 52.1］（20/53 例）、（EXP-2）1 種類の ROS1-TKI 及び 1 種類の白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者（目標症例数：60 例、日本人患者 2 例を含む）で 43.5%［23.2, 65.5］

（10/23 例）及び（EXP-3）2 種類の ROS1-TKI の治療歴がある患者（目標症例数：40 例、日本人患者 1 例を含む）で 29.4%［10.3, 56.0］（5/17 例）であった（2022 年 12 月 19 日データカットオフ）。また、同試験の第 II 相パートにおいて、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者（EXP-5,6）における主要評価項目である RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BICR による奏効率［95%CI※1］は、それぞれ（EXP-5）TRK-TKI の治療歴のない患者（目標症例数：55 例）で 60.0%［42.1, 76.1］（21/35 例）、（EXP-6）1 又は 2 種類の TRK-TKI の治療歴がある患者（目標症例数：40 例、日本人患者 1 例を含む）で 52.3%［36.7, 67.5］（23/44 例）であった（2023 年 10 月 15 日データカットオフ）。　（Ⅴ．治療に関する項目　P.23～26 参照）

※1：Clopper-Pearson 法

（5）25 歳以下の *ROS1*、*NTRK* 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海外第 I/II 相試験（CARE 試験）において、*NTRK* 融合遺伝子陽性患者における主要評価項目である RECIST ガイドライン 1.1 版又は RANO 規準※2 に基づく BICR による奏効率［95%CI※1］は、TRK-TKI の治療歴のない患者で 50.0%［1.3, 98.7］（1/2 例）、TRK-TKI の治療歴がある患者で 25.0%［0.6, 80.6］（1/4 例）であった（2023 年 10 月 15 日データカットオフ）。（Ⅴ．治療に関する項目 P.26～29 参照）

※2：紡錘細胞肉腫、先天性間葉芽腎腫及び乳児線維肉腫は RECIST ver.1.1、退形成性上衣腫、膠芽腫及び乳児型大脳半球脳腫は RANO 規準に基づき判定した。

（6）重大な副作用は、中枢神経系障害、間質性肺疾患、骨折が報告された。
主な副作用（15%以上）は、味覚不全（味覚障害、味覚消失、感覚障害、異痛症、味覚減退、感覚消失）（53.4%）、錯感覚（知覚過敏、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）（35.0%）、末梢性ニューロパチー（神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー）、便秘（26.4%）、疲労、筋力低下、貧血（27.3%）、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。
詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。
（Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　P.54～62 参照）

3．製品の製剤学的特性

特になし

4．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） （「ⅩⅢ．備考」の項参照） ・患者向け資材（オータイロ服用の際にご注意いただきたい副作用） （「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 6 年 11 月 19 日付保医発 1119 第 11 号）医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和 7 年 11 月 20 日付保医発 1120 第 3 号） （「Ⅹ．14．保険給付上の注意」の項参照）

〈希少疾病用医薬品の指定について〉

本剤は予定される効能又は効果「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」について、2024 年 12 月 25 日[指定番号（R6 薬）第 656 号]に希少疾病用医薬品指定を受けている。

〈先駆け審査指定制度対象品の指定について〉

該当しない

5．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）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。

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
• 中枢神経系障害 • 間質性肺疾患 • 骨折	• 胚・胎児毒性	• 肝機能障害患者での使用 • 小児患者における使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 • 市販直後調査（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） • 特定使用成績調査（小児）（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 • 市販直後調査による情報提供（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） • 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 • 患者向け資材（オータイロ服用の際にご注意いただきたい副作用）の作成と提供

（提出年月：令和 7 年 11 月）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

オータイロ®カプセル 40mg

オータイロ®カプセル 160mg

（2）洋名

Augtyro capsules 40mg

Augtyro capsules 160mg

（3）名称の由来

Augment Tyrosine kinase inhibitor の頭文字から命名した。

2．一般名

（1）和名（命名法）

レポトレクチニブ（JAN）

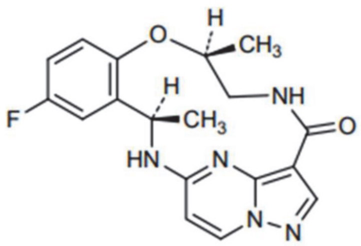
（2）洋名（命名法）

Repotrectinib（JAN）、repotrectinib（INN）

（3）ステム（stem）

トロポミオシン受容体キナーゼ阻害剤：-trectinib

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{18}H_{18}FN_5O_2$

分子量：355.37

5．化学名（命名法）又は本質

(3*R*, 6*S*)-4^5-フルオロ-3, 6-ジメチル-5-オキサ-2, 8-ジアザ-1(5, 3)-ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジナ-4(1, 2)-ベンゼナシクロノナファン-9-オン（JAN）

(3*R*, 6*S*)-4^5-Fluoro-3, 6-dimethyl-5-oxa-2, 8-diaza-1(5, 3)-pyrazolo[1, 5-*a*]pyrimidina-4(1, 2)-benzenacyclononaphan-9-one（JAN）

6．慣用名、別名、略号、記号番号

BMS-986472-01、BMS-986472、TPX-0005

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色～類白色の粉末で塊を含むことがある。

（2）溶解性

表Ⅲ. 1. 各種溶媒に対する溶解度（20℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）
水	0.004
エタノール	11.1
2-プロパノール	5.95

表Ⅲ. 2. 各 pH の水に対する溶解度（37℃）

pH	溶解度（mg/mL）
pH 1.2	0.008
pH 4.0	0.008
pH 7.4	0.006

（3）吸湿性

25°C、相対湿度 5～95%において、吸湿性は認められなかった。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

（5）酸塩基解離定数

該当しない

（6）分配係数

3.49±0.02（1-オクタノール／水、20°C）

（7）その他の主な示性値

比旋光度$[\alpha]_D^{20}$：＋316.8°　（10 mg/mL、エタノール）

2．有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ. 3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24 ヵ月	二重の低密度ポリエチレン袋／高密度ポリエチレンドラム	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヵ月		規格内
苛酷試験	総照度： 120 万 lux･hr 以上 総近紫外放射エネルギー： 200W･h/m^2 以上		シャーレ	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

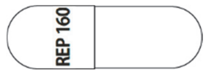
1．剤形

（1）剤形の区別

硬カプセル剤

（2）製剤の外観及び性状

表Ⅳ. 1. 製剤の外観及び性状

販売名	オータイロ®カプセル 40mg	オータイロ®カプセル 160mg
色	ボディ：白色 キャップ：白色	ボディ：青色 キャップ：青色
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形		
大きさ	0 号カプセル	0 号カプセル
質量	約 448mg	約 516mg

（3）識別コード

表Ⅳ. 2. 識別コード

販売名	オータイロ®カプセル 40mg	オータイロ®カプセル 160mg
識別コード	REP 40	REP 160

（4）製剤の物性

該当資料なし

（5）その他

該当しない

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ. 3. 成分一覧

販売名	オータイロ®カプセル 40mg	オータイロ®カプセル 160mg
有効成分	1 カプセル中 レポトレクチニブ 40mg	1 カプセル中 レポトレクチニブ 160mg
添加剤	内容物：結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸	内容物：結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
	カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン	

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6．製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ. 4. 製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>25°C/60%RH</td><td>24 ヵ月</td><td>PTP 包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>40°C/75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>PTP 包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td colspan="2">総照度：
120 万 lux･hr 以上
総近紫外放射エネルギー：
200W･h/m^2 以上</td><td>シャーレ</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>5°C*</td><td>1 ヵ月</td><td>PTP 包装</td><td>規格内</td></tr>
</table>

測定項目：性状、含量、純度試験、水分、溶出性
*40mg カプセルのみ

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性

日局溶出試験法パドル法により試験を行うとき、これに適合する。

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

〈オータイロカプセル 40mg〉　30 カプセル［10 カプセル（PTP）×3］
〈オータイロカプセル 160mg〉 10 カプセル［10 カプセル（PTP）×1］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

該当しない

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V．治療に関する項目

1．効能又は効果

4. 効能又は効果
〇*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
〇*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

【解説】
本剤の効能又は効果は、*ROS1*、*NTRK1*～*3* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験[2,3]）より得られた結果、及び *ROS1*、*NTRK1*～*3* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行又は再発の固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人（0～25 歳）患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（TPX-0005-07 試験、CARE 試験[4]）のうち、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者より得られた結果に基づき設定した。

2．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈*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〉
5.1 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。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
5.2 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〉
5.3 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。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。
5.5 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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。[17.1.1、17.1.2 参照]

【解説】
5.1 本剤の ROS1 受容体チロシンキナーゼに対し、選択的な阻害活性を有するという作用機序を考慮すると、TRIDENT-1 試験[2]の臨床試験成績から期待される効果を得るためには、*ROS1* 融合遺伝子陽性を適切な検査によって確認することが重要であることから、上記を設定した。TRIDENT-1 試験は、*ROS1*、*NTRK1*～*3* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象としており、それ以外の遺伝子変異陽性の患者の臨床試験データはない。
5.2 本剤の術前・術後補助療法として使用した場合のデータは得られておらず、有効性及び安全性は確立されていないため設定した。
5.3 本剤の作用機序を考慮すると、TRIDENT-1 試験[3]及び CARE 試験[4]の臨床試験成績から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って確認することが重要であることから設定した。
5.4 本剤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が得られていないため設定した。
5.5 本剤の臨床試験における対象患者の情報、及び得られた臨床成績に基づいて適応患者を適切に選択できるようにするため設定した。

3．用法及び用量

6. 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〉

通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

（1）用法及び用量の解説

本剤の成人患者における推奨用法及び用量は、レポトレクチニブの有効性及び安全性を検討した TRIDENT-1 試験、PPK 及び曝露－反応解析の結果に基づき設定した。また、4 歳以上の小児患者における推奨用法及び用量は、レポトレクチニブの有効性及び安全性を検討した CARE 試験及び PPK 解析の結果より設定した。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

TRIDENT-1 試験の第 I 相パートにおける DLT、MTD 及び予備的な有効性解析の結果、及び PK/PD の統合解析によるシミュレーションの結果から、レポトレクチニブの RP2D を最初の 14 日間は 160mgQD とし、特定の基準（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調若しくは錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない）を全て満たしていれば、160mgBID に増量可能と設定した。

RP2D を投与した第 II 相パートでは、ROS1-TKI 未治療及び既治療の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び TRK-TKI 未治療及び TRK-TKI 既治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌に対して高い ORR 及び持続的な抗腫瘍効果が示された。またレポトレクチニブを投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、レポトレクチニブは忍容可能な安全性プロファイルを示した。

以上より、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者に対するレポトレクチニブの用法及び用量として、レポトレクチニブ 160 mg QD で 14 日間投与後、160 mg BID で投与（患者の状態により適宜減量）と設定した。

CARE 試験の第 I 相パートでは、12 歳未満の被験者を組み入れ、この年齢群での RP2D を決定した後、25 歳以下の全ての被験者を第 II 相パートに組み入れた。

第 I 相パートで得られた予備的な安全性所見、臨床的ベネフィット及び PK 曝露量に基づき、小児患者におけるレポトレクチニブの RP2D を最初の 14 日間は 160 mg AED QD とし、その後は特定の基準（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調若しくは錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない）を全て満たしていれば、160mg AED BID に増量可能と設定した。

RP2D を投与した CARE 試験では、TRIDENT-1 試験の成人被験者と同様の臨床的ベネフィットが認められた。また、レポトレクチニブを投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、レポトレクチニブは忍容可能な安全性プロファイルを示した。

以上より、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を有する 4 歳以上の小児患者に対するレポトレクチニブの用法及び用量として、体重 30 kg 以上の場合には 160 mg、体重 30 kg 未満の場合には 120 mg を 14 日間 QD 投与後、BID で投与（患者の状態により適宜減量）と設定した。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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	
通常投与量	160mg	120mg
1 段階減量	120mg	80mg
2 段階減量	80mg	投与中止

休薬・減量・中止の基準

副作用	Grade 注)	処置
中枢神経系障害［8.1、11.1.1 参照］	Grade2 の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚	1 段階減量、又は Grade1 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 Grade2（浮動性めまい、運動失調及び錯感覚を除く） Grade3	Grade1 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。
	Grade4	投与を中止する。
間質性肺疾患［1.2、8.2、9.1.1、11.1.2 参照］	すべての Grade	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3	Grade1 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。
	Grade4	投与を中止する、又は Grade1 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。

注）Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

【解説】

7.1 本剤の有効性及び安全性に関し、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ため設定した。

7.2 本剤の投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には増量しない旨を注意喚起するため設定した。

7.3 本剤の投与後に副作用が発現した場合、患者の症状に応じて適宜休薬、減量又は投与を中止する判断を行うため、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験で用いた用量調節基準に準じて設定した。

5．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

試験番号/試験名・相	試験の主な目的	対象集団　投与例数（有効性解析対象例数）	試験デザイン	用法・用量	資料区分
国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TPX-0005-01：TRIDENT-1）	DLT[a]、MTD[a]、RP2D[a]、PK	18 歳以上、*ALK*、*ROS1* 又は *NTRK1～3* の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者 103 例 第Ⅰa 相：44 例 第Ⅰb 相：28 例 第Ⅰc 相：21 例 DDI サブスタディ：10 例 [日本人症例なし]	第Ⅰ相パート：非盲検、用量漸増	**第Ⅰa 相** 40mg QD～200mg BID 28 日サイクル、空腹時投与 **第Ⅰb 相** 40 mg QD～160mg QD 28 日サイクル、高脂肪、高カロリー食の摂取後に単回投与 **第Ⅰc 相** 120mg QD～160mg QD 28 日サイクル、食後投与 **DDI サブスタディ** 160 mg QD/BID 28 日間サイクル	評価資料
	有効性、安全性	12 歳以上[b]、*ROS1* 又は *NTRK1～3* の遺伝子再構成を有する局所進行又は転移性固形癌患者 462 例 [日本人 17 例]	第Ⅱ相パート：非盲検、6 コホート(EXP-1～6)	160 mg QD/BID[c] 28 日サイクル	評価資料
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（TPX-0005-07：CARE）	DLT[a]、MTD[a]、小児 RP2D[a]、PK	12 歳未満、*ALK*、*ROS1* 又は *NTRK1～3* の遺伝分子再構成を有する進行又は再発の固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児患者 10 例	第Ⅰ相パート：非盲検、用量漸増	**用量レベル 1：** 160 mg AED QD **用量レベル 2：** 160 mg AED QD/BID[c] **用量レベル-1：** 120 mg AED QD 28 日サイクル	評価資料
	有効性、安全性	25 歳以下、*ROS1* 又は *NTRK1～3* の遺伝分子再構成を有する進行又は再発の固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者 28 例	第Ⅱ相パート：非盲検、単群、複数コホート	160 mg AED QD/BID[c] 28 日サイクル	評価資料
海外第Ⅰ相試験 TPX-0005-08	PK	健康成人 14 例	無作為化、2 期、2 投与順序クロスオーバー試験	**投与 A：** 経口懸濁液 160 mg を単回投与 **投与 B：** 160mg カプセル（市販製剤である 40mg カプセル×4）を単回投与	参考資料
海外第Ⅰ相試験 TPX-0005-09	PK（ADME）	健康成人 7 例	単施設、非盲検、2 期、固定順序、クロスオーバー試験：第 1 期―絶対的バイオアベイラビリティ試験 第 2 期―マスバランス試験	**第 1 期** 投与 A：レポトレクチニブカプセル 160 mg 投与 B：[^{14}C] レポトレクチニブを約 500 nCi 含有する静注液 50 μg **第 2 期** [^{14}C] レポトレクチニブを約 100 μCi 含有するレポトレクチニブ 160 mg	参考資料
海外第Ⅰ相試験 TPX-0005-10	PK（イトラコナゾール及びリファンピシンの DDI）	健康成人 30 例	非盲検、固定順序 DDI 試験	パート 1 用量漸増デザイン レポトレクチニブ 80 mg（コホート 1）で投与を開始し、80 mg での安全性及び PK データが許容可能と判断された場合、160 mg（コホート 2）まで増量することとした。コホート 3 の用量は、先行するコホ	参考資料

試験番号/試験名・相	試験の主な目的	対象集団　投与例数（有効性解析対象例数）	試験デザイン	用法・用量	資料区分
				ートで安全と判断された最高用量とし、いずれのコホートも以下に示す投与A、投与Bの順で投与することとした。 投与A：Day 1 にレポトレクチニブを単回経口投与［コホート1で 80 mg、コホート2及びコホート3で 160 mg まで］ 投与 B：Day 11 にイトラコナゾール 200mg の 11 日間連続 QD 経口投与を開始し、Day15 にイトラコナゾールとの併用でレポトレクチニブ（Day1 と同用量）を単回経口投与 パート2 安全性を確認する4例の先行投与群から開始した。 投与 C：Day1 にレポトレクチニブ 160 mg を単回経口投与 投与D：Day11 にリファンピシン 600mg の 14 日間連続 QD 経口投与を開始し、Day18 にリファンピシンとの併用でレポトレクチニブ 160mg を単回経口投与	
海外第Ⅰ相試験 TPX-0005-11	PK（食事の影響）	健康成人 14 例	非盲検、無作為化、2 期、2 投与クロスオーバー試験	投与A：空腹時に 160 mg を単回経口投与 投与B：高脂肪・高カロリーの朝食開始 30 分後に 160 mg を単回経口投与	参考資料
海外第Ⅰ相試験 TPX-0005-14	PK（生物学的同等性、食事の影響）	健康成人 36 例	非盲検、無作為化、3 期、4 投与、クロスオーバー試験	投与 A：空腹時に 160 mg（Generation1 製剤 40mg×4）を単回経口投与 投与 B：空腹時に 160 mg（Generation2 製剤 160mg×1）を単回経口投与 投与C：高脂肪・高カロリーの朝食開始 30 分後に 160 mg（Generation2 製剤 160mg×1）を単回経口投与 投与D：低脂肪・低カロリー食摂取 30 分後に 160 mg（Generation2 製剤 160mg×1）を単回経口投与 Generation1 製剤：レポトレクチニブ 40mg 含有カプセル Generation2 製剤：レポトレクチニブ 160mg 含有カプセル	参考資料

a 主要評価項目

b 12 歳以上 18 歳未満の被験者の組入れは米国の施設のみ。その他の国又は地域では 18 歳以上又は規制要件により 20 歳以上。

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

TRIDENT-1 試験のデータカットオフ日：有効性及び安全性は 2022 年 12 月 19 日（EXP1～4）、2023 年 10 月 15 日（EXP-5,6）

EXP-1：ROS1-TKI による治療歴のない *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、EXP-2：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴のある *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、EXP-3：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なしの *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、EXP-4：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なしの *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者、EXP-5：TRK-TKI による治療歴のない *NTRK* 融合遺伝子陽性進行固形癌患者、EXP-6：TRK-TKI による治療歴がある *NTRK* 融合遺伝子陽性進行固形癌患者

CARE 試験のデータカットオフ日：有効性及び安全性は 2023 年 10 月 15 日

オータイロカプセル 40mg、同 160mg
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
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〉
通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
• 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

用法及び用量に関連する注意：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。

（2）臨床薬理試験

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 TPX-0005-01（TRIDENT-1 試験）第Ⅰa, Ⅰb, Ⅰc 相パート [5)]

目的： *ROS1*、*NTRK1～3* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした用量漸増コホートにおいて、単独投与時のレポトレクチニブの DLT、MTD を検討し、RP2D を決定する。

試験デザイン	非盲検用量漸増試験
対象	*ROS1*、*NTRK1～3* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者 第Ⅰa 相：44 例、第Ⅰb 相：28 例、第Ⅰc 相：21 例
試験方法	各コホートに応じた用法・用量で、28 日を 1 サイクルとして経口投与した。レポトレクチニブの開始用量を 40mg QD とし、その後の用量コホートを 80mg、160mg 及び 240mg QD、160mg 及び 200mg BID で投与した。 標準的な 3+3 デザインで、各コホートでは、約 3～6 例の評価可能な患者に投与することとした。コホートが予備的な有効性を示し、患者に治療量以下の用量が投与される可能性がない場合に限り、RP2D の選択に必要な PK、安全性及び有効性データをさらに収集するため、該当するコホートへの追加の組入れを許容した。
主要評価項目	用量制限毒性（DLT）、最大耐量（MTD）、第Ⅱ相試験の推奨用量（RP2D）
結果	**安全性** • レポトレクチニブは管理可能、かつ、忍容可能な安全性プロファイルを示し、治験薬と関連のある TEAE は重症度に応じて標準的な対症療法、用量調整又は投与中止により回復しており、選択した RP2D を支持するものであった。 • レポトレクチニブの MTD には達しなかった。 • 合計で 3 例が DLT 基準に該当し、そのうちの 2 例（Grade 3 の呼吸困難及び低酸素症、Grade 3 の浮動性めまい）は 160mg BID 用量レベル、別の 1 例（Grade 3 の浮動性めまい）は 240mg QD 用量レベルであった。 レポトレクチニブの QTc に対する臨床的に重大な影響は認められなかった。 **RP2D** 本試験の第Ⅱ相パートでの推奨用量は次のとおり決定した。 最初の 14 日間は 160mg QD で投与し、その後は、患者の安全性及び忍容性に基づき、以下に定義する特定の基準を満たす場合に、用量を 160mg BID に増量することができる。なお、レポトレクチニブは食事の有無にかかわらず投与できる。 • 160mg QD 投与を受けている患者は、次の基準を満たす場合に 160mg BID 投与への増量を可能とした。 ・ 治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が認められない ・ 管理不能な Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調、錯感覚が認められない ・ Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない

DLT、MTD は第Ⅰa 相パートの結果から検討し、RP2D は第Ⅰa, Ⅰb, Ⅰc 相パートの結果から決定した。

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

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〉

通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

用法及び用量に関連する注意：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。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 TPX-0005-07（CARE 試験）第Ⅰ相パート [4)]

目的： *ROS1*、*NTRK1～3* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行又は再発の固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人患者を対象として、異なる用量のレポトレクチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価し、MTD 又は MAD を推定する。また、小児の第Ⅱ相パートでの RP2D 及び投与スケジュールを決定する。

試験デザイン	多施設共同非盲検用量漸増試験
対象	*ROS1*、*NTRK1～3*又は*ALK*融合遺伝子陽性の局所進行又は再発の固形癌（原発性 CNS 腫瘍又は ALCL を含む）を有し、疾患進行が認められる若しくは既存の治療法に反応しない又は不耐容であり、標準療法又は有効な治療法が存在しない患者 10 例
試験方法	12 歳未満の小児被験者を rolling 6 デザインを用いて 2 つの用量レベルに組み入れた。用量レベル 1（160mg AED QD）から開始した。用量レベル 1 のサイクル 1 の安全性評価（28 日間）を 3 例以上が完了し、DLT が認められない場合に用量レベル 2［160mg AED QD/BID（160mg AED QD を 14 日間投与し、忍容性が認められた場合に 160mg AED BID に増量)］への組入れを可能とした。用量レベル 1 のいずれかの時点で 2 例以上に DLT が認められた場合には、用量レベル 1 への登録を中止し、用量レベル－1（120 mg AED QD）へ減量することとした。同様に、用量レベル 2 のいずれかの時点で 2 例以上に DLT が認められた場合は、用量を漸減することとした。
主要評価項目	最大耐量（MTD）、最大投与量（MAD）、小児の第Ⅱ相パートの推奨用量（RP2D）
結果	第Ⅰ相（用量漸増）パートでは MTD に到達せず、DLT 基準に合致した被験者は認められなかった。第Ⅰ相パートから得られた予備的な安全性所見及び臨床的有用性の初期のエビデンス、並びに、補助的な PK 曝露量に基づき、小児被験者におけるレポトレクチニブの RP2D は以下のように選択された。 • 最初の 14 日間は 160mg AED QD で投与し、その後は被験者の安全性及び忍容性に基づき、以下の基準を満たす場合に、用量を 160mg AED BID に増量可能とした。 ・治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が認められない ・管理不能な Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が認められない ・Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない

オータイロカプセル 40mg、同 160mg
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
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〉
通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
• 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

（3）用量反応探索試験

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 TPX-0005-01（TRIDENT-1 試験）第Ⅰa, Ⅰb, Ⅰc 相パート[5)]

「Ⅴ. 5.（2）臨床薬理試験」の項参照

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 TPX-0005-01（TRIDENT-1 試験）第Ⅱ相パート[2,3,6)]

目的：*ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者又は *NTRK1*～*3* 融合遺伝子陽性進行固形癌患者を対象に 6 つの拡大コホート（EXP）において、レポトレクチニブの有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同非盲検反復投与試験、6 コホート（EXP-1～6） • EXP-1：ROS1-TKI による治療歴のない *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 • EXP-2：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴のある *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 • EXP-3：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なしの *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 • EXP-4：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なしの *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 • EXP-5：TRK-TKI による治療歴のない *NTRK* 融合遺伝子陽性進行固形癌患者 • EXP-6：TRK-TKI による治療歴がある *NTRK* 融合遺伝子陽性進行固形癌患者 上記の他、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち、EXP-3 の定義を満たさなくなった被験者を「EXP-other」とした。
対象	*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者又は *NTRK1*～*3* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 462 例（2023 年 10 月 15 日データカットオフ） EXP1～4（2022 年 12 月 19 日データカットオフ） ・有効性解析対象集団：156 例（EXP-1：63 例、EXP-2：23 例、EXP-3：17 例、EXP-4：53 例） ・安全性解析対象集団：312 例 EXP5,6（2023 年 10 月 15 日データカットオフ） ・有効性解析対象集団：79 例（EXP-5：35 例、EXP-6：44 例） ・安全性解析対象集団：135 例
主な選択基準	• *ROS1* 又は *NTRK1*～*3* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌（原発性 CNS 腫瘍を含む）の診断が組織学的又は細胞学的に確認されている。 • 12 歳以上（又は各国の規制要件により 20 歳以上）である。 • 次世代シーケンシング（NGS）又は定量的ポリメラーゼ連鎖反応検査のいずれかを用いた組織ベースの治験実施施設での検査で、*ROS1* 又は *NTRK1*～*3* 遺伝子融合の記録がある患者とする。治験実施施設での検査として蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法を使用した場合、患者の *ROS1* 遺伝子融合状態を本試験への組入れ前に確認する必要がある。 • ECOG PS が 0 又は 1 である。 • 組入れ前に、治験依頼者が選択した BICR によりプロスペクティブに確認された RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能な標的病変を 1 つ以上有する。RECIST ガイドライン 1.1 版の定義による CNS 病変のみの測定可能な標的病変が 10mm 以上の患者は適格とする。
主な除外基準	• 他の治療的臨床試験に同時に参加している。 • 症候性の脳転移又は軟膜病変を有する。 • 過去 2 年以内に治療を要する癌の既往がある。ただし、皮膚の有棘細胞癌又は基底細胞癌、あるいは完全に切除した上皮内癌を除く。 • レポトレクチニブ投与開始前 4 週間以内に大手術を受けた。治験組入れ前 2 週間以内に放射線療法（骨痛緩和のための緩和療法を除く）を受けた。緩和的放射線療法（10 分割照射以下）は、治験組入れの 48 時間以上前に完了していなければならない。 • 臨床的に重大な心血管疾患（活動性又は組入れ前 6 ヵ月以内）：心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパス移植、症候性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会分類クラスⅡ以上）、脳血管発作又は一過性脳虚血発作、症候性徐脈、抗不整脈薬を要する。CTCAE Version 4.03 Grade 2 以上の不整脈が持続している。
試験方法	レポトレクチニブは 40mg カプセル剤として投与した。第Ⅰ相パートで決定した RP2D で 28 日間の投与サイクルで経口投与した。

最初の 14 日間は 160mg QD とし、その後は、患者の安全性及び忍容性に基づき、以下の特定の基準を満たす場合に、用量を160mg BIDに増量可能とした。
・治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が認められない
・管理不能な Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調、錯感覚が認められない
・Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない
疾患進行又は死亡が確認されるまで投与を継続することとした。

主要評価項目

奏効率（ORR）［BICR 評価］

副次評価項目

臨床的有用率（CBR）、奏効までの期間（TTR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、頭蓋内病変の奏効率（IC-ORR）、頭蓋内病変の無増悪生存期間（CNS-PFS）［全て BICR 評価］、全生存期間（OS）、安全性

解析計画

有効性の解析対象集団は、第 II 相パートに組み入れられレポトレクチニブが投与された患者のうち、データカットオフ時点で十分なフォローアップ期間（投与後の最初の腫瘍評価から 12 ヵ月以上経過している）がある患者とした。

有効性

主要評価項目である BICR 評価による ORR は、奏効が認められた患者の割合と定義した。Clopper-Pearson 法により ORR の両側 95%CI を算出した。副次評価項目である CBR は、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく BOR が CR、PR 又は 6 週間以上の安定（SD）を達成した患者の割合と定義し、Clopper-Pearson 法により 95%CI を算出した。TTR は、レポトレクチニブ初回投与から RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく奏効（CR 又は PR）が最初に記録されるまでの期間と定義し、要約統計量（中央値、最小値及び最大値）を示した。DOR は、CR 又は PR が確定した患者を対象に、Kaplan-Meier 法を用いてイベント発現までの期間の中央値及びその両側 95%CI（Greenwood 式）を算出した。PFS は、Kaplan-Meier 法により中央値及びその 95%CI（Greenwood 式）を算出した。OS は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値とその 95% CI（Greenwood 式）を算出した。頭蓋内病変の奏効率（IC-ORR）、頭蓋内病変の無増悪生存期間（CNS-PFS）は、ベースライン時に脳転移が認められた患者を対象に、m-RECIST ガイドライン 1.1 版の基準を用いて上記と同様に解析した。

安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.0 を用いてコード化した。有害事象の Grade は、CTCAE Version 4.03 に従って評価した。TEAE は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに発現又は悪化した有害事象と定義した。TEAE を、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。治験薬の最終投与後 28 日以内に発現した死亡を試験期間中の死亡と定義した。

結果

〈*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〉

有効性

2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点における、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした EXP-1～4 の各コホートについて、第 II 相パートの有効性の結果を以下に示す。

	EXP-1 （N=63）	EXP-2 （N=23）	EXP-3 （N=17）	EXP-4 （N=53）
ORR, % (95%CI)	77.8 (65.5, 87.3)	43.5 (23.2, 65.5)	29.4 (10.3, 56.0)	37.7 (24.8, 52.1)
CBR, % (95%CI)	95.2 (86.7, 99.0)	69.6 (47.1, 86.8)	47.1 (23.0, 72.2)	79.2 (65.9, 89.2)
DOR, 月 中央値（95%CI）	NE (25.6, NE)	8.03 (4.5, NE)	7.36 (3.5, NE)	14.75 (7.5, NE)
PFS, 月 中央値（95%CI）	NE (27.4, NE)	5.42 (3.5, 10.5)	2.56 (1.3, 6.0)	9.03 (6.8, 19.6)
OS, 月 中央値（95%CI）	NE	22.80 (9.8, NE)	4.93 (2.4, NE)	20.53 (17.8, NE)
IC-ORR, n/N（95%CI）	8/9 (51.8, 99.7)	2/4 (6.8, 93.2)	0/2 (0.0, 84.2)	5/13 (13.9, 68.4)
CNS-PFS, 月 中央値（95%CI）	NE (17.8, NE)	NE (1.0, NE)	1.79 (0.8, NE)	8.44 (3.4, NE)

追跡期間中央値は 15.951 ヵ月

安全性
2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点における、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした EXP-1～4 の各コホートについて、第Ⅱ相パートの安全性の結果を以下に示す。
レポトレクチニブの投与を受けた患者の 95.8%（299/312 例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、浮動性めまい 57.7%（180/312 例）、味覚不全 48.7%（152/312 例）、錯感覚 30.4%（95/312 例）、便秘 26.3%（82/312 例）、貧血 25.3%（79/312 例）、運動失調 20.2%（63/312 例）、ALT 増加 19.9%（62/312 例）、AST 増加 19.6%（61/312 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 17.0%（53/312 例）、筋力低下 15.1%（47/312 例）、疲労 14.4%（45/312 例）、記憶障害 12.5%（39/312 例）、体重増加 11.5%（36/312 例）、悪心 10.9%（34/312 例）及び神経痛 10.3%（32/312 例）であった。
重篤な副作用は 7.7%（24/312 例）に認められ、主な副作用（1%以上）は肺臓炎 1.3%（4/312 例）、心嚢液貯留 1.0%（3/312 例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は 3.5%（11/312 例）に認められ、3 例以上報告された副作用は肺臓炎 1.0%（3/312 例）及び筋力低下 1.0%（3/312 例）であった。死亡に至った副作用は報告されなかった。（第Ⅱ相パート）

〈*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
有効性
2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象とした EXP-5,6 の各コホートについて、第Ⅱ相パートの有効性の結果を以下に示す。

	EXP-5 （N=35）	EXP-6 （N=44）
ORR, % (95%CI)	60.0 (42.1, 76.1)	52.3 (36.7, 67.5)
CBR, % (95%CI)	82.9 (66.4, 93.4)	75.0 (59.7, 86.8)
DOR, 月 中央値（95%CI）	NE	9.95 (7.4, 13.0)
PFS, 月 中央値（95%CI）	30.26 (5.8, NE)	7.36 (3.9, 9.7)
OS, 月 中央値（95%CI）	NE (25.6, NE)	16.79 (9.6, 22.3)
IC-ORR, n/N（95%CI）	2/2 (15.8, 100.0)	3/4 (19.4, 99.4)
CNS-PFS, 月 中央値（95%CI）	NE	9.15 (1.6, NE)

追跡期間中央値は 19.91 ヵ月

がん種別の有効性
2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者のがん種別の奏効率の結果を以下に示す。

がん種	TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴なし(35 例)	
	奏効例数/評価可能例数	奏効率(%)[95%CI]
非小細胞肺癌	13/21	61.9 [38.4, 81.9]
唾液腺癌	3/3	100 [29.2, 100.0]
甲状腺癌	3/3	100 [29.2, 100.0]
軟部肉腫	2/3	66.7 [9.4, 99.2]
乳癌	0/2	0 [0.0, 84.2]

結腸·直腸癌	0/1	0 [0.0, 97.5]
食道癌	0/1	0 [0.0, 97.5]
頭頸部癌	0/1	0 [0.0, 97.5]

がん種	TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴あり(44 例)	
	奏効例数/評価可能例数	奏効率(%)[95%CI]
非小細胞肺癌	6/13	46.2 [19.2, 74.9]
唾液腺癌	6/7	85.7 [42.1, 99.6]
軟部肉腫	3/8	37.5 [8.5, 75.5]
甲状腺癌	2/4	50.0 [6.8, 93.2]
神経内分泌腫瘍	2/2	100 [15.8, 100.0]
胆管癌	1/2	50.0 [1.3, 98.7]
結腸·直腸癌	1/2	50.0 [1.3, 98.7]
膠芽腫	1/2	50.0 [1.3, 98.7]
膵癌	0/2	0 [0.0, 84.2]
乳癌	1/1	100 [2.5, 100.0]
原発不明癌	0/1	0 [0.0, 97.5]

安全性

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象とした EXP-5,6 の各コホートについて、第Ⅱ相パートの安全性の結果を以下に示す。

レポトレクチニブの投与を受けた患者の 97.0%（131/135 例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、浮動性めまい 59.3%（80/135 例）、味覚不全 54.8%（74/135 例）、貧血 31.9%（43/135 例）、錯感覚 30.4%（41/135 例）、便秘 28.9%（39/135 例）、運動失調 23.0%（31/135 例）、疲労 20.7%（28/135 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 18.5%（25/135 例）、筋力低下 16.3%（22/135 例）、AST 増加 15.6%（21/135 例）、ALT 増加 14.8%（20/135 例）、下痢 14.1%（19/135 例）、悪心 13.3%（18/135 例）、記憶障害 11.9%（16/135 例）、体重増加 11.9%（16/135 例）、呼吸困難 11.1%（15/135 例）、注意力障害 11.1%（15/135 例）、頭痛 10.4%（14/135 例）及び傾眠 10.4%（14/135 例）であった。

重篤な副作用は 13.3%（18/135 例）に認められ、主な副作用（2 例以上）は浮動性めまい、肺炎及び筋力低下各 1.5%（2/135 例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は 3.7%（5/135 例）に認められ、肺臓炎、肺高血圧症、筋力低下、疲労及び転倒各 1 例であった。死亡に至った副作用は心肺停止 1 例（0.7%）であった。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 TPX-0005-07（CARE 試験）第Ⅰ相パート [4)]

「Ⅴ. 5.（2）臨床薬理試験」の項参照

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 TPX-0005-07（CARE 試験） [4,7)]

目的： *ROS1*、*NTRK1～3* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行又は再発の固形癌を有する小児及び若年成人患者におけるレポトレクチニブの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍効果を検討する。

試験デザイン	多施設共同非盲検単群試験、3 コホート • コホート 1：TRK-TKI 未治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者 • コホート 2：TRK-TKI 既治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者 • コホート 3：*ROS1* 融合遺伝子又はその他の *ROS1* 遺伝子異常（増幅及び点突然変異を含む）を有し、測定可能病変を有する進行固形癌患者

対象	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例 • NTRK 有効性評価可能集団：6 例（TRK-TKI 未治療：2 例、TRK-TKI 既治療：4 例） • 安全性解析対象集団：19 例
主な選択基準	• コホート 1：TRK-TKI 未治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者（原発性 CNS 腫瘍を含む）。化学療法又は免疫療法の前治療のライン数は問わない。被験者は、適切な評価基準（例えば、RECIST ガイドライン 1.1 版又は RANO 規準）に従って、ベースライン時に治験担当医師が評価した測定可能病変を 1 つ以上有している必要がある。また、本試験への組入れ前に BICR による測定可能病変の有無の確認が必須である。 • コホート 2：TRK-TKI 既治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者（原発性 CNS 腫瘍を含む）。1～2 種類の TRK-TKI に対して不応若しくは不耐容、又は疾患進行が認められた患者。化学療法又は免疫療法の前治療のライン数は問わない。被験者は、適切な評価基準（例えば、RECIST ガイドライン 1.1 版又は RANO 規準）に従って、ベースライン時に、治験担当医師が評価した測定可能病変を有している必要がある。また、本試験への組入れ前に BICR による測定可能病変の有無の確認が必須である。 • コホート 3：*ROS1* 融合遺伝子又はその他の *ROS1* 遺伝子異常（増幅及び点突然変異を含む）を有し、測定可能病変を有する進行固形癌患者（BICR による測定可能病変の有無の確認はコホート 3 への組入れには必要ない）。
主な除外基準	• 骨髄穿刺のみで評価可能な骨髄病変を有する神経芽腫の患者。 • レポトレクチニブ投与開始前 14 日（2 週間）以内に大手術を受けた患者。 • 継続治療を必要とする既知の活動性感染症（細菌性、真菌性、又は HIV を含むウイルス性）を有する患者。 • 消化器疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎、短腸症候群）又は薬剤吸収に影響を与える可能性のあるその他の吸収不良症候群を有する患者。 • 心疾患の以下の基準のいずれかに該当する患者： ・スクリーニング時の安静時心電図における平均 QTc 間隔が 480 ミリ秒を超える ・安静時心電図におけるリズム、伝導、又は波形の臨床的に重要な異常（例：完全左脚ブロック、3 度房室ブロック、2 度房室ブロック、PR 間隔> 250 msec） ・心不全、先天性 QT 延長症候群、QT 延長症候群の家族歴、又は QT 間隔を延長させることが知られている併用薬など、QTc 延長又は不整脈イベントのリスクを高める因子 • CTCAE Grade 2 以上の末梢神経障害を有する患者。 • 強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤による治療を受けている、又は治療が必要になることが予想される患者。 • レポトレクチニブ及び／又はその添加物に対する潜在的なアレルギーを有する患者。
試験方法	レポトレクチニブは 10mg 及び 40mg カプセル剤で投与した。また、カプセル剤の服用が困難な患者に対しては、レポトレクチニブの経口懸濁液（32 mg/mL）で投与した。レポトレクチニブは、食事の有無にかかわらず、QD 又は BID で 28 日間の投与サイクルで経口投与した。 以下の用法・用量*でレポトレクチニブを投与した。 第 II 相パートでは、第 I 相パートで決定した RP2D で投与した。最初の 14 日間は 160mg AED QD とし、その後は、患者の安全性及び忍容性に基づき、次の基準を満たす場合に 160 mg AED BID 投与への増量を可能とした。 ・治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が認められない ・管理不能な Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚が認められない ・Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない *：第 II 相パートでのレポトレクチニブの処方実用量は体重に基づき、以下のとおりとした。 体重 30kg 以上 40kg 未満の患者：カプセル製剤で 120 mg又は 3.8mL の経口懸濁液（32mg/mL）を投与

	体重 40kg 以上 50kg 未満の患者：カプセル製剤で 140 ㎎又は 4.4 mL の経口懸濁液（32mg/mL）を投与 体重 50kg 以上の患者：カプセル製剤で 160 ㎎又は 5mL の経口懸濁液（32mg/mL）を投与 なお、最大投与量は体重にかかわらず 160mg AED BID 以下とした。
主要評価項目	奏効率（ORR）（BICR 評価）
副次評価項目	臨床的有用率（CBR）、奏効期間（DOR）（全て BICR 評価）
解析計画	有効性及び安全性の解析には、第 I 相パートと第 II 相パートを統合したデータを使用した。 有効性の解析対象集団である NTRK 有効性評価可能集団は、ベースライン時に中央検査機関で測定可能病変が記録され、レポトレクチニブ投与後に 1 回以上の腫瘍評価が得られており、ベースライン後の最初のスキャンから 12 ヵ月以上のフォローアップ期間を有する、本試験に組み入れられた *NTRK* 遺伝子再構成を有する全ての患者とした。 **有効性** 主要評価項目である BICR 評価による ORR は、奏効が認められた患者の割合と定義した。Clopper-Pearson 法により ORR の両側 95%CI を算出した。副次評価項目である CBR は、RECIST ガイドライン 1.1 版（又は RANO 規準）に基づく BOR が CR、PR 又は 6 週間以上の安定（SD）を達成した患者の割合と定義し、Clopper-Pearson 法により 95%CI を算出した。DOR は、CR 又は PR が確定した患者を対象に、Kaplan-Meier 法を用いてイベント発現までの期間の中央値及びその両側 95%CI（Greenwood 式）を算出した。 **安全性** 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.1 を用いてコード化した。有害事象の Grade は、CTCAE Version 4.03 に従って評価した。TEAE は治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに発現した有害事象と定義した。TEAE を、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。治験薬の最終投与後 28 日以内に発現した死亡を試験期間中の死亡と定義した。
結果	**有効性** 2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象とした TRK-TKI 未治療及び TRK-TKI 既治療の各コホートについて、有効性の結果を以下に示す。 TRK-TKI 未治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者 2 例の主要評価項目である ORR［95%CI］は、50.0%［1.3, 98.7］（1/2 例）であり、BOR（BICR 評価）は、CR が 1 例、PD が 1 例であった。CR が認められた 1 例の DOR は 7.6+（打ち切り）ヵ月であった。 TRK-TKI 既治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者 4 例の ORR［95%CI］は、25.0%［0.6, 80.6］（1/4 例）であり、BOR（BICR 評価）は、PR が 1 例、PD が 3 例であった。PR が認められた 1 例の DOR は 9.2 ヵ月であった。 がん種別の有効性 2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者のがん種別の奏効率の結果を以下に示す。 TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴なし <table><tr><th>年齢</th><th>がん種</th><th>1 回投与量 [a]</th><th>最良総合効果 [b]</th></tr><tr><td>13</td><td>紡錘細胞肉腫</td><td>140mg</td><td>CR</td></tr><tr><td>15</td><td>退形成性上衣腫</td><td>160mg</td><td>PD</td></tr></table>

TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴あり

年齢	がん種	1 回投与量[a]	最良総合効果[b]
1	先天性間葉芽腎腫	51.2mg[c]	PD
3	乳児線維肉腫	76.8mg[c]	PD
7	膠芽腫	120mg	PR
7	乳児型大脳半球脳腫	140.8mg[c]	PD

a 本剤の承認された用量は「4 歳以上の小児には、1 回 160mg（体重 30kg 以上）又は 120mg（30kg 未満）」である。

b 紡錘細胞肉腫、先天性間葉芽腎腫及び乳児線維肉腫は RECIST ver.1.1、退形成性上衣腫、膠芽腫及び乳児型大脳半球脳腫は RANO 規準に基づき判定した。

c 経口懸濁液（本邦未承認）が投与された。

安全性

2023 年 10 月 15 日データカットオフ時点における、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者 19 例の安全性の結果を以下に示す。
レポトレクチニブの投与を受けた患者の 89.5%（17/19 例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 31.6%（6/19 例）、貧血 26.3%（5/19 例）、味覚不全 26.3%（5/19 例）、白血球数減少 26.3%（5/19 例）、体重増加 21.1%（4/19 例）、錯感覚 21.1%（4/19 例）、浮動性めまい 15.8%（3/19 例）、悪心 15.8%（3/19 例）、リンパ球数減少 15.8%（3/19 例）、好中球数減少 15.8%（3/19 例）、便秘 10.5%（2/19 例）、心電図 QT 延長 10.5%（2/19 例）、傾眠 10.5%（2/19 例）、歩行障害 10.5%（2/19 例）であった。
重篤な副作用は 10.5%（2/19 例）に認められ、浮動性めまい及びストレス骨折各 5.3%（1/19 例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は報告されなかった。

ROS1 遺伝子融合又は *NTRK* 遺伝子融合のように患者が極めて少ない希少なサブタイプは単群の第 II 相試験の腫瘍縮小効果で評価する場合があることを当局が通知しており、既存の ROS1 又は NTRK を標的とする治療薬も単群試験の結果から承認されていることから第 I / II 相試験である TRIDENT-1 試験及び CARE 試験に基づき申請を行った。

オータイロカプセル 40mg、同 160mg
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
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〉
通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

該当資料なし

2）安全性試験

該当資料なし

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

特定使用成績調査（小児）（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）	
安全性検討事項	中枢神経系障害、間質性肺疾患、骨折
試験の目的	*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対して本剤を投与した 18 歳未満の小児患者を対象とし、本剤を使用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）、主に中枢神経系障害、間質性肺疾患及び骨折の発現状況を把握すること
調査期間	本効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認取得から 8 年 6 ヵ月
登録期間	本効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認取得から 6 年
目標症例数	本効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認取得後 6 年までに本剤を投与開始された小児患者（18 歳未満）の全症例
観察期間	本剤投与開始から 104 週間
実施方法	全例調査

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

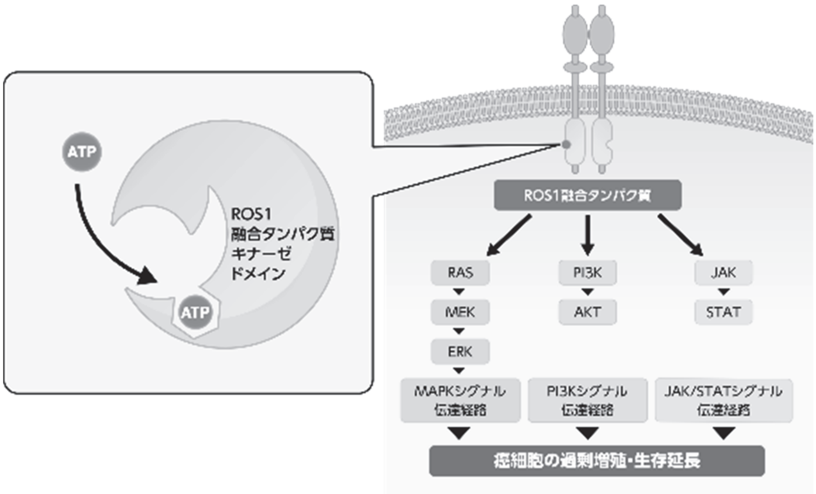
クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、タレトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2．薬理作用

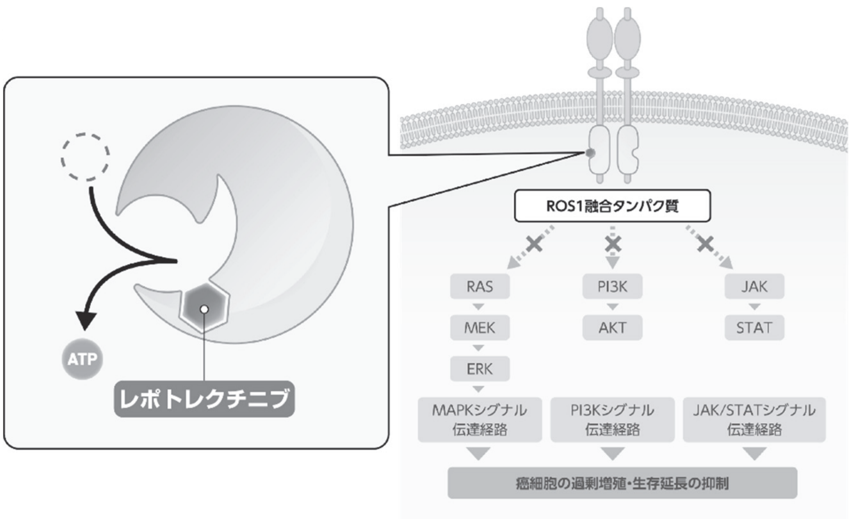
（1）作用部位・作用機序 [1, 8-10]

レポトレクチニブは、ROS1、TRK 及び ALK 等に対する ATP 競合型の低分子阻害剤である。ROS1 融合タンパク質や TRK 融合タンパク質は、下流のシグナル伝達経路の過剰な活性化を介して腫瘍増殖を亢進させており、レポトレクチニブは、ROS1 融合タンパク等のチロシンキナーゼ活性を阻害し、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。

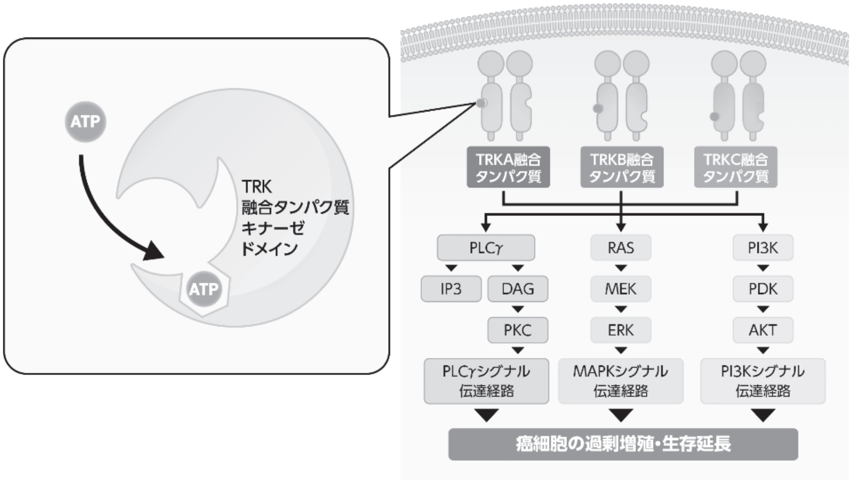
図Ⅵ. 1. ROS1 融合タンパク質による癌の増殖メカニズム



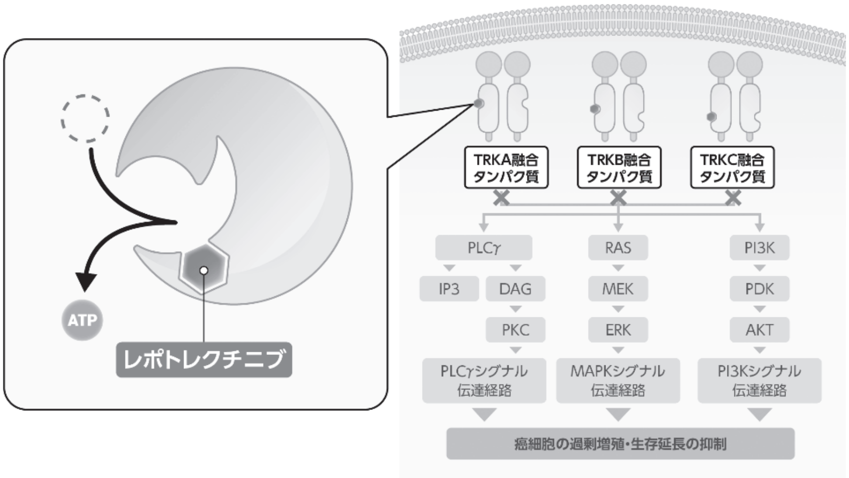
図Ⅵ. 2. レポトレクチニブによるシグナル抑制の作用機序



図VI. 3. TRK 融合タンパク質による癌の増殖メカニズム

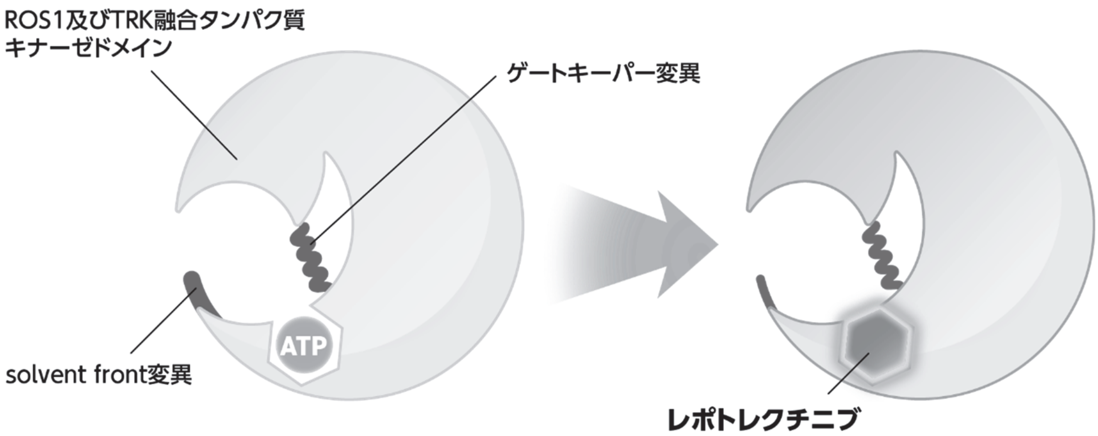


図VI. 4. レポトレクチニブによるシグナル抑制の作用機序



既存の TKI の多くは、高い結合親和性を得るために分子サイズが大きく、ATP 結合ポケットの外でもキナーゼドメインと相互作用するため、solvent front 変異のような薬剤結合を立体的に遮断する獲得耐性変異に対して脆弱である [8,9]。レポトレクチニブは、分子量が小さく（分子量：355.37）、強固な三次元大環状構造を有しており、ATP 結合部位へ正確かつ強力に結合することで、既存のキナーゼ阻害剤に対し臨床で生じる様々な耐性変異、特に solvent front 変異による立体障害を回避する [1,10,11]。

図VI. 5. 耐性変異に対するレポトレクチニブの作用機序



（2）薬効を裏付ける試験成績

1）耐性変異のない野生型（WT）及び変異型の ROS1、ALK 及び TRK ファミリーキナーゼのキナーゼ活性に対するレポトレクチニブの阻害活性 [12)]

遺伝子組換えヒト ROS1、ALK 及び TRK ファミリーキナーゼ並びにそれらの変異型に対するレポトレクチニブの阻害活性を放射性標識[^{33}P]-ATP を用いたキナーゼアッセイ（HotSpot™ assay）により評価した。

レポトレクチニブは、*in vitro* で ROS1 及び solvent front 変異型 ROS1 G2032R のキナーゼ活性をそれぞれ 0.0706 及び 0.456nM の 50%阻害濃度（IC_{50}）で阻害した。また、TRKA/B/C のキナーゼ活性をそれぞれ 0.826、0.0517、0.0956nM の IC_{50} で阻害した。レポトレクチニブは、ROS1、ALK 及び TRK ファミリーキナーゼ並びにそれらの変異型に対してキナーゼ阻害活性を示した。

表VI. 1. ROS1、ALK 及び TRK ファミリーキナーゼ並びにそれらの変異型に対するレポトレクチニブの阻害活性

標的	レポトレクチニブ IC_{50}(nM) at 10 μM ATP
ROS1	0.0706
ROS1（G2032R）	0.456
TPM3-ROS1	0.113
ALK	1.04
ALK（L1196M）	1.08
ALK（G1202R）	1.21
ALK（F1174L）	1.46
ALK（F1174S）	1.02
ALK（C1156Y）	0.932
ALK（S1206R）	0.525

標的	レポトレクチニブ IC_{50}(nM) at 10 μM ATP
ALK（L1152R）	1.23
ALK（R1275Q）	2.79
ALK（1151T Ins）	2.16
ALK（T1151M）	0.491
ALK（G1269A）	5.50
ALK（G1269S）	14.1
ALK-NPM1	1.23
TRKA	0.826
TRKB	0.0517
TRKC	0.0956

2）ROS1 融合タンパク質及びその変異型を発現する細胞株におけるレポトレクチニブの活性 [13)]

①SDC4-ROS1 及び CD74-ROS1 融合タンパク質並びにそれらの変異型を遺伝子導入した Ba/F3 細胞におけるレポトレクチニブの細胞増殖抑制活性

WT の ROS1 融合タンパク質及びその変異型を安定的に発現させた遺伝子導入 Ba/F3 細胞（マウス pro-B 細胞株）を用いて、レポトレクチニブ及び臨床で使用されている他の ROS1 阻害剤の細胞増殖抑制活性を評価した。

レポトレクチニブは、WT の SDC4-ROS1 又は CD74-ROS1 融合タンパク質を発現する Ba/F3 細胞に対して、細胞増殖抑制活性を示した（IC_{50}：いずれも＜ 0.2nM）。

さらに、SDC4-ROS1 G2032R 又は CD74-ROS1 G2032R を発現する Ba/F3 細胞の増殖を、それぞれ 3 及び 8.4nM の IC_{50} で阻害した。また、CD74-ROS1 D2033N 発現 Ba/F3 細胞において 0.15nM、CD74-ROS1 L2026M 発現 Ba/F3 細胞において 10nM の IC_{50} で細胞増殖を抑制した。

表VI. 2. SDC4-ROS1 及び CD74-ROS1 融合タンパク質並びにそれらの変異型を発現する Ba/F3 細胞におけるレポトレクチニブ及び他の ROS1 阻害剤の細胞増殖抑制活性

	IC_{50} (nM) Ba/F3 SDC4-ROS1		IC_{50} (nM) Ba/F3 CD74-ROS1			
	WT	G2032R	WT	G2032R	D2033N	L2026M
レポトレクチニブ	＜ 0.2	3	＜ 0.2	8.4	0.15	10
クリゾチニブ	20	4661	9.7	1402	139	606.4
エヌトレクチニブ	NT	NT	23.5	2549	137.4	2056

以上の結果から、WT の *ROS1* 融合遺伝子 SDC4-ROS1 及び CD74-ROS1 を発現する Ba/F3 細胞と同様に、それらの solvent front 変異型 G2032R 及び D2033N 並びにゲートキーパー変異型 L2026M を発現する Ba/F3 細胞においてもレポトレクチニブが細胞増殖抑制活性を有することが示された。

②CD74-ROS1 融合タンパク質並びにその変異型 G2032R、L2026M 及び D2033N を遺伝子導入した NIH3T3 細胞におけるキナーゼ自己リン酸化の阻害

WT の CD74-ROS1 を発現する遺伝子導入 NIH3T3 細胞（マウス線維芽細胞株）を用いて、ROS1 の WT 及び G2032R 変異型の自己リン酸化に対するレポトレクチニブの阻害活性をクリゾチニブと比較評価した。

WT の CD74-ROS1 を発現する遺伝子導入 NIH3T3 細胞において、レポトレクチニブは ROS1 の自己リン酸化を 1nM 未満の IC_{50} で阻害し、クリゾチニブの IC_{50} は約 10nM であった。

変異型 CD74-ROS1 融合タンパク質 G2032R、L2026M 又は D2033N を発現する NIH3T3 細胞においても、レポトレクチニブは変異型 ROS1 の自己リン酸化を阻害し、IC_{50} はそれぞれ約 3、10 及び 1nM であった。クリゾチニブは 1000nM までの濃度で CD74-ROS1 G2032R 及び L2026M の自己リン酸化を阻害せず、CD74-ROS1 D2033N に対して IC_{50} は約 100nM であった。

以上より、レポトレクチニブは、臨床でみられる耐性変異の solvent front 変異型 G2032R 及び D2033N 並びにゲートキーパー変異型 L2026M において、活性が認められたことから、臨床でクリゾチニブに対する耐性変異型においても有効性を示すことが期待される。

3）TRK 融合タンパク質及びその変異型を発現する細胞株におけるレポトレクチニブの活性[13)]

①*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子を内因性に発現する KM12 細胞におけるレポトレクチニブの細胞増殖抑制活性並びに TPM3-TRKA 自己リン酸化及びその下流のシグナル伝達分子リン酸化の阻害活性

TPM3-NTRK1 融合遺伝子を内因性に発現するヒト大腸癌細胞株 KM12 並びに TRK 融合タンパク質（WT 及び変異型）を安定的に発現する遺伝子導入 Ba/F3 及び NIH3T3 細胞を用いて、レポトレクチニブの細胞増殖及び TRK 自己リン酸化に対する阻害作用を評価した。

レポトレクチニブは KM12 細胞の増殖を抑制し、IC_{50} は 0.2 nM であった。

表VI. 3. *TPM3-NTRK1* 融合遺伝子を内因性に発現する KM12 細胞におけるレポトレクチニブの細胞増殖抑制活性

	IC_{50} (nM) KM12 TPM3-TRKA
レポトレクチニブ	0.2
エヌトレクチニブ	9.2
ラロトレクチニブ	12.3

KM12 細胞における TPM3-TRKA 自己リン酸化及び下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対するレポトレクチニブの阻害作用について、レポトレクチニブは 0.01 nM の濃度で TPM3-TRKA 自己リン酸化を約 50%阻害し、下流のシグナル伝達分子である AKT 及び ERK のリン酸化も阻害した。

②TRK 融合タンパク質（WT 及び変異型）を遺伝子導入した Ba/F3 細胞におけるレポトレクチニブの細胞増殖抑制活性

WT の LMNA-TRKA、TEL-TRKB 及び TEL-TRKC 並びにそれらの solvent front 変異を含む TRK 融合タンパク質を遺伝子導入した Ba/F3 細胞において、レポトレクチニブ 及び他の TRK 阻害剤の細胞増殖抑制活性を評価した。

レポトレクチニブは、WT の TRK 融合タンパク質を発現する細胞に対して、強力な増殖抑制作用を示した（IC_{50}：＜0.2 nM)。また、レポトレクチニブは solvent front 変異型 TRKA G595R、TRKB G639R 及び TRKC G623R を発現する細胞に対しても、それぞれ 0.4、0.6 及び 0.39 nM の IC_{50} で増殖を抑制した。

表VI. 4. TRK 融合タンパク質（WT 及び変異型）を遺伝子導入した Ba/F3 細胞に対するレポトレクチニブ及び他の TRK 阻害剤の細胞増殖抑制作用

	IC_{50} (nM) Ba/F3 LMNA-TRKA		IC_{50} (nM) Ba/F3 TEL-TRKB		IC_{50} (nM) Ba/F3 TEL-TRKC	
	WT	G595R	WT	G639R	WT	G623R
レポトレクチニブ	＜0.2	0.4	＜0.2	0.6	＜0.2	0.39
エヌトレクチニブ	0.5	705	＜0.5	1834	0.6	1623
ラロトレクチニブ	4	1024	10.9	3000	10.2	3239

③WT 並びに変異型の LMNA-TRKA 及び TEL-TRKB を遺伝子導入した NIH3T3 細胞におけるキナーゼ自己リン酸化の阻害

遺伝子導入 NIH3T3 細胞における WT 並びに変異型の LMNA-TRKA 及び TEL-TRKB の自己リン酸化に対するレポトレクチニブの阻害作用を評価した。

レポトレクチニブは 0.01nM の濃度で WT の TRKA 自己リン酸化を 50%超阻害し、エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブは、それぞれ 0.3 及び 3nM の濃度で WT の LMNA-TRKA の自己リン酸化を約 50%阻害した。また、レポトレクチニブは、0.1nM の濃度で LMNA-TRKA G595R の自己リン酸化を約 50%阻害したが、エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブはいずれも 1000nM において LMNA-TRKA G595R の自己リン酸化を約 50%阻害した。

LMNA-TRKA に対する作用と同様に、レポトレクチニブは TEL-TRKB WT（0.1nM で約 50%阻害）及び G639R 変異型（3nM で約 50%阻害）のいずれの自己リン酸化も阻害したが、エヌトレクチニブ及びラロトレクチニブの阻害作用はより弱く、それぞれ 3 及び 10nM で TEL-TRKB WT の自己リン酸化を約 50%阻害し、いずれも 1000nM において TEL-TRKB G639R の自己リン酸化を約 50%阻害した。

これらのデータから、レポトレクチニブは自己リン酸化及び細胞増殖アッセイにおいて、WT の TRK 融合タンパク質を阻害するだけでなく、他の TRK 阻害剤に抵抗性の solvent front 変異を有する TRK 融合タンパク質も阻害することが示された。

4）ALK 融合タンパク質及びその変異型を発現する細胞株におけるレポトレクチニブの活性 [13)]

①*NPM-ALK* 融合遺伝子を内因性に発現する Karpas299 細胞におけるレポトレクチニブの細胞増殖抑制活性

レポトレクチニブの Karpas299 細胞に対する細胞増殖抑制作用を評価した。

レポトレクチニブ は Karpas299 細胞の増殖を 23.7 nM の IC_{50} で抑制した。

②Karpas299 細胞におけるキナーゼ自己リン酸化及び ALK 下流のシグナル伝達分子のリン酸化の阻害

Karpas299 細胞を用いて、NPM-ALK 自己リン酸化及び ALK 下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対するレポトレクチニブの阻害活性を評価した。

レポトレクチニブは、Karpas299 細胞において 3 nM の濃度で ALK 自己リン酸化を 50%超阻害した。また、レポトレクチニブは STAT3、AKT 及び ERK などの NPM-ALK 下流のシグナル伝達分子のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

5）ROS1 融合タンパク質（WT 及び変異型）発現細胞移植マウスにおけるレポトレクチニブの *in vivo* 抗腫瘍効果 [14)]

雌性 SCID/Beige マウスの CD74-ROS1 又は CD74-ROS1 G2032R 発現 Ba/F3 細胞皮下移植モデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果

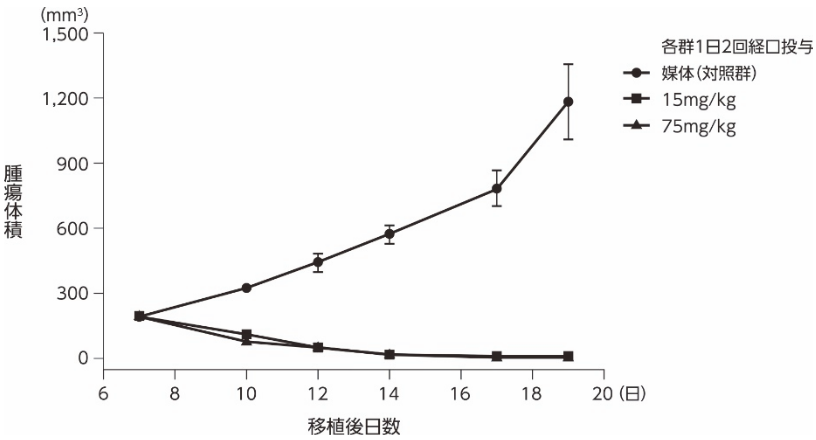
CD74-ROS1 WT 又は CD74-ROS1 G2032R を発現する遺伝子導入 Ba/F3 細胞を移植した雌性 SCID/Beige マウス担がんモデルを用いて、レポトレクチニブの抗腫瘍効果を評価した。

マウスに CD74-ROS1 WT 又は CD74-ROS1 G2032R を発現する Ba/F3 細胞を皮下移植し（Day 0)、平均腫瘍体積が約 200 mm^3 に達した時点で投与を開始した（CD74-ROS1 WT Ba/F3 腫瘍

担がんモデルでは Day 7、CD74-ROS1 G2032R Ba/F3 腫瘍担がんモデルでは Day 10)。マウス（各群 8 匹）に、媒体又は 15 及び 75 mg/kg/dose のレポトレクチニブを BID で 12 日間（CD74-ROS1 WT Ba/F3 腫瘍担がんモデル）又は 11 日間（CD74-ROS1 G2032R Ba/F3 腫瘍担がんモデル）経口投与した。

CD74-ROS1 WT Ba/F3 腫瘍担がんモデルマウスにレポトレクチニブを 15 及び 75 mg/kg/dose の用量で BID 投与した結果、腫瘍増殖が強力に抑制され、TGI はそれぞれ 197%及び 200%であり、いずれの用量においても統計学的に有意な腫瘍増殖抑制であった（媒体対照群との比較でいずれも $p < 0.0001$、二元配置反復測定分散分析）。

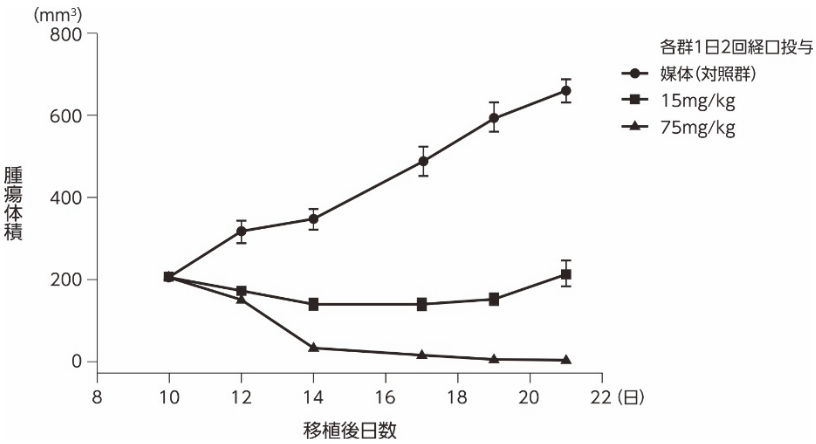
図VI. 6. 雌性 SCID/Beige マウスの CD74-ROS1 WT 発現 Ba/F3 腫瘍担がんモデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果



注：データは、グループあたり 8 匹の動物の平均値±標準誤差を表す。

CD74-ROS1 G2032R Ba/F3 腫瘍担がんモデルマウスにレポトレクチニブを 15 及び 75 mg/kg/dose の用量で BID 投与した結果、用量依存的な腫瘍増殖抑制が認められ、TGI はそれぞれ 99%及び 200%であった。腫瘍増殖抑制はいずれの用量においても統計学的に有意であり（媒体対照群との比較でいずれも $p < 0.0001$、二元配置反復測定分散分析）、75 mg/kg/dose 投与群では、完全な腫瘍退縮であった。

図VI. 7. 雌性 SCID/Beige マウスの CD74-ROS1 G2032R 発現 Ba/F3 腫瘍担がんモデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果



注：データは、グループあたり 8 匹の動物の平均値±標準誤差を表す。

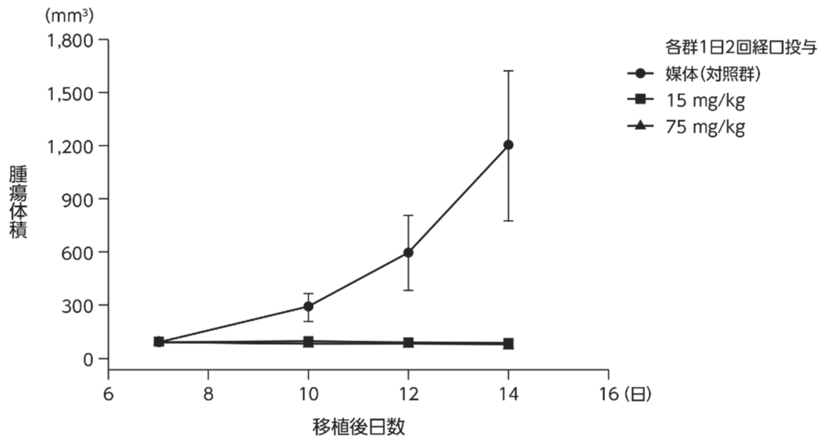
以上の結果より、WT の ROS1 融合タンパク質を発現する腫瘍及び現在臨床で使用されている ROS1 阻害剤に耐性を示す ROS1 G2032R 変異型融合タンパク質を発現する腫瘍に対して、レポトレクチニブが抗腫瘍活性を有することが示された。

6）TRK 融合タンパク質（WT 及び変異型）発現細胞移植マウスにおける評価

①雌性胸腺欠損ヌードマウスの TPM3-TRKA 発現 KM12 細胞皮下移植モデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果 [14)]

TPM3-TRKA 融合タンパク質を内因性に発現するヒト結腸癌由来 KM12 細胞を移植した雌性胸腺欠損ヌードマウスを用いて、レポトレクチニブの抗腫瘍効果を評価した。マウスに、KM12 細胞を皮下移植した（Day 0）。平均腫瘍体積が約 100mm^3 に達した時点で投与を開始した（Day 7）。マウス（各群 8 匹）に媒体又は 15 及び 75 mg/kg/dose のレポトレクチニブを BID で 7 日間経口投与した。レポトレクチニブを 15 及び 75 mg/kg/dose の用量で BID 投与した結果、KM12 腫瘍の増殖が強力に抑制され、いずれの用量においても試験終了時の TGI は約 110%で、統計学的に有意であった（媒体対照群との比較でいずれも $p < 0.05$、二元配置反復測定分散分析）。これらのデータから、KM12 腫瘍に対するレポトレクチニブの最大の抗腫瘍効果は 15 mg/kg/dose の用量で得られていることが示された。また、本モデルにおいて、いずれの用量のレポトレクチニブ投与でも体重減少は認められず、投与期間中に異常な症状は認められなかった。

図VI. 8. 雌性胸腺欠損ヌードマウスの TPM3-TRKA 発現ヒト KM12 腫瘍担がんモデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果



注：データは、グループあたり 8 匹の動物の平均値±標準誤差を表す。

②雌性胸腺欠損ヌードマウスの LMNA-TRKA WT 又は LMNA-TRKA G595R 発現 NIH3T3 細胞皮下移植モデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果 [14)]

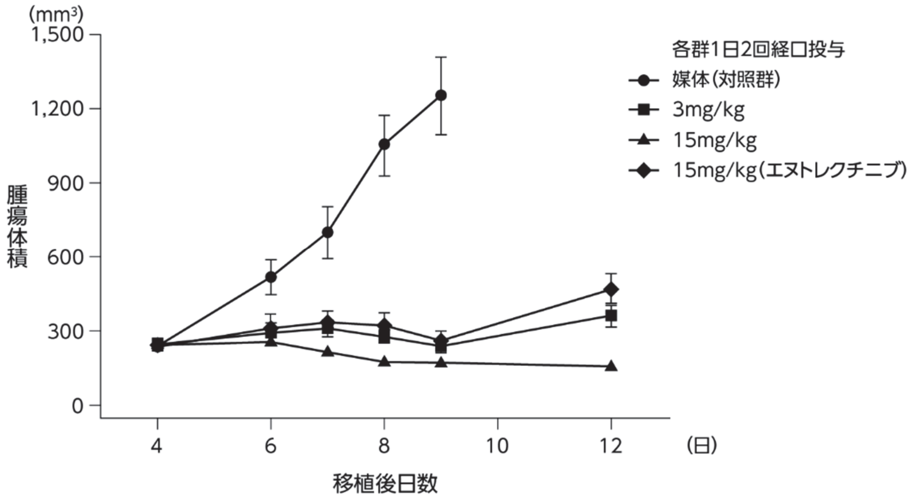
LMNA-TRKA WT 又は LMNA-TRKA G595R を発現する遺伝子導入 NIH3T3 細胞を移植した雌性胸腺欠損ヌードマウスを用いて、レポトレクチニブの抗腫瘍効果をエヌトレクチニブと比較評価した。

マウスに、LMNA-TRKA WT 又は LMNA-TRKA G595R を発現する NIH3T3 細胞を皮下移植し、平均腫瘍体積が約 240 mm^3 に達した時点で投与を開始した（Day 4）。

マウス（各群 8～10 匹）に、LMNA-TRKA WT NIH3T3 腫瘍担がんモデルでは、媒体、3 及び 15 mg/kg/dose のレポトレクチニブ又は 15 mg/kg/dose のエヌトレクチニブを、LMNA-TRKA G595R NIH3T3 腫瘍担がんモデルでは、媒体、3、15 及び 60 mg/kg/dose のレポトレクチニブ又は 60 mg/kg/dose のエヌトレクチニブを BID で 8 日間経口投与した。

LMNA-TRKA WT NIH3T3 腫瘍担がんモデルマウスにレポトレクチニブを 3 及び 15mg/kg の用量で BID 投与した結果、5 日間投与後（Day 9）に腫瘍増殖が抑制され（TGI はそれぞれ 100%及び 128%）、媒体対照群と比較して、いずれの用量でも統計学的に有意であった（$p < 0.0001$、二元配置反復測定分散分析）。また、エヌトレクチニブ 15mg/kg/dose の BID 投与では、Day9 の TGI は 98%で、媒体対照群と比較し統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた（$p<0.0001$、二元配置反復測定分散分析）。

図VI. 9. 雌性胸腺欠損ヌードマウスの LMNA-TRKA WT 発現 NIH3T3 腫瘍担がんモデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果

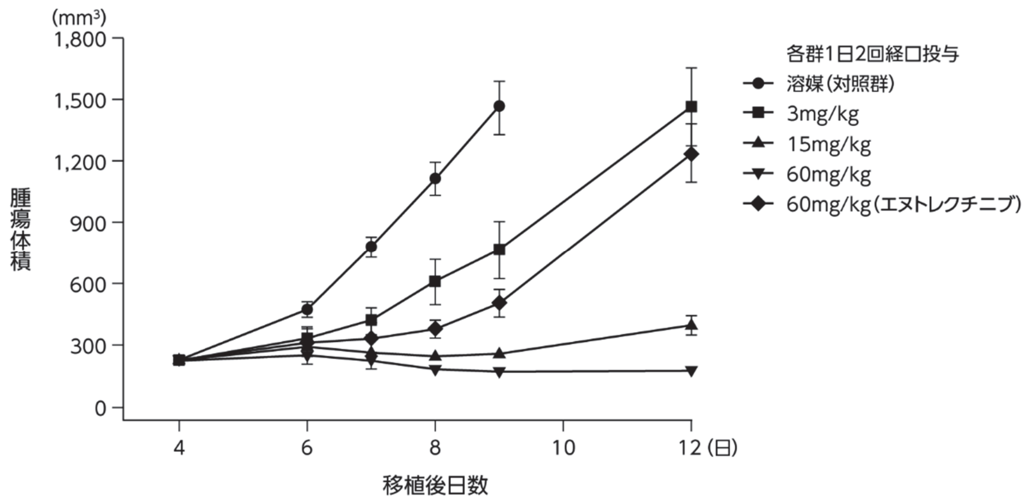


注：データは、グループあたり 8 匹の動物の平均値±標準誤差を表す。

LMNA-TRKA G595R NIH3T3 腫瘍担がんモデルマウスにレポトレクチニブを 3、15 又は 60 mg/kg の用量で BID 投与した結果、Day 9 の TGI はそれぞれ 56%、97%及び 123%であり、いずれの用量の腫瘍増殖抑制作用も、媒体対照群と比較し統計学的に有意であった（それぞれ $p < 0.001$、$p < 0.0001$ 及び $p < 0.0001$、二元配置反復測定分散分析）。エヌトレクチニブ 60mg/kg/dose の BID 投与では Day9 の TGI は 78%であり、媒体対照群と比較し統計学的に有意であった（$p<0.0001$、二元配置反復測定分散分析）。

これらのことより、レポトレクチニブは solvent front 変異型の TRKA G595R を有する LMNA-TRKA NIH3T3 腫瘍の増殖を抑制した。

図VI. 10. 雌性胸腺欠損ヌードマウスの LMNA-TRKA G595R 発現 NIH3T3 腫瘍担がんモデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果



注：データは、グループあたり 8 ～10 匹の動物の平均値±標準誤差を表す。

7）ALK 融合タンパク質（WT 及び変異型）発現細胞移植マウスにおける評価

雌性 SCID/Beige マウスの NPM-ALK 発現 Karpas299 細胞皮下移植モデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果、血漿中薬物濃度及び PD 作用 [14)]

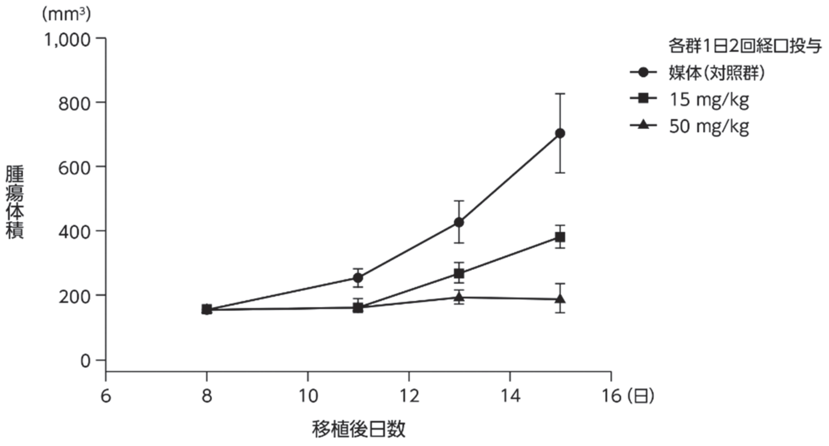
NPM-ALK 融合タンパク質を内因性に発現するヒト T 細胞リンパ腫 Karpas299 細胞を移植した雌性 SCID/Beige マウスを用い、レポトレクチニブの抗腫瘍効果、血漿中薬物濃度及び PD 作用を評価した。

マウスに Karpas299 細胞を皮下移植し（Day 0）、平均腫瘍体積が約 190 mm^3 に達した時点で投与を開始した（Day 8）。マウス（各群 8 匹）に、媒体又は 15 及び 50 mg/kg/dose のレポトレクチニブを BID で 7 日間経口投与した。

また、本モデルにおけるレポトレクチニブの血漿中薬物濃度及び PD 作用を評価するため、抗腫瘍効果評価終了後の最終投与 3 及び 12 時間後に各群 2～4 匹から血漿及び腫瘍組織を採取した。血漿中のレポトレクチニブ濃度を LC-MS/MS により測定し、腫瘍組織における NPM-ALK の自己リン酸化並びに STAT3、AKT 及び ERK1/2 などの下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対するレポトレクチニブの阻害効果をウエスタンブロット法により評価した。

レポトレクチニブを 15 及び 50 mg/kg/dose の用量で BID 投与すると、腫瘍増殖が強力に抑制され、試験終了時の TGI はそれぞれ 59%及び 94%であり、いずれの群においても統計学的に有意であった（媒体対照群との比較でそれぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.001$、二元配置反復測定分散分析）。本モデルにおいて、いずれの用量でもレポトレクチニブ投与による体重減少は認められなかった。

図VI. 11. 雌性 SCID/Beige マウスの NPM-ALK 発現 Karpas299 腫瘍担がんモデルにおけるレポトレクチニブの抗腫瘍効果



注：データは、グループあたり 8 匹の動物の平均値±標準誤差を表す。

15 mg/kg/dose BID の 7 日間投与では、レポトレクチニブの血漿中濃度は最終投与 3 時間後で 1050 nM、12 時間後で 228 nM であり、その際の NPM-ALK の自己リン酸化阻害はそれぞれ 91%及び 79%で、ALK 下流のシグナル伝達分子 STAT3 のリン酸化阻害はそれぞれ 92%及び 67%であった。50 mg/kg/dose BID の 7 日間投与では、レポトレクチニブの血漿中濃度は最終投与 3 時間後で 4596 nM、12 時間後で 453 nM であり、NPM-ALK の自己リン酸化阻害はそれぞれ 96%及び 90%、STAT3 リン酸化阻害はそれぞれ 97%及び 77%であった。さらに、レポトレクチニブはいずれの用量においても AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対しても阻害作用を示した。

表Ⅵ. 5. 雌性 SCID/Beige マウスの Karpas299 腫瘍担がんモデルにおける NPM-ALK、STAT3、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対するレポトレクチニブ 7 日間 BID 投与時の PD 作用

投与量	最終投与後の時点 (h)	マウスの数	% of control			
			Phospho-ALK	Phospho-STAT3	Phospho-AKT	Phospho-ERK1/2
15 mg/kg 7 日間 BID	3	4	9.5 ± 1.6	7.6 ± 1.0	13.3 ± 1.5	10.7 ± 1.1
	12	4	21.0 ± 5.9	33.5 ± 6.6	14.2 ± 3.3	22.1 ± 6.6
50 mg/kg 7 日間 BID	3	3	3.7 ± 1.0	3.2 ± 0.4	12.5 ± 2.1	18.5 ± 2.6
	12	4	10.5 ± 0.7	22.8 ± 3.9	13.4 ± 2.2	27.5 ± 1.2

注：データは平均±平均標準誤差

以上の結果から、NPM-ALK 融合タンパク質を内因性に発現する Karpas299 腫瘍担がんモデルにおいて、レポトレクチニブ投与により NPM-ALK の自己リン酸化が時間及び用量依存的に阻害され、統計学的有意かつ用量依存的な抗腫瘍効果が示された。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

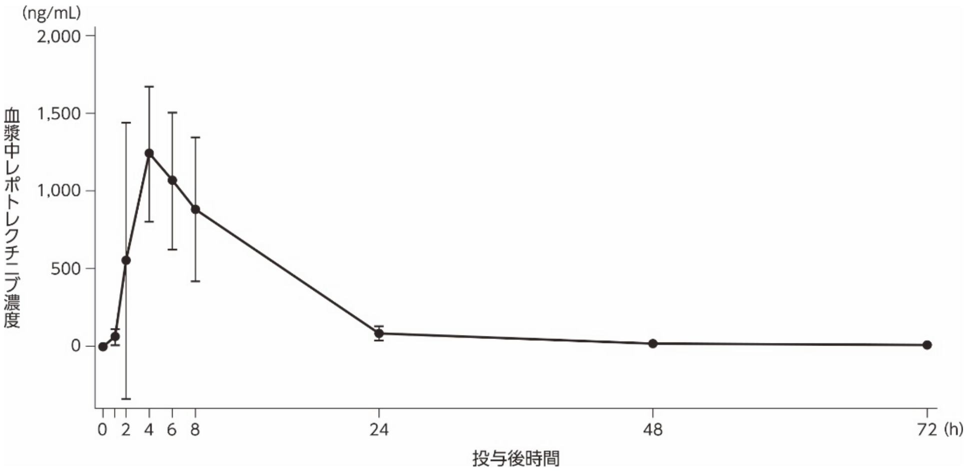
該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与[15)]

ROS1 又は *NTRK1/2/3* 融合遺伝子陽性の日本人固形癌患者（6 例）に本剤 160mg を空腹時単回経口投与したときのレポトレクチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

図Ⅶ. 1. 日本人固形癌患者に本剤 160mg を空腹時単回経口投与したときのレポトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、n=6）



表Ⅶ. 1. 日本人固形癌患者に本剤 160mg を空腹時単回経口投与したときのレポトレクチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	レポトレクチニブ 160mg 単回投与（n=6）
C_{max}（ng/mL）	1350（46.4）
T_{max}（h）	3.81（1.95、5.62）
AUC_{last}（ng·h/mL）	11800（44.4）

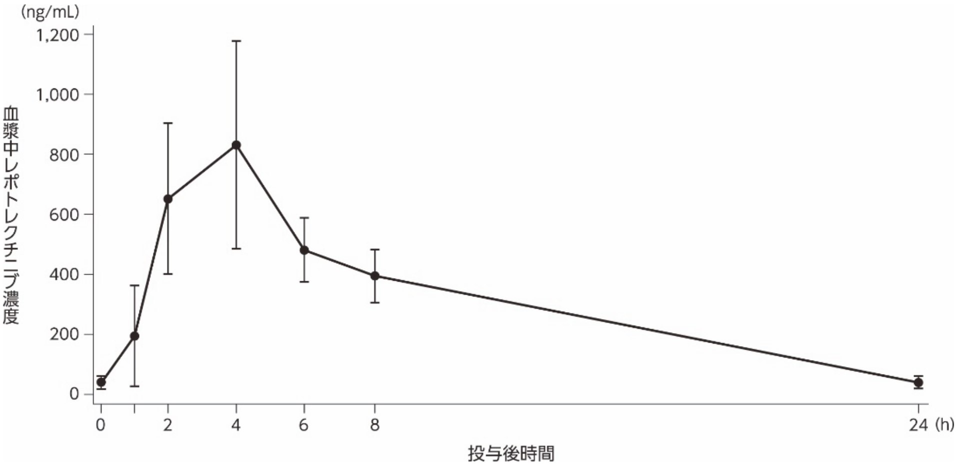
T_{max} は中央値（最小値、最大値）で示し、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）で示した。

固形癌患者に本剤 40mg から 240mg を単回経口投与したときのレポトレクチニブの C_{max} 及び AUC は、この用量範囲においておおむね用量に比例して増加した[16)]（外国人データ）。

2）反復投与 [15)]

ROS1 又は *NTRK1/2/3* 融合遺伝子陽性の日本人固形癌患者（6 例）に本剤 160mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのレポトレクチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。14 日間の反復投与による AUC と C_{max} の累積係数の幾何平均値（幾何変動係数%）は、それぞれ 0.625（31.2）及び 0.606（38.6）であり、レポトレクチニブは CYP3A4 の誘導によると考えられる曝露量の減少を示した。

図Ⅶ. 2. 日本人固形癌患者に本剤 160mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 14 日目のレポトレクチニブの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、n=6）



表Ⅶ. 2. 日本人固形癌患者に本剤 160mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 14 日目のレポトレクチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	レポトレクチニブ 160mg 1 日 1 回投与 14 日目（n=6）
C_{max}（ng/mL）	816（40.3）
T_{max}（h）	3.73（2.00、3.82）
AUC_{last}（ng·h/mL）	5810（27.1）

T_{max} は中央値（最小値、最大値）で示し、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）で示した。

固形癌患者に本剤 160mg を 1 日 1 回反復経口投与した際に、レポトレクチニブは投与開始後 14 日以内に定常状態に達した [16)]（外国人データ）。

3）母集団薬物動態解析 [17)]

PPK 解析により、固形癌患者に単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 60.7 時間と推定され、定常状態での $t_{1/2}$ の平均値は 40.3 時間と推定された。

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響 [18)]

1）食事の影響（外国人データ）

健康成人男性（14 例）に本剤 160mg を食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べて食後投与では、レポトレクチニブの T_{max} は遅延し、C_{max} の平均値は増加した。AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比（食後投与/空腹時投与）（90%CI）はそれぞれ、162.36%（141.28～186.59%）、156.17%（136.76～178.34%）及び 248.93%（209.83～295.32%）であり、幾何平均値比の 90%CI は、いずれも生物学的同等性の基準である 80～125%の範囲外であった。

表Ⅶ. 3. レポトレクチニブ 160mg を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中レポトレクチニブの PK パラメータの統計学的比較

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（食後/空腹時、%）	
	空腹時	食後	比	90%CI
AUC_{last}(ng·h/mL)	9970.5	16189	162.36	141.28, 186.59
AUC_{inf}(ng·h/mL)	10707	16721	156.17	136.76, 178.34
C_{max}(ng/mL)	498.2	1240	248.93	209.83, 295.32

2）併用薬の影響（外国人データ）

〈イトラコナゾール〉[19)]

健康成人男性（16 例）に、本剤 80mg を CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾール 200mg と単回併用投与した後の安全性、忍容性及び PK データを解析した結果、重大な安全性上の懸念は認められなかったものの、イトラコナゾール併用下でレポトレクチニブの曝露量の増加が認められた。

レポトレクチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のレポトレクチニブの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 631%、689%及び 267%であった。

イトラコナゾールを併用したときのレポトレクチニブの終末相の $t_{1/2}$［平均値（SD）：69.3（8.4）時間］は、レポトレクチニブを単独経口投与したとき［51.5（8.9）時間］と比較して長かった。

表Ⅶ. 4. レポトレクチニブ 80mg の単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときのレポトレクチニブの血漿中 PK パラメータの統計学的比較

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（併用/単独、%）	
	単独	併用	比	90%CI
AUC_{last}(ng·h/mL)	5755.2	36302	630.77	573.74, 693.48
AUC_{inf}(ng·h/mL)	6281.9	43277	688.92	625.57, 758.68
C_{max}(ng/mL)	271.8	726.6	267.38	231.54, 308.77

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〉
通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

〈リファンピシン〉[19)]

健康成人男性（14 例）に、本剤 160mg を CYP3A4 及び P-gp 誘導剤であるリファンピシン 600mg と単回併用投与したとき、重大な安全性上の懸念は認められなかった。

レポトレクチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のレポトレクチニブの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 8.40%、8.39%及び 20.9%であった。リファンピシンを併用したときのレポトレクチニブの終末相の $t_{1/2}$［平均値（SD）：27.9（6.4）時間］は、レポトレクチニブを単独経口投与したとき［46.1（6.3）時間］と比較して短かった。

表Ⅶ. 5. レポトレクチニブ 160mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのレポトレクチニブの血漿中 PK パラメータの統計学的比較

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（併用/単独、%）	
	単独	併用	比	90%CI
AUC_{last}(ng·h/mL)	11750	987.50	8.40	7.29, 9.69
AUC_{inf}(ng·h/mL)	12457	1045.6	8.39	7.28, 9.67
C_{max}(ng/mL)	547.4	114.7	20.94	17.99, 24.38

〈ミダゾラム〉[20)]

固形癌患者（6 例）に、本剤 160mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与後、本剤 160mg を 1 日 2 回反復投与時に CYP3A4 の基質であるミダゾラム 5mg を単回併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するレポトレクチニブ 160mg の BID 投与と併用投与時のミダゾラムの AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 31.4%、31.0%及び 52.1%であった。終末相の $t_{1/2}$ は、ミダゾラムの単独投与［幾何平均値（変動係数%）：4.53 時間（81.1%）］と比較して、レポトレクチニブの併用下で短縮した［2.21 時間（51.1%）］。

表Ⅶ. 6. ミダゾラム 5 mg を単独又はレポトレクチニブ 160mg の BID 反復投与との併用で単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中 PK パラメータの統計学的比較

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（併用/単独、%）	
	単独	併用	比	90%CI
AUC_{last}(ng·h/mL)	76.50	24.05	31.4	21.6, 45.7
AUC_{inf}(ng·h/mL)	81.86	25.34	31.0	20.5, 46.7
C_{max}(ng/mL)	25.02	13.05	52.1	38.3, 71.1

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

2．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

ノンコンパートメント解析により求めた単回及び反復投与後のレポトレクチニブの PK パラメータを、臨床薬理試験全体で統合した。

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス[21)]

（外国人データ）

本剤 160mg 単回経口投与後の見かけの経口クリアランス（CL/F）の平均値は、健康成人男性で 13.3～16.1L/h であった。また、本剤を 40～240mg の用量範囲で単回経口投与後の CL/F の平均値は、固形癌患者で 8.9～21.6L/h の範囲であった。

（5）分布容積[21,22)]

（外国人データ）

健康成人男性（7 例）に[^{14}C]レポトレクチニブ 100μg を単回静脈内投与後の定常状態における分布容積（V_{ss}）の平均値（変動係数%）は 264L（22%）であった。また、健康成人に本剤 160mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積（V_z/F）の平均値は 880～1261L の範囲であった。

（6）その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

一次吸収及び自己誘導を反映した非線形消失のある 2-コンパートメントモデル

（2）パラメータ変動要因[23)]

健康成人及び固形癌患者におけるレポトレクチニブの PPK モデルを用いた評価の結果、性別、人種、腎機能障害（軽度及び中等度）、肝機能障害（軽度）はレポトレクチニブの曝露量に影響する有意な共変量ではなかった。また、ECOG スコア（0 及び 1）、癌の種類（NSCLC 及びその他）、癌の組織学的分類（腺癌、肉腫、扁平上皮、未分類）、腫瘍の遺伝子変異（*ALK*、*ROS1* 又は *NTRK* ）などの固形癌患者に関連する他の共変量もレポトレクチニブの曝露量に影響する有意な共変量ではなかった。更に、製剤（懸濁剤、カプセル剤又は静脈内投与液剤）、投与経路（静脈内又は経口投与）及び前治療歴（TKI 未治療又は TKI 既治療）はレポトレクチニブの曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。

一方、ベースライン時の体重は CL 及び Q 並びに Vc 及び Vp、被験者の種類（健康成人又は癌患者）は Vc、及び若齢患者（18 歳未満）の年齢は CLMAX に対し、それぞれ有意な共変量であった。食事は有意な共変量であることが確認された。

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

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〉

通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

4．吸収

バイオアベイラビリティ [22)]

（外国人データ）

健康成人男性（7 例）に本剤 160mg を空腹時に単回経口投与し、経口投与から 1.75 時間後に、[^{14}C]レポトレクチニブ 100μg（[^{14}C]レポトレクチニブ約 500 nCi の放射能を含む）を 15 分かけて単回静脈内投与した（経口投与の T_{max} の予測時点である 2 時間後に投与終了）。レポトレクチニブ及び[^{14}C]レポトレクチニブの血漿中濃度測定用の血液サンプルは、投与前から投与後144 時間まで採取した。

AUC_{inf} に基づくレポトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値（変動係数%）は 45.7%（19.6%）であった。

5．分布

（外国人データ）

健康成人男性（7 例）に[^{14}C]レポトレクチニブ 100μg を単回静脈内投与後の定常状態における分布容積（V_{ss}）の平均値（変動係数%）は 264L（22%）で、全身体液量より大きく、レポトレクチニブが血管外に分布することが示された[22)]。レポトレクチニブの *in vitro* における血漿中濃度に対する血中濃度の比は 0.55 であった[24)]。

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〉
通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：マウス〉[25)]

雌性 CD-1 マウスにレポトレクチニブを 75mg/kg/日の用量で単回又は 7 日間反復経口投与した時の脳内移行性を評価した。

レポトレクチニブの単回及び反復投与後の血漿中濃度に対する脳内濃度の割合に関して投与後 2 時間の濃度を比較すると、それぞれ 5.2%及び 3.8%であった。

〈参考：ラット〉[26)]

雌性幼若ラットにレポトレクチニブを 20 mg/kg の用量で生後 21 日又は 45 日に単回経口投与したときの脳内移行性及び PK を評価した。生後 21 日及び 45 日に投与したラットの血漿中 C_{max} に対する脳内 C_{max} の割合は 3.28%及び 1%未満であった。生後 21 日に投与したラットでは、血漿中 $AUC_{0\text{-}t}$ は脳内 $AUC_{0\text{-}t}$ よりも高く、血漿中 $AUC_{0\text{-}t}$ に対する脳内 $AUC_{0\text{-}t}$ の割合は 1%未満であった。

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（3）乳汁への移行性

乳汁移行を検討する試験は実施しなかった。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

〈参考：ラット〉[27)]

Long Evans ラットに[^{14}C]レポトレクチニブを単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により組織分布を評価した結果、薬物由来の放射能は広範な組織に速やかに分布した。雌雄ラットともに薬物由来の放射能の曝露量が最も高かった組織は、有色皮膚、ぶどう膜、肝臓、腎皮質及び腎臓であった。薬物由来の放射能は脳室周囲以外の血液脳関門により保護されている中枢神経系組織への移行はわずかであった。薬物由来の放射能は投与後 168 時間以内にほぼ全ての組織から消失し、メラニン含有組織に結合しないことが示唆された。総じて、雌雄ラットにおける放射能濃度の組織分布パターンは同様であったが、放射能の曝露量は、雌のほとんどの組織において、雄の 2 倍以上であった。

（6）血漿蛋白結合率 [28)]

レポトレクチニブの *in vitro* における血漿蛋白結合率は 95.4%であった。

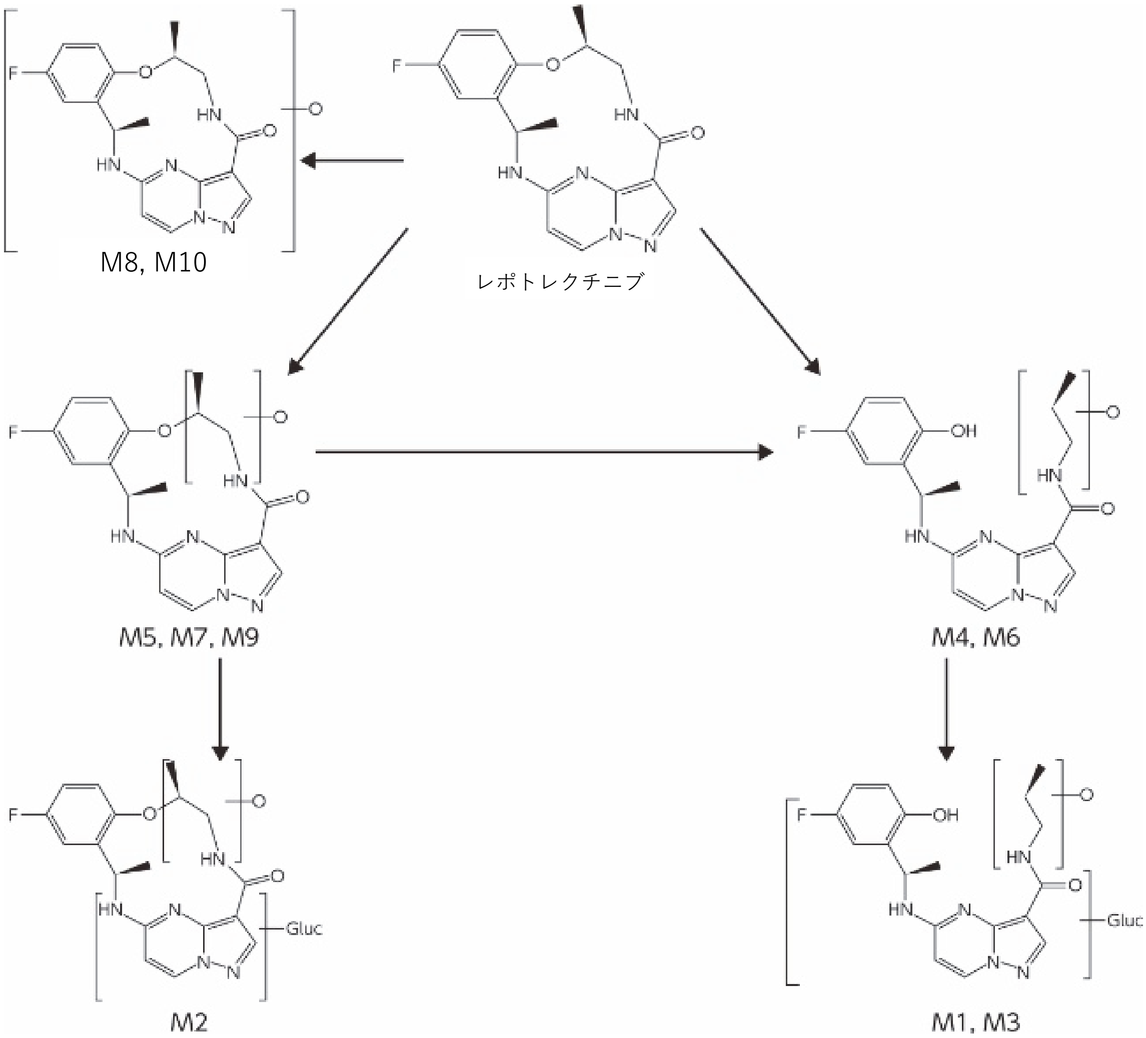
6．代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

（外国人データ）

レポトレクチニブは肝臓において主に CYP3A4 により代謝され酸化代謝物を生成し、その後、グルクロン酸抱合を受ける[29]。健康成人男性（7 例）に[^{14}C]レポトレクチニブ 160mg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の AUC に対する未変化体の割合は 84.3%であった[30]。循環血中の薬物関連総放射能の 10%を超える代謝物は認められず、また、ヒトに特有の代謝物及び主要代謝物は認められなかった。以下の代謝経路が推定されている。

図Ⅶ. 3. ヒト血漿及び排泄物中におけるレポトレクチニブの推定代謝経路



（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

各種組換えヒト CYP を用いて CYP 表現型解析を実施し、レポトレクチニブの代謝に関与する CYP 酵素を同定した。検討した全てのアイソザイムのうち、CYP3A4 のみがレポトレクチニブの代謝に関与していた（CYP3A4 の $t_{1/2}$：3.9 分、その他の CYP の $t_{1/2}$：180 分超）[31]。ヒト肝ミクロソームにおいて、レポトレクチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5（ミダゾラム）を可逆的に阻害しなかったが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5（テストステロン）を可逆的に阻害した（IC_{50}：5.72 μM 以上）。いずれの CYP に対しても時間依存的阻害を示さなかった[32]。ヒト肝細胞において、レポトレクチニブは 0.3～75μM の濃度範囲で CYP1A2 誘導作用を示さなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導することが示唆された。さらに、レポトレクチニブは 0.025～30μM の濃度範囲で、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 も

誘導する可能性が示唆された[32)]。
各種 UGT 発現 Supersomes™ において、評価した UGT 分子種のうち、レポトレクチニブは UGT1A1 を阻害した（IC_{50}：1.60μM）。また、レポトレクチニブはヒト PXR（プレグナン X 受容体）を介して CYP3A4 を誘導すると考えられることから、UGT1A1 を誘導する可能性があると考えられた[32)]。

（3）初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7．排泄 [17)]

（外国人データ）
[^{14}C]レポトレクチニブ 160mg を経口懸濁液として単回経口投与した健康成人において、投与後最大 672 時間までの総放射能回収率の平均値は 93.7%であった。投与放射能の主要な消失経路は糞便中であった。最終採取間隔までに、平均で投与量の 88.8%が糞便中に、4.84%が尿中に回収された。回収された放射能の大部分（91.0%）は、投与後の最初の 216 時間で排泄された。投与量の約 51%（糞便中に 50.6%、尿中に 0.56%）は未変化体として排泄され、残りは代謝物として排泄された。

8．トランスポーターに関する情報

Caco-2 細胞において、レポトレクチニブは P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された[33)]。また、各種トランスポーター発現 HEK 細胞及びベシクルにおいて、レポトレクチニブは BSEP、OATP1B1 及び OCT2 の基質でなかったが、MATE2-K の基質である可能性が示唆された[32)]。レポトレクチニブの薬物トランスポーター阻害能について、各種トランスポーター発現細胞を用いて評価した。レポトレクチニブは P-gp 及び BCRP（IC_{50}：6.9μM 以上）、OATP1B1（IC_{50}：2.35μM）、MATE1（IC_{50}：4.13μM）及び MATE2-K（IC_{50}：0.726μM）を阻害した[32)]。レポトレクチニブは PXR を介して CYP3A4 を誘導すると考えられることから、OATP1B1 及び P-gp を誘導する可能性がある[32)]。

9．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

■小児等[34)]
25 歳以下の *ROS1*、*NTRK* 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海外第 I/II 相試験 TPX-0005-07（CARE 試験）において、本剤を年齢又は体重に応じて設定した用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与した後、同用量を 1 日 2 回経口投与したときのレポトレクチニブの PK パラメータは以下のとおりであった。

表Ⅶ. 7. 25 歳以下の固形癌患者に本剤を投与したときのレポトレクチニブの薬物動態パラメータ

年齢区分	体重区分	投与量[a]	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[b]（h）	AUC_{0-24}（ng·h/mL）
6ヵ月以上1歳未満	−	0.118mL/kg	1	1	1,060	2	6,637
			15	1	1,110	2	5,857

1 歳以上 2 歳未満	−	0.119mL/kg	1	1	1,290	3.95	−
			15	1	1,000	2.05	−
2 歳以上 4 歳未満		0.121mL/kg[c]	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	20kg 以上 30kg 未満	3.0mL	1	1	1,330	1.02	9,657
			15	1	855	0.95	6,937
	30kg 以上 40kg 未満	120mg[c]	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）
	40kg 以上 50kg 未満	4.4mL	1	1	1,630	4.03	−
			15	1	491	1.98	4,508
12 歳以上	40kg 以上 50kg 未満	140mg	15	1	659	3.97	4,731
	50kg 以上	160mg 又は 5.0mL[d]	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
a：カプセル剤又は懸濁液（レポトレクチニブ 32mg/mL を含む、本邦未承認）が用いられた。単位について、カプセル剤は mg、懸濁液は mL/kg 又は mL、b：中央値（最小値、最大値）、c：第 15 日目は QD 投与及び BID 投与の合算値、d：1 例は懸濁液が投与された

オータイロカプセル 40mg、同 160mg
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
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〉
通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［7.3、8.2、9.1.1、11.1.2 参照］

【解説】

1.1 本剤は、抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について設定した。本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があるため、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用する必要があることから設定した。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性と危険性について十分に説明し、同意を得られた患者に本剤を投与することを記載した。

1.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1 試験）において、間質性肺疾患が報告されていることから、当該事象の発現に注意し、発現した場合には適切な処置が講じられるよう設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5．重要な基本的注意とその理由

> **8. 重要な基本的注意**
> **8.1** めまい、運動失調、認知障害等の中枢神経系の副作用が認められた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう患者を指導すること。[7.3、11.1.1 参照]
> **8.2** 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。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.3、9.1.1、11.1.2 参照]

【解説】

8.1 国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）において、浮動性めまい（57.7%）、運動失調（20.2%）、認知障害（6.7%）等の中枢神経症状が認められている。これらの症状が認められた際の自動車の運転等危険を伴う機械の操作のリスクについて注意喚起を促すため設定した。

8.2 国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）において、本剤との関連が否定できない肺臓炎を含む間質性肺疾患が報告されている。間質性肺疾患を早期に発見し、適切な処置を講じられるよう注意喚起を促すため設定した。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

> **9.1 合併症・既往歴等のある患者**
> **9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者**
> 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、7.3、8.2、11.1.2 参照]

【解説】

国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）において、間質性肺疾患が報告されていることから設定した。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

> **9. 特定の背景を有する患者に関する注意**
> **9.3 肝機能障害患者**
> **9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者**
> 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）では、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者は除外されており、これらの患者に対するレポトレクチニブの有効性及び安全性は確立されていないことから注意喚起を設定した。

（4）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2、15.2.1 参照］

【解説】

本剤の妊娠への影響についてヒトで得られたデータはないが、非臨床試験において胎児への影響、また、染色体異数性誘発性が認められている。加えて、本剤投与により経口ホルモン避妊薬の効果が減弱する可能性があるため、適切な避妊法を用いるよう注意喚起を促すため設定した。

（5）妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量（160mg1 日 2 回）の約 2.4 倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められている [35)]。［9.4 参照］

【解説】

本剤の妊婦への影響についてヒトで得られたデータはないが、非臨床試験において胎児への影響が認められていること及び *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者を含む母集団薬物動態解析による推定曝露量に基づき注意喚起を設定した。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

【解説】

本剤の乳汁移行等に関するデータはないが、乳児に影響を及ぼすおそれがあるため、注意喚起を設定した。

（7）小児等

9.7 小児等 **〈*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〉** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

〈*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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。

（8）高齢者

設定されていない

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、ベラパミル、クラリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp 阻害剤 アミオダロン、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、経口避妊薬（デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール等)、シンバスタチン等 [9.4、16.7.3 参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A 誘導作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

【解説】

「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照

8．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経系障害

めまい（59.0%)、運動失調（27.0%)、認知障害（18.2%）等の中枢神経系障害があらわれることがある。[7.3、8.1 参照]

11.1.2 間質性肺疾患（2.6%)

[1.2、7.3、8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 骨折（0.4%)

【解説】

副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1 試験）の第Ⅱ相パート及び海外第I/II 相試験（CARE 試験）の結果に基づき記載した。

11.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1 試験）及び海外第 I/II 相試験（CARE 試験）において、中枢神経系障害が高頻度に報告されていることから設定した。

11.1.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1 試験）及び海外第 I/II 相試験（CARE 試験）において、間質性肺疾患が報告されていることから設定した。初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び CT 検査等の実施など、十分に観察すること。

11.1.3 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1 試験）及び海外第 I/II 相試験（CARE 試験）において、本薬との因果関係の否定できない骨折が報告されていることから設定した。骨折の

徴候及び症状（関節痛又は骨痛、可動域の変化、変形等）が認められた場合には、速やかに評価を行い、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満	頻度不明
神経系	味覚不全（味覚障害、味覚消失、感覚障害、異痛症、味覚減退、感覚消失）(53.4%)、錯感覚（知覚過敏、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）(35.0%)、末梢性ニューロパチー（神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー）	頭痛		
消化器	便秘（26.4%）	悪心、下痢、嘔吐、口の錯感覚	口の感覚鈍麻	
全身	疲労		発熱、食欲亢進	
筋骨格系	筋力低下	筋肉痛	関節痛、四肢痛	
精神		傾眠	睡眠障害、不眠症、過眠症、異常な夢	ナルコレプシー
眼			霧視、眼窩周囲浮腫、羞明、視力障害、眼瞼痙攣、色覚異常、複視、眼球浮腫、眼痛、眼部腫脹、眼瞼そう痒症、眼窩浮腫、視野欠損、ドライアイ、眼精疲労、夜盲、同名性半盲	結膜炎、白内障、視力低下、硝子体浮遊物、眼血腫、眼瞼障害、眼瞼損傷、緑内障、眼帯状疱疹
呼吸器		呼吸困難	咳嗽	睡眠時無呼吸症候群、いびき、閉塞性睡眠時無呼吸症候群
その他	貧血（27.3%）、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	体重増加、好中球数減少、白血球数減少、γ-GTP 増加	血中 ALP 増加、心嚢液貯留、転倒、光線過敏性反応	

【解説】

副作用の発現頻度は、国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）の第 II 相パート及び海外第 I/II 相試験（CARE 試験）の結果に基づき記載した。

〈参考情報〉

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（TRIDENT-1試験）第Ⅱ相パートにおける*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLC患者（312例）及び*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）の副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）

ROS1	安全性評価対象例数	312例	副作用発現例数	299例	副作用発現率	95.8%
NTRK		135例		131例		97.0%

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%) *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	発現例数(%) *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
神経系障害	268 (85.9)	120（88.9)
浮動性めまい	180 (57.7)	80（59.3)
味覚不全	152 (48.7)	74（54.8)
錯感覚	95 (30.4)	41（30.4)
運動失調	63 (20.2)	31（23.0)
記憶障害	39 (12.5)	16（11.9)
神経痛	32 (10.3)	13（9.6)
頭痛	31 (9.9)	14（10.4)
注意力障害	27 (8.7)	15（11.1)
認知障害	21 (6.7)	7（5.2)
傾眠	20 (6.4)	14（10.4)
末梢性ニューロパチー	11 (3.5)	5（3.7)
味覚障害	10 (3.2)	4（3.0)
感覚鈍麻	10 (3.2)	2（1.5)
平衡障害	9 (2.9)	8（5.9)
知覚過敏	9 (2.9)	3（2.2)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (2.9)	3（2.2)
異常感覚	5 (1.6)	2（1.5)
振戦	5 (1.6)	1（0.7)
過眠症	4 (1.3)	2（1.5)
灼熱感	4 (1.3)	0
構語障害	3 (1.0)	5（3.7)
錐体外路障害	3 (1.0)	4（3.0)
嗜眠	3 (1.0)	1（0.7)
ジスキネジア	3 (1.0)	0
味覚消失	2 (0.6)	1（0.7)
体位性めまい	2 (0.6)	1（0.7)
健忘	2 (0.6)	0
頭部不快感	2 (0.6)	0
神経毒性	2 (0.6)	0
感覚障害	2 (0.6)	0
失神	1 (0.3)	4（3.0)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	1（0.7)
意識レベルの低下	1 (0.3)	1（0.7)
無感覚	1 (0.3)	0
手根管症候群	1 (0.3)	0
小脳性運動失調	1 (0.3)	0
頚髄神経根障害	1 (0.3)	0
よだれ	1 (0.3)	0
ジストニア	1 (0.3)	0
蟻走感	1 (0.3)	0
味覚減退	1 (0.3)	0
筋緊張低下	1 (0.3)	0
腰髄神経根障害	1 (0.3)	0
精神的機能障害	1 (0.3)	0
筋無力症候群	1 (0.3)	0
眼振	1 (0.3)	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0
痙攣発作	1 (0.3)	0
感覚消失	1 (0.3)	0
言語緩慢	1 (0.3)	0
会話障害	1 (0.3)	0
失語症	0	2（1.5)
異痛症	0	1（0.7)
運動低下	0	1（0.7)
運動機能障害	0	1（0.7)
失神寸前の状態	0	1（0.7)
坐骨神経痛	0	1（0.7)
くも膜下出血	0	1（0.7)
胃腸障害	154 (49.4)	77（57.0)
便秘	82 (26.3)	39（28.9)
悪心	34 (10.9)	18（13.3)
下痢	21 (6.7)	19（14.1)
嘔吐	17 (5.4)	13（9.6)
嚥下障害	17 (5.4)	7（5.2)
口の感覚鈍麻	16 (5.1)	2（1.5)
口の錯感覚	14 (4.5)	10（7.4)
口内乾燥	10 (3.2)	7（5.2)
胃食道逆流性疾患	9 (2.9)	1（0.7)
口腔知覚不全	6 (1.9)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
腹痛	4 (1.3)	2（1.5）
消化不良	2 (0.6)	3（2.2）
腹部膨満	2 (0.6)	0
口腔内痛	2 (0.6)	0
肛門失禁	1 (0.3)	0
鼓腸	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.3)	0
歯肉痛	1 (0.3)	0
口内知覚過敏	1 (0.3)	0
口内炎	1 (0.3)	0
口腔内潰瘍形成	0	1（0.7）
唾液腺痛	0	1（0.7）
歯痛	0	1（0.7）
臨床検査	143 (45.8)	63（46.7）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	62 (19.9)	20（14.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61 (19.6)	21（15.6）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	53 (17.0)	25（18.5）
体重増加	36 (11.5)	16（11.9）
好中球数減少	27 (8.7)	6（4.4）
白血球数減少	26 (8.3)	10（7.4）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (4.8)	10（7.4）
血小板数増加	12 (3.8)	5（3.7）
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (3.5)	7（5.2）
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (2.6)	11（8.1）
血中コレステロール増加	6 (1.9)	0
リンパ球数減少	5 (1.6)	3（2.2）
血中クレアチニン増加	4 (1.3)	4（3.0）
血中卵胞刺激ホルモン増加	3 (1.0)	1（0.7）
グルタチオンS－トランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	0
リパーゼ増加	2 (0.6)	4（3.0）
血中プロラクチン増加	2 (0.6)	2（1.5）
血中マグネシウム増加	2 (0.6)	1（0.7）
性ホルモン結合グロブリン増加	2 (0.6)	1（0.7）
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.6)	1（0.7）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
血小板数減少	2 (0.6)	0
総蛋白減少	2 (0.6)	0
プロトロンビン時間延長	2 (0.6)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	3（2.2）
血中尿酸増加	1 (0.3)	2（1.5）
血中テストステロン減少	1 (0.3)	2（1.5）
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	1（0.7）
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	1（0.7）
血中黄体形成ホルモン増加	1 (0.3)	1（0.7）
尿中血陽性	1 (0.3)	1（0.7）
心電図QT延長	1 (0.3)	1（0.7）
好中球数増加	1 (0.3)	1（0.7）
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.3)	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中ビリルビン減少	1 (0.3)	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.3)	0
血中フィブリノゲン減少	1 (0.3)	0
血中プロラクチン異常	1 (0.3)	0
凝固因子増加	1 (0.3)	0
心電図T波逆転	1 (0.3)	0
好酸球数増加	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	0
単球数増加	1 (0.3)	0
心筋壊死マーカー上昇	1 (0.3)	0
血中ミオグロビン増加	1 (0.3)	0
神経学的検査異常	1 (0.3)	0
エストラジオール減少	1 (0.3)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0
尿中赤血球陽性	1 (0.3)	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	0
トロポニンT増加	1 (0.3)	0
トロポニン増加	1 (0.3)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
体重減少	1 (0.3)	0
尿中白血球陽性	1 (0.3)	0
アミラーゼ増加	0	2（1.5)
血中コリンエステラーゼ増加	0	2（1.5)
胆汁酸増加	0	1（0.7)
血中ビリルビン増加	0	1（0.7)
血中クロール増加	0	1（0.7)
血中卵胞刺激ホルモン	0	1（0.7)
血中リン減少	0	1（0.7)
駆出率減少	0	1（0.7)
心電図異常QRS群	0	1（0.7)
心電図低電位	0	1（0.7)
糸球体濾過率増加	0	1（0.7)
ヘマトクリット減少	0	1（0.7)
ヘッドラグ異常	0	1（0.7)
リポ蛋白増加	0	1（0.7)
平均赤血球容積増加	0	1（0.7)
赤血球数減少	0	1（0.7)
SARS－CoV－2検査陽性	0	1（0.7)
性ホルモン結合グロブリン減少	0	1（0.7)
トロポニンI増加	0	1（0.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1（0.7)
筋骨格系および結合組織障害	104 (33.3)	41（30.4)
筋力低下	47 (15.1)	22（16.3)
筋肉痛	21 (6.7)	13（9.6)
関節痛	19 (6.1)	3（2.2)
四肢痛	16 (5.1)	3（2.2)
背部痛	6 (1.9)	2（1.5)
ミオパチー	3 (1.0)	1（0.7)
頚部痛	2 (0.6)	2（1.5)
関節可動域低下	2 (0.6)	1（0.7)
筋痙縮	2 (0.6)	1（0.7)
筋骨格系胸痛	2 (0.6)	1（0.7)
関節硬直	2 (0.6)	0
関節腫脹	2 (0.6)	0
四肢不快感	2 (0.6)	0
筋緊張	2 (0.6)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
筋攣縮	2 (0.6)	0
筋骨格不快感	2 (0.6)	0
筋骨格痛	2 (0.6)	0
骨痛	1 (0.3)	1（0.7)
筋炎	1 (0.3)	0
斜頚	1 (0.3)	0
側腹部痛	0	1（0.7)
高クレアチン血症	0	1（0.7)
トリスムス	0	1（0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	100 (32.1)	57（42.2)
疲労	45 (14.4)	28（20.7)
末梢性浮腫	17 (5.4)	9（6.7)
歩行障害	12 (3.8)	8（5.9)
無力症	11 (3.5)	10（7.4)
疼痛	6 (1.9)	5（3.7)
粘膜の炎症	4 (1.3)	1（0.7)
異常感	4 (1.3)	0
発熱	3 (1.0)	5（3.7)
顔面浮腫	3 (1.0)	0
限局性浮腫	3 (1.0)	0
悪寒	2 (0.6)	1（0.7)
末梢腫脹	2 (0.6)	1（0.7)
胸部不快感	2 (0.6)	0
胸痛	2 (0.6)	0
全身性浮腫	2 (0.6)	0
浮腫	2 (0.6)	0
異物感	2 (0.6)	0
倦怠感	1 (0.3)	1（0.7)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	1（0.7)
運動耐性低下	1 (0.3)	0
熱感	1 (0.3)	0
漿膜炎	1 (0.3)	0
温度変化不耐症	1 (0.3)	0
離脱症候群	0	2（1.5)
血液およびリンパ系障害	87 (27.9)	45（33.3)
貧血	79 (25.3)	43（31.9)
好中球減少症	4 (1.3)	4（3.0)
リンパ球減少症	4 (1.3)	2（1.5)
血小板増加症	3 (1.0)	0
白血球減少症	1 (0.3)	2（1.5)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
白血球増加症	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.3)	0
鉄欠乏性貧血	0	1（0.7）
皮膚および皮下組織障害	48 (15.4)	22（16.3）
皮膚疼痛	7 (2.2)	5（3.7）
発疹	7 (2.2)	4（3.0）
脱毛症	7 (2.2)	2（1.5）
皮膚乾燥	5 (1.6)	4（3.0）
そう痒症	5 (1.6)	2（1.5）
敏感肌	4 (1.3)	2（1.5）
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.3)	1（0.7）
アレルギー性皮膚炎	4 (1.3)	0
皮膚灼熱感	2 (0.6)	1（0.7）
光線過敏性反応	1 (0.3)	1（0.7）
ざ瘡	1 (0.3)	0
血管浮腫	1 (0.3)	0
水疱	1 (0.3)	0
過角化	1 (0.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0
皮膚不快感	1 (0.3)	0
皮膚剥脱	1 (0.3)	0
皮膚亀裂	1 (0.3)	0
皮膚病変	1 (0.3)	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.3)	0
神経皮膚炎	0	1（0.7）
皮膚潰瘍	0	1（0.7）
蕁麻疹	0	1（0.7）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (14.7)	26（19.3）
呼吸困難	24 (7.7)	15（11.1）
肺臓炎	8 (2.6)	3（2.2）
低酸素症	5 (1.6)	0
咳嗽	4 (1.3)	6（4.4）
湿性咳嗽	4 (1.3)	2（1.5）
発声障害	3 (1.0)	2（1.5）
労作性呼吸困難	3 (1.0)	1（0.7）
胸水	2 (0.6)	1（0.7）
喘息	2 (0.6)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
肺塞栓症	2 (0.6)	0
喘鳴	2 (0.6)	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	2（1.5）
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0
鼻出血	1 (0.3)	0
喀血	1 (0.3)	0
高炭酸ガス血症	1 (0.3)	0
咽頭腫脹	1 (0.3)	0
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.3)	0
肺肉芽腫	1 (0.3)	0
呼吸不全	1 (0.3)	0
頻呼吸	1 (0.3)	0
誤嚥	0	1（0.7）
無気肺	0	1（0.7）
間質性肺疾患	0	1（0.7）
咽頭異常感覚	0	1（0.7）
肺高血圧症	0	1（0.7）
咽喉絞扼感	0	1（0.7）
代謝および栄養障害	39 (12.5)	32（23.7）
食欲減退	11 (3.5)	13（9.6）
高マグネシウム血症	8 (2.6)	3（2.2）
高尿酸血症	5 (1.6)	4（3.0）
高トリグリセリド血症	5 (1.6)	1（0.7）
低カルシウム血症	4 (1.3)	3（2.2）
高カルシウム血症	4 (1.3)	2（1.5）
高コレステロール血症	4 (1.3)	0
低リン血症	3 (1.0)	3（2.2）
低ナトリウム血症	2 (0.6)	2（1.5）
高ナトリウム血症	2 (0.6)	2（1.5）
高リン血症	2 (0.6)	0
低アルブミン血症	2 (0.6)	0
高血糖	1 (0.3)	3（2.2）
脱水	1 (0.3)	1（0.7）
体液貯留	1 (0.3)	1（0.7）
高脂血症	1 (0.3)	1（0.7）
高カリウム血症	1 (0.3)	0
食欲亢進	1 (0.3)	0
低カリウム血症	0	2（1.5）
悪液質	0	1（0.7）
細胞死	0	1（0.7）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
脂質異常症	0	1（0.7）
高クロール血症	0	1（0.7）
低蛋白血症	0	1（0.7）
精神障害	24 (7.7)	10（7.4）
不眠症	6 (1.9)	4（3.0）
不安	4 (1.3)	0
注意欠如・多動性障害	4 (1.3)	0
易刺激性	3 (1.0)	2（1.5）
錯乱状態	3 (1.0)	1（0.7）
抑うつ気分	2 (0.6)	0
気分変化	2 (0.6)	0
感情障害	1 (0.3)	1（0.7）
異常な夢	1 (0.3)	0
精神緩慢	1 (0.3)	0
妄想	1 (0.3)	0
幻覚	1 (0.3)	0
精神状態変化	1 (0.3)	0
談話促迫	1 (0.3)	0
精神病性障害	1 (0.3)	0
睡眠障害	1 (0.3)	0
うつ病	0	2（1.5）
オルガズム異常	0	1（0.7）
人格変化	0	1（0.7）
眼障害	17 (5.4)	11（8.1）
霧視	5 (1.6)	3（2.2）
視力障害	2 (0.6)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	1（0.7）
羞明	1 (0.3)	1（0.7）
眼瞼痙攣	1 (0.3)	0
複視	1 (0.3)	0
眼球浮腫	1 (0.3)	0
眼痛	1 (0.3)	0
眼部腫脹	1 (0.3)	0
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	0
眼窩浮腫	1 (0.3)	0
視野欠損	1 (0.3)	0
ドライアイ	0	3（2.2）
眼精疲労	0	1（0.7）
夜盲	0	1（0.7）
眼球乾燥症	0	1（0.7）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
血管障害	17 (5.4)	12（8.9）
起立性低血圧	7 (2.2)	0
低血圧	5 (1.6)	5（3.7）
潮紅	3 (1.0)	3（2.2）
ほてり	2 (0.6)	1（0.7）
高血圧	1 (0.3)	2（1.5）
大動脈拡張	1 (0.3)	0
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0
リンパ浮腫	0	2（1.5）
耳および迷路障害	17 (5.4)	4（3.0）
回転性めまい	11 (3.5)	3（2.2）
耳鳴	3 (1.0)	1（0.7）
難聴	1 (0.3)	0
耳痛	1 (0.3)	0
聴力低下	1 (0.3)	0
心臓障害	15 (4.8)	6（4.4）
心嚢液貯留	6 (1.9)	1（0.7）
洞性徐脈	3 (1.0)	0
三尖弁閉鎖不全症	2 (0.6)	2（1.5）
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.3)	0
徐脈	1 (0.3)	0
左房拡大	1 (0.3)	0
左室機能不全	1 (0.3)	0
左室拡大	1 (0.3)	0
頻脈	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0
動悸	0	2（1.5）
僧帽弁閉鎖不全症	0	1（0.7）
洞性頻脈	0	1（0.7）
心筋症	0	1（0.7）
心肺停止	0	1（0.7）
腎および尿路障害	10 (3.2)	14（10.4）
蛋白尿	3 (1.0)	5（3.7）
尿失禁	2 (0.6)	4（3.0）
血尿	1 (0.3)	1（0.7）
尿閉	1 (0.3)	1（0.7）
排尿困難	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	0
腎機能障害	1 (0.3)	0
アルブミン尿	0	1（0.7）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
膀胱壁肥厚	0	1（0.7）
慢性腎臓病	0	1（0.7）
頻尿	0	1（0.7）
尿路障害	0	1（0.7）
感染症および寄生虫症	10 (3.2)	4（3.0）
尿路感染	3 (1.0)	0
肺炎	1 (0.3)	2（1.5）
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0
帯状疱疹	1 (0.3)	0
椎間板炎	1 (0.3)	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	0
上気道感染	1 (0.3)	0
膿瘍	0	1（0.7）
毛包炎	0	1（0.7）
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.2)	7（5.2）
筋損傷	3 (1.0)	1（0.7）
転倒	2 (0.6)	5（3.7）
挫傷	1 (0.3)	0
熱傷	1 (0.3)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%)	
	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312例）	*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者（135例）
足骨折	0	1（0.7）
肝胆道系障害	7 (2.2)	3（2.2）
肝機能異常	3 (1.0)	1（0.7）
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.6)	1（0.7）
肝細胞融解	1 (0.3)	0
肝炎	1 (0.3)	0
胆汁うっ滞	0	1（0.7）
内分泌障害	1 (0.3)	1（0.7）
アンドロゲン欠乏症	1 (0.3)	1（0.7）
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	0
色覚異常	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	0	3（2.2）
勃起不全	0	1（0.7）
不規則月経	0	1（0.7）
精巣痛	0	1（0.7）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1（0.7）
腫瘍性閉塞	0	1（0.7）

副作用名は、MedDRA ver. 25.0 を使用して読み替え、基本語で示した。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（312 例）のデータカットオフ日：2022 年 12 月 19 日

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（135 例）のデータカットオフ日：2023 年 10 月 15 日

〈**参考情報**〉

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験TPX-0005-07（CARE試験）における*NTRK*融合遺伝子陽性固形癌患者（19例）の副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）

安全性評価対象例数	19例	副作用発現例数	17例	副作用発現率	89.5%

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%) *NTRK*融合遺伝子陽性固形癌患者（19例）
神経系障害	10 (52.6)
味覚不全	5 (26.3)
錯感覚	4 (21.1)
浮動性めまい	3 (15.8)
傾眠	2 (10.5)
同名性半盲	1 (5.3)
末梢性運動ニューロパチー	1 (5.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.3)
腓骨神経麻痺	1 (5.3)
臨床検査	10 (52.6)
白血球数減少	5 (26.3)
体重増加	4 (21.1)
リンパ球数減少	3 (15.8)
好中球数減少	3 (15.8)
心電図QT延長	2 (10.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)
血中マグネシウム増加	1 (5.3)
血中テストステロン減少	1 (5.3)
リパーゼ増加	1 (5.3)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%) *NTRK*融合遺伝子陽性固形癌患者（19例）
リンパ球数増加	1 (5.3)
胃腸障害	8 (42.1)
悪心	3 (15.8)
便秘	2 (10.5)
腹痛	1 (5.3)
下痢	1 (5.3)
口の錯感覚	1 (5.3)
胃炎	1 (5.3)
口腔知覚不全	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (36.8)
疲労	6 (31.6)
歩行障害	2 (10.5)
疼痛	1 (5.3)
血液およびリンパ系障害	6 (31.6)
貧血	5 (26.3)
リンパ球減少症	1 (5.3)
血小板減少症	1 (5.3)
代謝および栄養障害	5 (26.3)
食欲亢進	1 (5.3)
食欲減退	1 (5.3)
高マグネシウム血症	1 (5.3)
高ナトリウム血症	1 (5.3)
脱水	1 (5.3)
高リン血症	1 (5.3)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数(%) *NTRK*融合遺伝子陽性固形癌患者（19例）
低カルシウム血症	1 (5.3)
低カリウム血症	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8)
筋肉痛	1 (5.3)
筋力低下	1 (5.3)
頚部痛	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (10.5)
皮膚乾燥	1 (5.3)
ざ瘡	1 (5.3)
生殖系および乳房障害	2 (10.5)
勃起不全	1 (5.3)
不規則月経	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3)
ストレス骨折	1 (5.3)
心臓障害	1 (5.3)
右脚ブロック	1 (5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.3)
腫瘍出血	1 (5.3)
内分泌障害	1 (5.3)
高プロラクチン血症	1 (5.3)

副作用名は、MedDRA ver. 26.1 を使用して読み替え、基本語で示した。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者（19 例）のデータカットオフ日：2023 年 10 月 15 日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

14.1 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのＱ＆Ａについて」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号日本製薬団体連合会安全性委員会通知）No. 44 に則り、設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞を用いた in vitro 試験において異数性誘発作用が認められた[36]。また、in vivo 試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた[37]。［9.4 参照］
15.2.2 幼若ラットにおいて、中枢神経系への影響（運動失調、活動性低下）が成熟ラット（30mg/kg/日）よりも低用量である 10mg/kg/日以上の群で認められた。幼若ラットにおいて、母集団薬物動態解析に基づく小児の推定曝露量（Cmax）の約 2.24 倍の曝露量で中枢神経系に関連した死亡が認められ、母集団薬物動態解析に基づく小児の推定曝露量（AUC）の約 0.1 倍の曝露量で大腿骨長の減少が認められている[38,39]。

【解説】

15.2.1 レポトレクチニブの小核誘発能を、TK6 細胞（ヒトリンパ芽球由来細胞株）を用いて評価した。TK6 細胞を S9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で 4 時間、S9 代謝活性化系の非存在下で 27 時間処理した。レポトレクチニブは S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下で小核を誘発し、その作用機序は異数性誘発性であった。また、*in vivo* 試験（ラット）では、500mg/kg以上で陽性を示したが、100mg/kg 以下では陰性であったことから、レポトレクチニブ による小核誘発には閾値がみられ、異数性誘発作用を示すことが支持された。染色体異数性誘発性が認められていることから設定した。

15.2.2 動物実験において、中枢神経系への影響及び成長発達遅延が認められていることから設定した。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌小児患者を含む母集団薬物動態解析による推定曝露量に基づき設定した。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

（1）薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

（2）安全性薬理試験[40,41]

独立した *in vivo* の安全性薬理試験は実施しなかったが、反復投与毒性試験において心電図評価並びに呼吸系又は中枢神経系への影響を示唆する症状の有無についての詳細な症状観察を実施した。また、イオンチャネルに対する作用について、hERG 試験を含む *in vitro* 試験により評価した。

試験の種類	動物種と系統 （n）	投与経路/投与量	結果
中枢神経系	Sprague-Dawley ラット（雌雄各16 匹/群）	28 日間反復経口投与/0、30、100、300（雄）、6、20、60（雌）mg/kg/日	振戦及び運動失調がみられたが、病理組織学的所見は認められなかった。
	Sprague-Dawley ラット［雌雄各20 匹（対照群及び高用量群）又は15 匹（低用量及び中用量群）/群］	91 日間反復経口投与/0、5、15、40/30（雌）、50/40（雄）mg/kg/日	振戦及び運動失調が Day21 以降にみられ、所見が認められた個体の多くは忍容性がみられなかった。
	幼若 Sprague-Dawley ラット（雌雄各 10 匹/群）	生後 12～40 日に反復経口投与/0、0.1、0.3、1、3、10、30mg/kg/日	10 mg/kg 以上で投与後 3 日までに運動失調など中枢神経系の臨床徴候が観察された。
心血管系（心電図検査）	カニクイザル［雌雄各 6 匹（対照群及び高用量群）又は 4 匹（低用量及び中用量群）/群］	28 日間反復経口投与/0、10、30、100mg/kg/日	心電図の定性的及び定量的パラメータにレポトレクチニブの影響は認められなかった。
	カニクイザル［雌雄各 6 匹（対照群及び高用量群）又は 4 匹（低用量及び中用量群）/群］	91 日間反復経口投与/0、5、15、50mg/kg/日	心電図の定性的及び定量的パラメータにレポトレクチニブの影響は認められなかった。
心血管系（hERG 試験）	*in vitro*［hERG を安定的に発現する CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞株、hNav1.5、hCav1.2 を遺伝子導入した HEK（ヒト胎児腎）293 細胞］	1、3、10、30μM	hERG カリウムチャネルに対する電流阻害作用の IC_{50} は 18μM であった。hNav1.5 ナトリウムチャネルに対しては、30μM の濃度で阻害率 15%以下であった。また、hCav1.2 カルシウムチャネルを 30μM の濃度では約 35%阻害した。
呼吸系	Sprague-Dawley ラット（雌雄各16 匹/群）	28 日間反復経口投与/0、30、100、300（雄）、6、20、60（雌）mg/kg/日	一般状態観察では呼吸増加、呼吸困難がみられた。

（3）その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

（1）単回投与毒性試験[42)]

動物種 （n）	投与方法	投与量	所見
Sprague-Dawley ラット （雌雄各 3 匹/群）	経口投与	Day1 に 400mg/kg、 Day3 に 600mg/kg、 Day6 に 800mg/kg、 Day8 に 1000mg/kg	MTD は 1000mg/kg 超と考えられた。1000mg/kg 群の雌で投与後 3 日に体重増加量の低値がみられた。
カニクイザル （雌雄各 1 匹）	経口投与	Day1 に 30mg/kg、 Day4 に 100mg/kg、 Day8 に 300mg/kg、 Day11 に 1000mg/kg	MTD は 1000mg/kg 超と考えられた。雄の 300 及び 1000mg/kg 投与で水様便及び着色便がみられた。

（2）反復投与毒性試験[43)]

動物種 （n）	投与方法/投与期間 投与量	所見
ラット （雌雄各 5 匹/群）	経口投与/7 日間 0、100、300、 1000mg/kg/日	体重減少、赤血球量及び網状赤血球数の減少から示される造血抑制並びにリンパ系への影響が認められた。赤血球量及び網状赤血球への影響は、雌の全用量及び雄の 1000mg/kg で有害な変化と考えられた。忍容性は最高用量の 1000 mg/kg まで概して良好であった。
Sprague-Dawley ラット （雌雄各 16 匹/群）	経口投与/28 日間 0、30、100、 300（雄）、6、 20、60（雌） mg/kg/日	NOAEL は、50/100 及び 300mg/kg の雄並びに 60mg/kg の雌で早期死亡が認められ、病理組織学的検査で骨髄細胞の減少が認められたことに基づき、雄で 30mg/kg、雌で 20mg/kg と考えられた。NOAEL における Day28 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 1490ng/mL 及び 15100ng·h/mL、雌でそれぞれ 1800ng/mL 及び 15500ng·h/mL であった。
Sprague-Dawley ラット ［雌雄各 20 匹（対照群及び高用量群）又は 15 匹（低用量及び中用量群）/群］	経口投与/91 日間 0、5、15、40/30（雌）、50/40（雄）mg/kg/日	NOAEL は、50/40mg/kg の雄及び 40/30mg/kg の雌で死亡が認められ、雌では 40/30mg/kg で赤血球量に有害な変化が認められたことから、雌雄とも 15 mg/kg と考えられた。NOAEL における Day91 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 954ng/mL 及び 7190ng·h/mL、雌でそれぞれ 2410ng/mL 及び 20500ng·h/mL であった。
カニクイザル （雌雄各 2 匹/群）	経口投与/7 日間 0、100、300、 1000mg/kg/日	嘔吐、便性状の変化、赤血球産生抑制、血小板数増加及び尿素窒素の増加が認められた。忍容性は最高用量の 1000 mg/kg まで概して良好であった。
カニクイザル ［雌雄各 6 匹（対照群及び高用量群）又は 4 匹（低用量及び中用量群）/群］	経口投与/28 日間 0、10、30、 100mg/kg/日	レポトレクチニブの忍容性は雄で 30mg/kg まで、雌で 100mg/kg まで良好であった。主な所見は、水様便、赤血球産生抑制、血小板増加及び炎症（好中球数、単球数、フィブリノゲン及びグロブリンの増加並びにアルブミンの減少）であった。本試験の重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）及び NOAEL は、100mg/kg の雄 1 例で瀕死がみられたことに基づき、いずれも 30mg/kg と考えられた。Day28 における HNSTD 及び NOAEL での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$（雌雄合算平均値）はそれぞれ 250ng/mL 及び 2420ng·h/mL であった。
カニクイザル ［雌雄各 6 匹（対照群及び高用量群）又は 4 匹（低用量及び中用量群）/群］	経口投与/91 日間 0、5、15、 50mg/kg/日	レポトレクチニブを最高 50mg/kg まで投与した雌雄サルにおける忍容性は良好であった。主な所見は、赤血球産生抑制、血小板数増加及び消化管毒性（水様便及び大腸の亜急性・慢性炎症を示す病理組織学的所見）であった。本試験の HNSTD は 50mg/kg、NOAEL は有害な赤血球量減少がみられた用量に基づき 5mg/kg と考えられた。Day91 における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$（雌雄合算平均値）は、HNSTD でそれぞれ 280ng/mL 及び 3150ng·h/mL、NOAEL でそれぞれ 97.3ng/mL 及び 946ng·h/mL であった。

（3）遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験、並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験を実施した。

レポトレクチニブは、細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さなかった[44]。S9 代謝活性化系の存在下及び非存在下で小核を誘発し、その作用機序は異数性誘発性であった[36]。

また、*in vivo* 試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた[37]。

（4）がん原性試験

該当しない

（5）生殖発生毒性試験

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[45]

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかったが、反復投与毒性試験において生殖器官への有害な影響は認められなかった。

2）胚・胎児発生に関する試験[35]

妊娠ラットにレポトレクチニブを投与し、胚・胎児発生に関する影響を評価した。

妊娠ラット（1 群各 5 匹）にレポトレクチニブを 0（媒体対照）、2、6、12 及び 20mg/kg の用量で 1 日 1 回、妊娠 6～17 日に経口投与した。投与容量は 4mL/kg とした。母動物の検査項目は生死、一般状態、体重、摂餌量、帝王切開（妊娠 21 日）による子宮内検査を含む剖検とした。胎児の検査項目は、体重、性比及び外表観察とした。

いずれの用量においても、母動物の生死、妊娠体重及び体重増加量に影響は認められなかった。また、いずれの用量においても、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、同腹児数、胚の吸収部位（早期、後期及び全体）、着床前及び着床後胚死亡率、妊娠子宮重量、妊娠子宮重量で補正した妊娠 21 日の体重及び妊娠 6～21 日の体重増加量並びに胎児の性比に影響は認められなかった。

レポトレクチニブに関連した母動物への影響として、12 及び 20mg/kg で一般状態観察及び剖検において頸部及び胸部に擦過傷・痂皮が認められ、投与期間中の摂餌量の増加並びに胎児の雌及び雌雄合算平均体重の低値もみられた。摂餌量の増加は 6mg/kg でもみられた。胎児では、外表奇形として後肢の異常回転が 12mg/kg の 2 例及び 20mg/kg の 1 例に認められた。

3）新生児を用いた試験[38]

幼若ラットにレポトレクチニブを生後 12～40 日に反復経口投与し、忍容性を評価した。幼若 Sprague-Dawley ラット（1 群雌雄各 10 匹）にレポトレクチニブを 0（媒体対照）、0.1、0.3、1、3、10 及び 30mg/kg の用量で、1 日 1 回、生後 12～40 日に反復投与した。その結果、10 及び 30mg/kg では死亡、瀕死、運動失調、その他の臨床所見がみられ、忍容性はみられなかった。3 mg/kg では体重、体重増加量及び摂餌量の低値がみられた。

（6）局所刺激性試験

該当しない

（7）その他の特殊毒性

1）光毒性試験[46]

雌有色ラットにレポトレクチニブを 3 日間反復経口投与し、UV に曝露したときの眼及び皮膚における光毒性を評価した。

レポトレクチニブに関連した一般状態及び体重の変化、有色部位及び非有色部位の皮膚反応並びに眼科学的所見は認められなかった。また、眼の病理組織学的検査でも変化は認められなかった。以上より、本試験においてレポトレクチニブに光毒性はみられなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：オータイロ®カプセル 40mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　　　　オータイロ®カプセル 160mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　　　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：レポトレクチニブ　劇薬

2．有効期間

36 箇月

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

該当資料なし

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：オータイロ服用の際にご注意いただきたい副作用（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
「Ⅰ.4．適正使用に関して周知すべき特性」「ⅩⅢ.2．その他の関連資料」の項参照

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、タレトレクチニブ、ラロトレクチニブ硫酸塩

7．国際誕生年月日

2023 年 11 月 15 日（米国）

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	オータイロ®カプセル 40mg	オータイロ®カプセル 160mg
製造販売承認年月日	2024 年 9 月 24 日	2025 年 9 月 8 日
承認番号	30600AMX00256000	30700AMX00209000
薬価基準収載年月日	2024 年 11 月 20 日	2025 年 11 月 12 日
販売開始年月日	2024 年 11 月 20 日	2025 年 11 月 20 日

9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2025 年 11 月 20 日

［効能又は効果］：*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

［用法及び用量］：通常、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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：
2024 年 9 月 24 日～2032 年 9 月 23 日（8 年）

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌：
2025 年 11 月 20 日～2035 年 11 月 19 日（10 年）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理コード
オータイロ®カプセル 40mg	4291086M1025	4291086M1025	129772001	622977201
オータイロ®カプセル 160mg	4291086M2021	4291086M2021	129994601	622999401

14. 保険給付上の注意

① *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

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、*ROS1* 融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

② *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、*NTRK* 融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本製剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。
（令和 6 年 11 月 19 日付保医発 1119 第 11 号）（令和 7 年 11 月 20 日付保医発 1120 第 3 号）

XI．文献

1．引用文献

1）Drilon A, et al. Cancer Discov. 2018; 8(10): 1227-1236. (PMID: 30093503)
2）社内資料：国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）第 II 相パート（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.2）
3）社内資料：国際共同第 I/II 相試験（TRIDENT-1 試験）第 II 相パート（2025 年 11 月 20 日承認、CTD2.7.3.3.1、CTD 2.7.6.5.1）
4）社内資料：海外第 I/II 相試験（CARE 試験）（2025 年 11 月 20 日承認、CTD2.7.3.3.2、CTD2.7.6.5.2）
5）社内資料：国際共同第 I / II 相試験（TRIDENT-1 試験）第 I 相パート（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6.5.1）
6）Drilon A, et al. N Engl J Med. 2024; 390(2): 118-131. (PMID: 38197815)
7）clinicaltrials.gov "A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations” https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610
8）Awad MM, et al. N Engl J Med. 2013; 368 (25): 2395-2401. (PMID: 23724914)
9）Drilon A, et al. Ann Oncol. 2016; 27 (5): 920-926. (PMID: 26884591)
10）Yun MR, et al. Clin Cancer Res. 2020; 26(13): 3287-3295. (PMID: 32269053)
11）Murray BW, et al. Mol Cancer Ther. 2021; 20(12): 2446-2456. (PMID: 34625502)
12）社内資料：*In vitro* 薬効薬理試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.1）
13）社内資料：*In vitro* 薬効薬理試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.2）
14）社内資料：*In vivo* 薬効薬理試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.2.3）
15）社内資料：日本人患者における単回及び反復投与時の薬物動態（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.1.6）
16）社内資料：第 Ia 相用量漸増試験（改変空腹条件下投与）（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
17）社内資料：Repotrectinib の排泄（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.1.5）
18）社内資料：TPX-0005-11 試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.1.2.2.2）
19）社内資料：TPX-0005-10 試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.3）
20）社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用に関するサブスタディ（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.1.5）
21）社内資料：Repotrectinib の薬物動態パラメータの試験全体を通した比較（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.5）
22）社内資料：TPX-0005-09 試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.1.2.1.1）
23）社内資料：母集団薬物動態解析（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.3.2）
24）社内資料：血球移行性（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.3）
25）社内資料：マウスにおける脳内移行性（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.1.1）
26）社内資料：雌性幼若ラットにおける脳内移行性及び薬物動態（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.1.2）
27）社内資料：ラットにおける組織分布（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.1.3）
28）社内資料：血漿蛋白結合率（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.4.2.1）
29）社内資料：代謝（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.5）
30）社内資料：TPX-0005-09 試験パート B（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2.2.2.2）
31）社内資料：CYP の同定（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
32）社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.7）
33）社内資料：膜透過性及びトランスポーター（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.4.3.3）
34）社内資料：オータイロカプセル審査報告書（2025 年 11 月 20 日承認、6.2.1.1 海外第 I / II 相試験）
35）社内資料：ラット胚・胎児発生用量設定試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.6.2.1）
36）社内資料：TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.4.1.2）

37）社内資料：ラット *in vivo* 小核試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.4.2.1）
38）社内資料：幼若ラット反復投与毒性用量設定試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.6.4.1）
39）社内資料：幼若ラット反復投与毒性及び回復性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.6.4.2）
40）社内資料：安全性薬理試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.9）
41）社内資料：安全性薬理試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2.4）
42）社内資料：単回投与毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.2）
43）社内資料：反復投与毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.3）
44）社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.4.1.1）
45）社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.6.1）
46）社内資料：有色ラット反復投与光毒性試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.6.8.1.1）

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1．主な外国での発売状況

本剤は、2025 年 10 月時点において、*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の適応について、日本や中国など 11 ヵ国で承認されている。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の適応について、米国、欧州、韓国、台湾及びアラブ首長国連邦で承認されている。

米国の添付文書（2025 年 10 月時点）

会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	AUGTYRO™ (repotrectinib) capsules, for oral use
剤形・規格	Capsules: 40 mg, 160 mg
効能又は効果	• 局所進行又は転移性 *ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）（成人患者） • 以下の条件を満たす固形癌（成人及び 12 歳以上の小児患者） ・神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ（*NTRK*）融合遺伝子を有し、かつ ・局所進行、転移性、又は外科的切除により重度の病的状態に至る可能性が高い ・治療後に進行した、又は十分な代替治療がない 本適応症は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認された。本適応の継続承認は、検証試験における臨床的利益の証明と説明が条件となる。
用法及び用量	• 腫瘍検体中の *ROS1* 融合遺伝子の有無に基づき、局所進行又は転移性 NSCLC の治療に適する患者を選択すること。 • 局所進行又は転移性の固形癌の治療では、*NTRK* 融合遺伝子の存在に基づき患者を選択すること。 • 推奨用法・用量：160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与後、160 mg を 1 日 2 回に増量する。食事の有無は問わない。

欧州製品概要（2025 年 10 月時点）

会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	AUGTYRO 40 mg hard capsules AUGTYRO 160 mg hard capsules
剤形・規格	Capsules: 40 mg, 160 mg
効能又は効果	・*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）（成人患者） ・以下の条件を満たす *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌（12 歳以上の成人及び小児患者） • 過去に NTRK 阻害剤による治療歴がある、又は • 過去に NTRK 阻害剤による治療歴がなく、NTRK を標的としない治療選択肢による臨床的効果が限られている、又は治療選択肢が他にない
用法及び用量	*ROS1* 検査 NSCLC における *ROS1* 融合遺伝子の状態に基づくレポトレクチニブによる治療の患者選択は、規定された体外診断用医療機器（IVD）を用いて評価する必要がある。 *NTRK* 検査 固形癌における *NTRK* 融合遺伝子の状態に基づくレポトレクチニブによる治療の患者選択は、規定された体外診断用医療機器（IVD）を用いて評価する必要がある。 用法・用量 *ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌*

	成人における推奨用量は、レポトレクチニブ 160 mg を 1 日 1 回 14 日間投与し、その後、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、1 日 2 回 160 mg を投与する。 *NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌* 成人及び 12 歳以上の小児患者における推奨用量は、レポトレクチニブ 160 mg を 1 日 1 回 14 日間投与し、その後、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、1 日 2 回 160mg を投与する。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 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〉

通常、成人にはレポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、1 回 160mg 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、レポ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 160mg
- 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
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

２．海外における臨床支援情報

（１）妊婦等への投与に関する海外情報

米国及び欧州の添付文書における妊娠・授乳婦の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書（2024 年 6 月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on literature reports in humans with congenital mutations leading to changes in TRK signaling, findings from animal studies, and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, AUGTYRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on AUGTYRO use in pregnant women. Oral administration of repotrectinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in fetal malformations at doses approximately 0.3 times the recommended dose of 160 mg twice daily based on BSA *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Human Data* Published reports of individuals with congenital mutations in TRK pathway proteins suggest that decreases in TRK-mediated signaling are correlated with obesity, developmental delays, cognitive impairment, insensitivity to pain, and anhidrosis. *Animal Data* In an embryo-fetal development study, once daily oral administration of repotrectinib to pregnant rats during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17

	resulted in maternal effects of increased body weight and skin abrasions/ulcerations at doses ≥6 mg/kg, fetal malformations of malrotated hindlimbs and lower fetal body weights at doses ≥12 mg/kg [approximately 0.3 times the recommended dose of 160 mg twice daily based on BSA]. No embryolethality was observed. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of AUGTYRO in human milk or its effects on either the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from AUGTYRO, advise a lactating woman to discontinue breastfeeding during treatment with AUGTYRO and for 10 days after the last dose. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** AUGTYRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Pregnancy Testing Verify the pregnancy status of females of childbearing potential prior to initiating AUGTYRO *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Contraception AUGTYRO can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. *Females* Advise females of childbearing potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with AUGTYRO and for 2 months following the last dose. AUGTYRO can render some hormonal contraceptives ineffective *[see Drug Interactions (7.2)]*. *Males* Based on genotoxicity findings, advise male patients with female partners of childbearing potential to use effective contraception during treatment with AUGTYRO and for 4 months following the last dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

出典	記載内容
欧州製品概要 （2025 年 1 月）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential/Contraception in males and females Female patients of childbearing potential should have medically supervised pregnancy testing prior to initiating AUGTYRO therapy. Female patients of childbearing potential must use highly effective contraception during treatment with AUGTYRO and for at least 2 months following the final dose. AUGTYRO may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives including oral contraceptives. If hormonal contraception is used, females of childbearing potential should be advised to use an additional barrier method of contraception (see section 4.5). Male patients with female partners of childbearing potential must use condoms during treatment and for 4 months following the final dose of AUGTYRO. Pregnancy There are no available data on AUGTYRO use in pregnant women. Based on animal studies and its mechanism of action, repotrectinib may cause foetal harm when administered to pregnant women. AUGTYRO should not be used unless clinical condition of the woman requires treatment with AUGTYRO. Women of childbearing potential have to use highly effective contraception (see sections 4.4 and 5.3). Breast-feeding It is unknown whether repotrectinib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with AUGTYRO and for 10 days after the final dose.

	Fertility No fertility studies have been conducted with repotrectinib (see section 5.3). The effect of repotrectinib on male and female fertility is unknown.

日本の電子化された添付文書の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2、15.2.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量（160mg1 日 2 回）の約 2.4 倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められている[35)]。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

（2）小児等への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書（2024 年 6 月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of AUGTYRO in pediatric patients with *ROS1*-positive NSCLC have not been established. The safety and effectiveness of AUGTYRO have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age with solid tumors who have an *NTRK* gene fusion. The safety and effectiveness of AUGTYRO for the treatment of locally advanced or metastatic *NTRK*-positive solid tumors have been established in pediatric patients 12 years of age or older. Use of AUGTYRO in this age group is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in adult patients with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients aged 12 years and older. This includes data demonstrating that the exposure of repotrectinib in pediatric patients 12 years of age and older is expected to result in similar safety and efficacy to that of adults, and that the course of locally advanced or metastatic *NTRK*-positive solid tumors is sufficiently similar in adults and pediatric patients 12 years of age or older to allow extrapolation of data in adult to pediatric patients 12 years of age or older *[see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.7), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Juvenile Animal Data Daily oral administration of repotrectinib to juvenile rats for 8 weeks starting on postnatal day 12 (approximately equal to a human pediatric age of a newborn) resulted in toxicities similar to those observed in adult rats, though juvenile animals showed decreased body weight gain at doses ≥1 mg/kg (approximately ≥0.04 times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 160 mg BID) and decreased femur lengths at 3 mg/kg (approximately 0.1 times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 160 mg BID). Decreased body weight gain and decreased femur lengths persisted following 4 weeks of recovery.

出典	記載内容
欧州製品概要 （2025 年 1 月）	**4.2 Posology and method of administration** Paediatric population The safety and efficacy of AUGTYRO in paediatric patients below 18 years of age with *ROS1*-positive NSCLC have not been established. The safety and efficacy of AUGTYRO in paediatric patients below 12 years of age with *NTRK*-positive solid tumours have not been established. Currently, available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

日本の電子化された添付文書の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
〈*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〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

該当資料なし

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

医療従事者向け資材
・適正使用ガイド
患者向け資材
・オータイロ服用の際にご注意いただきたい副作用
医薬品医療機器総合機構　医薬品情報検索ページ（オータイロ）参照
URL　https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291086

〈問い合わせ窓口〉

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
TEL：0120-093-507
医療関係者向けホームページ
URL　https://www.bmshealthcare.jp

専用アプリ「添文ナビ®」で GS-1 コードを読み取ることで、
最新のオータイロの電子添文を閲覧できます。

(01)14987279183036

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

MI/AT/25-12/004