

ロズリートレク[®]カプセル100mg
ロズリートレク[®]カプセル200mg
に係る医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

ロズリートレク®カプセル 100mg、ロズリートレク®カプセル 200mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ロズリートレク®カプセル100mg ロズリートレク®カプセル200mg	有効成分	エヌトレクチニブ
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		2025年4月7日	

1.1. 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】
心臓障害（QT 間隔延長を除く）	QT 間隔延長	なし
認知障害・運動失調	失神	
	間質性肺疾患	
	成長発達遅延	
	肝機能障害患者における安全性	

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における [NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌](#) に対する有効性

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 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の概要
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査（NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）
一般使用成績調査（ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）
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）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査（NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動の概要
追加のリスク最小化活動
医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
使用条件の設定

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：中外製薬株式会社

品目の概要															
承認年月日	2019年6月18日	薬効分類	87429												
再審査期間	A) 10年, B) 5年10カ月	承認番号	①30100AMX00015000 ②30100AMX00016000												
国際誕生日	2019年6月18日														
販売名	①ロズリートレク®カプセル 100mg ②ロズリートレク®カプセル 200mg														
有効成分	エヌトレクチニブ														
含量及び剤形	①1カプセル中にエヌトレクチニブとして、100mgを含有 ②1カプセル中にエヌトレクチニブとして、200mgを含有														
用法及び用量	A) <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m²（体表面積）を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。 小児患者の用量（300mg/m² 1日1回経口投与） <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積（m²）</th> <th>投与量（1日1回）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.43～0.50</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>0.51～0.80</td> <td>200mg</td> </tr> <tr> <td>0.81～1.10</td> <td>300mg</td> </tr> <tr> <td>1.11～1.50</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>≥1.51</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table> B) <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。			体表面積（m ² ）	投与量（1日1回）	0.43～0.50	100mg	0.51～0.80	200mg	0.81～1.10	300mg	1.11～1.50	400mg	≥1.51	600mg
体表面積（m ² ）	投与量（1日1回）														
0.43～0.50	100mg														
0.51～0.80	200mg														
0.81～1.10	300mg														
1.11～1.50	400mg														
≥1.51	600mg														
効能又は効果	A) <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 B) <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌														
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) 国内での治験症例が極めて限られていることから、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、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。														

備	考	2020 年 2 月 21 日に「 <i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果に対して、承認事項一部変更承認を取得した。
---	---	--

変更の履歴	
前回提出日：2023 年 9 月 1 日	
変更内容の概要： 1. 適正使用ガイドの改訂 -電子添文の避妊期間の改訂等の反映。	
変更理由： 1. 電子添文改訂等に伴い、情報を更新したため。	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
心臓障害（QT 間隔延長を除く）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。 ● 本剤の国内外で実施した臨床試験（海外第 I 相臨床試験：ALKA 試験（57 例）、海外第 I 相臨床試験：STARTRK-1 試験（76 例）、国際共同第 II 相臨床試験：STARTRK-2 試験（206 例）の計 339 例）において、心臓障害（頻脈、心房細動、徐脈、洞性徐脈、心嚢液貯留、駆出率減少、肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心拡大、心筋炎、心室性期外収縮等を含む）が、48/339 例（14.2%）に認められた。そのうち、Grade 3 以上の症例は 16/339 例（4.7%）であり、本剤との因果関係が否定できない重篤の症例は 5/339 例（1.5%）であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 1) 一般使用成績調査（NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） 2) 一般使用成績調査（ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌） 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、副作用の症状、重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止する基準、当該事象の発現率を記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドにより注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動 1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） 2) 使用条件の設定 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療関係者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用を早期発見し、重篤化を防ぐとともに、患者やその家族に、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるようにするため選択した。
認知障害・運動失調	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。 ● 本剤の国内外で実施した臨床試験において、認知障害・運動失調（認知障害、錯乱状態、注意力障害、記憶障害、健忘、精神状態変化、幻覚、譫妄、精神障害、運動失調、歩行障害、平衡障害、構語障害等を含む）が 123/339 例（36.3%）に認められた。そのうち、Grade 3 以上の症例は 18/339 例（5.3%）であり、本剤との因果関係が否定できない重篤の症例は 9/339 例（2.7%）であった。

	● 非臨床試験において、ラットへの本剤投与により異常歩行、イヌへの本剤投与により活動性低下、抑うつ、協調運動障害及び異常歩行等を含む中枢神経系症状が認められた。 ● TRK は正常な神経細胞上にも存在し、記憶や認知を含む神経系機能の維持に関わっていることが知られている¹⁾。 1) Stephen D. Skaper. The Biology of Neurotrophins, Signalling Pathways, and Functional Peptide Mimetics of Neurotrophins and their Receptors. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2008 Feb;7(1):46-62.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 1) 一般使用成績調査 (NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌) 2) 一般使用成績調査 (ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「重大な副作用」の項に、副作用の症状、重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止する基準、当該事象の発現率を記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドにより注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動 1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） 2) 使用条件の設定 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療関係者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用を早期発見し、重篤化を防ぐとともに、患者やその家族に、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるようにするため選択した。

重要な潜在的リスク	
QT 間隔延長	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の理由から重要な潜在的リスクであると判断した。 ● 本剤の国内外で実施した臨床試験において、QT 間隔延長（心電図 QT 延長を含む）が 5/339 例（1.5%）に認められた。そのうち、Grade 3 以上の症例は 1/339 例（0.3%）であり、重篤な症例は認められなかった。 ● 本剤の国内外で実施した臨床試験において、QTcF 値の最大値が 480ms を超えた症例は 4/339 例（1.2%）であり、ベースラインからの 60ms 以上の増加が認められた症例は 11/339 例（3.2%）であった。 ● <i>in vitro</i> 心血管系試験（hERG 試験）では、本剤適用時に hERG 電流の阻害作用が認められた。 ● 非臨床試験において、イヌへの本剤反復投与により QT/QTc 間隔延長が認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 1) 一般使用成績調査（NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） 2) 一般使用成績調査（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） 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の可否を検討するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、及び「重大な副作用」の項に、副作用の症状、重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止する基準、当該事象の発現率を記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドにより注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動 1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） 2) 使用条件の設定 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療関係者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用を早期発見し、重篤化を防ぐとともに、患者やその家族に、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるようにするため選択した。
失神	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の理由から潜在的リスクであると判断した。 ● 本剤の国内外で実施した臨床試験において、失神（失神、失神寸前の状態を含む）が 17/339 例（5.0%）に認められた。そのうち、Grade 3 以上の症例は 8/339 例（2.4%）であった。重篤な失神を発現した症例が 3 例に認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

	● 本剤が失神を引き起こす機序は不明である。ラットへの TRKA-IgG 投与により、高血圧発症中の心拍数の低下が引き起こされることが報告されており 02、TRK 阻害による交感神経の抑制が心拍数の低下及び反射的な血圧の低下を引き起こし、失神が発現することが可能性の 1 つとして考えられる。 2) Marsh DR, Wong ST, Meakin SO, MacDonald JI, Hamilton EF, Weaver LC. Neutralizing intraspinal nerve growth factor with a trkA-IgG fusion protein blocks the development of autonomic dysreflexia in a clip-compression model of spinal cord injury. J Neurotrauma. 2002 Dec;19(12):1531-41.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 1) 一般使用成績調査（NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） 2) 一般使用成績調査（ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌） 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「その他の副作用」の項に、副作用の症状、重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止する基準、当該事象の発現率を記載し、注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動 1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） 2) 使用条件の設定 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療関係者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用を早期発見し、重篤化を防ぐとともに、患者やその家族に、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるようにするため選択した。
間質性肺疾患	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の理由から重要な潜在的リスクであると判断した。 ● 本剤の国内外で実施した臨床試験において、間質性肺疾患（肺臓炎、放射線性肺臓炎、胞隔炎、間質性肺疾患を含む）が 8/339 例（2.4%）に認められた。そのうち、Grade 3 以上の症例は 1/339 例（0.3%）であった。重篤な間質性肺疾患を発現した症例が 2 例に認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定されている。非重篤な間質性肺疾患のうち、本剤との因果関係が否定できない事象は、肺臓炎が 2 例、間質性肺疾患が 1 例であった。 ● ALK 阻害剤等の類薬において、間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動 1) 一般使用成績調査（NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） 2) 一般使用成績調査（ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）

	【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「重大な副作用」の項に、副作用の症状、重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止する基準、当該事象の発現率を記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドにより注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動 1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） 2) 使用条件の設定 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療関係者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用を早期発見し、重篤化を防ぐとともに、患者やその家族に、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるようにするため選択した。
成長発達遅延	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の理由から重要な潜在的リスクであると判断した。 ● 本剤を投与した幼若ラットにおいて、体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長を含む成長発達遅延が認められた。 ● 本剤の国内外で実施した臨床試験において、成長発達遅延に関連する有害事象は認められていない。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の実薬品安全性監視活動 ● 追加の実薬品安全性監視活動 1) 一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） 2) 特定使用成績調査（小児）（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） 【選択理由】 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、非臨床試験で認められた所見を記載し、注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドにより注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） 【選択理由】 非臨床試験における発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用を早期発見し、重篤化を防ぐために選択した。

肝機能障害患者における安全性

重要な潜在的リスクとした理由：

以下の理由から重要な潜在的リスクと判断した。

- 肝機能障害患者における本剤の薬物動態を検討した試験（GP41174 試験）において、肝機能障害患者に本剤 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態を健康成人と比較した結果、健康成人（8 例）に対する軽度（Child-Pugh 分類 A）肝機能障害患者（7 例）におけるエヌトレクチニブの $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.25 [0.904, 1.74] 及び 1.57 [1.03, 2.41] であった。中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者（12 例）における $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.905 [0.678, 1.21] 及び 1.54 [1.06, 2.24] であった。また、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者（11 例）における $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.778 [0.580, 1.04] 及び 1.80 [1.22, 2.66] であった（外国人データ）。この結果を考慮すると、肝機能障害患者は本剤の副作用が強くあらわれるおそれがある。一方、本試験では、肝機能障害患者において有害事象の発現が増加する傾向は確認されていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

GP41174 試験において、肝機能障害患者の有害事象の発現が増加する傾向は確認されていないことを踏まえ、現時点では追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低く、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動

通常のリスク最小化活動として電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、肝機能障害患者に対する注意喚起を記載する。

【選択理由】

肝機能障害患者における本剤の使用について情報提供を行い、適切な使用に関する理解を促すことにより、副作用等の被害を最小化するため選択した。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国内外の臨床試験において、 <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の固形癌に対する有効性の情報が限られており、使用実態下においては幅広い癌腫の固形癌患者への本剤の使用が想定されることから、使用実態下における有効性を確認するため、有効性に関する検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査（ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
一般使用成績調査（ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）	
	【安全性検討事項】 心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、間質性肺疾患、成長発達遅延 【有効性に関する検討事項】 使用実態下における <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性 【目的】 本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを主な目的とする。 1. 認知障害・運動失調の初期症状の種類及び発現時期 2. 認知障害・運動失調に対する本剤処置の実施状況及び転帰 3. 心臓障害（QT 間隔延長を除く）、QT 間隔延長、失神、間質性肺疾患の発現状況 4. 安全性検討事項以外の重篤な有害事象の発現状況 5. 小児における成長発達遅延（身長、体重、骨年齢等）の発現状況 6. 主治医判定に基づく奏効率 【実施方法】 全例調査（中央登録方式） 【実施計画】 調査期間：2019 年 9 月 4 日（販売開始日）～2028 年 1 月 31 日 症例登録期間：2019 年 9 月 4 日（販売開始日）～2026 年 9 月 30 日 （小児については、再審査期間中において可能な限り全例を収集するため、本調査に登録された小児は本剤の特定使用成績調査（小児）に移行して、引き続き情報収集する。なお、一般使用成績調査の登録期間が 2026 年 9 月 30 日より前に終了した場合は、本剤の特定使用成績調査（小児）にて登録を行う。） 観察期間： ＜成人＞ 投与開始日から12カ月（ただし、本剤投与中止まで） ＜小児（本剤投与開始時年齢15歳未満）＞ 投与開始日から12カ月（ただし、成長発達遅延を除き、本剤投与中止まで） 本剤投与開始2年目以降は、本剤投与中止に関わらず、特定使用成績調査（小児）に移行する。 予定症例数：安全性解析対象症例として200例 【実施計画の根拠】 症例数設定根拠： 安全性 本剤の国内外で実施した臨床試験（海外第Ⅰ相臨床試験：ALKA 試験、海外第Ⅰ相臨床試験：STARTRK-1 試験、国際共同第Ⅱ相臨床試験：STARTRK-2 試験）において、本剤投与群における「認知障害※・運動失調」の発現割合は 36.3%である。本調査における「認知障害・運動失調」の発現割合がこれと同等であると仮定した場合、200 例の症例集積により、約 70 例の発現症例が観察され、「認知障害・運動失調」の初期症状・発現

時期、「認知障害・運動失調」に対する処置状況等を確認可能と考えた。また、その他の安全性検討事項である「心臓障害（QT 間隔延長を除く）」、「QT 間隔延長」、「失神」及び「間質性肺疾患」の本剤投与群における発現割合は、それぞれ 14.2%、1.5%、5.0%、2.4%であった。各安全性検討事項の発現割合の 95%信頼区間下限値及び上限値から、それぞれ症例数 19～40 例、1～9 例、5～18 例、2～11 例の間の症例を把握可能であり、発現割合、発現時期、重篤度等の発現状況を確認可能と考えた。

有効性

本剤の国内外で実施した臨床試験において観察された奏効率（BICR 評価）の点推定値から期待奏効率 57.4%、閾値奏効率 30%、片側有意水準 2.5%、検出力 90%を仮定すると、32 例が必要となる。除外症例を考慮し、NTRK 融合遺伝子陽性例について少なくとも 40 例の収集が必要であると考えた。200 例より算出される奏効率の 95%信頼下限は、99%以上の確率で仮定した奏効率 30%を上回ることが期待される。

以上より、200 例の症例集積により、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（奏効率）について確認可能と考えた。

※PT（MedDRA/J）として、認知障害、注意力障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、譫妄、精神障害、健忘、幻覚、幻視

観察期間の設定根拠：

安全性

本剤の国内外で実施した臨床試験における「認知障害・運動失調」の 95%以上が 12 カ月以内に発現していた。そのため、投与開始から 12 カ月間観察することにより、「認知障害・運動失調」の発現を確認可能と考えた。また、「心臓障害（QT 間隔延長を除く）」、「QT 間隔延長」、「失神」、「間質性肺疾患」についても、それぞれ 94%、100%、65%、100%が 12 カ月以内に発現していた。「失神」については、投与開始から 12 カ月以降に発現した事象と本剤との因果関係が否定されている。これらより、「認知障害・運動失調」以外の本調査の安全性検討事項の各事象の発現も確認可能と考えた。

有効性

本剤の国内外で実施した臨床試験において、奏効（CR 又は PR）までの期間の中央値（95%信頼区間）は 1.0 カ月（0.9-1.4 カ月）、奏効までの期間最大値は 6.4 カ月であった。奏効までの期間が遅い症例の評価に必要な期間（約 7 カ月）に RECIST 評価を確定するまでに必要な期間（9 週）を加え、奏効率を評価できる期間として、9 カ月間が必要と考えた。

以上より、12 カ月間の観察期間を設定することで、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（奏効率）の確認が可能と考えた。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し、安全性定期報告時にその状況等について報告するため。

中間解析時：50 例の再調査完了時点で安全性上の問題点を確認するため。

本調査最終報告書の作成時（2028年12月を予定）：最終報告書にて、本調査における安全性及び有効性に関する評価を行うため。最終報告書は、調査票回収並びに再調査実施、集計解析に要する期間を考慮し、調査終了から11カ月後に作成を行う予定である。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

評価の結果、本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には、使用上の注意改訂等の措置を行う。

一般使用成績調査（*ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）

【安全性検討事項】

心臓障害（QT 間隔延長を除く），認知障害・運動失調，QT 間隔延長，失神，間質性肺疾患

【目的】

本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを主な目的とする。

1. 認知障害・運動失調の初期症状の種類及び発現時期
2. 認知障害・運動失調に対する本剤処置の実施状況及び転帰
3. 心臓障害（QT 間隔延長を除く），QT 間隔延長，失神，間質性肺疾患の発現状況
4. 安全性検討事項以外の重篤な有害事象の発現状況
5. 主治医判定に基づく奏効率

【実施方法】

全例調査（中央登録方式）

【実施計画】

調査期間：2020 年 2 月 21 日～2023 年 3 月 31 日

症例登録期間：2020 年 2 月 21 日～2021 年 11 月 30 日

症例登録期間に投与を開始する症例を調査票回収対象とする。

観察期間：投与開始日から12カ月（ただし，本剤投与中止まで）

予定症例数：安全性解析対象症例として200例

【実施計画の根拠】

症例数設定根拠：

本剤の国内外で実施した臨床試験（海外第 I 相臨床試験：ALKA 試験，海外第 I 相臨床試験：STARTRK-1 試験，国際共同第 II 相臨床試験：STARTRK-2 試験）において，本剤投与群における「認知障害※・運動失調」の発現割合は 36.3%である。本調査における「認知障害・運動失調」の発現割合がこれと同等であると仮定した場合，200 例の症例集積により，約 70 例の発現症例が観察され，「認知障害・運動失調」の初期症状・発現時期，「認知障害・運動失調」に対する処置状況等を確認可能と考えた。また，その他の安全性検討事項である「心臓障害（QT 間隔延長を除く）」，「QT 間隔延長」，「失神」及び「間質性肺疾患」の本剤投与群における発現割合は，それぞれ 14.2%，1.5%，5.0%，2.4%であった。各安全性検討事項の発現割合の 95%信頼区間下限値及び上限値から，それぞれ症例数 19～40 例，1～9 例，5～18 例，2～11 例の間の症例を把握可能であり，発現割合，発現時期，重篤度等の発現状況を確認可能と考えた。

以上より，200 例の症例集積により，安全性検討事項について確認可能と考えた。

※PT（MedDRA/J）として，認知障害，注意力障害，錯乱状態，精神状態変化，記憶障害，譫妄，精神障害，健忘，幻覚，幻視

観察期間の設定根拠：

本剤の国内外で実施した臨床試験における「認知障害・運動失調」の 95%以上が 12 カ月以内に発現していた。そのため，投与開始から 12 カ月間観察することにより，「認知障害・運動失調」の発現を確認可能と考えた。また，「心臓障害（QT 間隔延長を除く）」，「QT 間隔延長」，「失神」，「間質性肺疾患」についても，それぞれ 94%，100%，65%，100%が 12 カ月以内に発現していた。「失神」については，投与開始から 12 カ月以降に発現した事象と本剤との因果関係が否定されている。これらより，「認知障害・運動失調」以外の本調査の安全性検討事項の各事象の発現も確認可能と考えた。

	以上より、12 カ月間の観察期間を設定することで、安全性検討事項の確認が可能と考えた。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し、安全性定期報告時にその状況等について報告するため。 中間解析時：50 例の再調査完了時点に安全性上の問題点を確認するため。 本調査最終報告書の作成時（2024年2月を予定）：最終報告書にて、本調査における安全性及び有効性に関する評価を行うため。最終報告書は、調査票回収並びに再調査実施、集計解析に要する期間を考慮し、調査終了から11カ月後に作成を行う予定である。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 評価の結果、本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には、使用上の注意改訂等の措置を行う。
特定使用成績調査（小児）（ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）	
	【安全性検討事項】 成長発達遅延 【目的】 本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。 小児における成長発達遅延（身長、体重、骨年齢等）の発現状況 【実施方法】 一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）から移行した小児フォローアップ調査 なお、一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）の登録期間が2026年9月30日より前に終了した場合、本調査の登録期間中の小児の新規投与症例については、可能な限り全例登録する。 【実施計画】 調査期間：2020年9月4日（販売開始1年後）～2028年1月31日 症例登録期間：2020年9月4日（販売開始1年後）～2026年9月30日 一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）から移行した小児については、一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）における登録情報を利用するため、本調査における新たな登録は不要とする。一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）の登録期間終了以降は、本剤の販売開始後7年まで、本調査において小児の新規投与症例の登録を実施する。 観察期間： <本剤の一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）からの移行症例> 本剤投与開始1年後から販売開始後8年まで、本剤投与中止に関わらず、成長発達遅延に関する観察を行う。 <本調査登録期間中の新規症例> 本剤投与開始日から販売開始後8年まで、本剤投与中止に関わらず、成長発達遅延に関する観察を行う。 予定症例数：販売開始後7年までに本剤が投与された小児について、可能な限り全症例 【実施計画の根拠】 症例数設定根拠：再審査期間中、本剤を使用した小児の成長発達遅延に関する情報を最大限収集するため。

	観察期間の設定根拠： 臨床試験では成長発達遅延の報告はなく，成長発達遅延を確認するためには長期間のフォローが必要と考えたことから，再審査期間内で可能な限りのフォローができる期間として，投与開始日から販売開始後 8 年までと設定した。一般使用成績調査（<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）からの移行症例については，本剤投与開始 1 年後から販売開始後 8 年までとした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し，安全性定期報告時にその状況等について報告するため。 最終報告書の作成時（2028 年 12 月を予定）：最終報告書にて，小児における成長発達遅延に関する評価を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 評価の結果，本剤の安全性上の観点から医療現場に注意喚起が必要と判断された場合には，使用上の注意改訂等の措置を行う。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査（ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）
--

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）	
	【安全性検討事項】 心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、間質性肺疾患、成長発達遅延 【目的】 医療関係者に対して、臨床試験等における副作用概況、投与前・投与中の注意事項等に関する情報を提供することにより、本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に、電子添文を補完する情報提供を行う。 【具体的な方法】 (1) 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 (2) PMDA ホームページに掲載する。 (3) 企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 評価の予定時期：安全性定期報告書提出時 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置： 収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する。
使用条件の設定	
	【安全性検討事項】 心臓障害（QT 間隔延長を除く）、認知障害・運動失調、QT 間隔延長、失神、間質性肺疾患 【目的】 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん薬物療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう設定する。 【具体的な方法】 (1) 施設要件 本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。 ● 医師要件を満たす医師が在籍する施設 ● 自施設又は提携施設にて、使用患者に状態悪化等があった場合、適切に緊急搬送・緊急処置を行うことが可能な施設 ● 中外製薬が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設 (2) 医師要件 本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。 ● がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の固形癌の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師 ● 施設担当者が定期的に訪問することが可能な医師

	● 中外製薬が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師 (3) 医薬情報担当者（MR）による医師及び医療関係者への事前説明 担当 MR が納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療関係者を対象とした製品説明及び安全対策説明を実施し、必要な資材を提供する。 【説明資材】 ● 電子添文 ● 患者向医薬品ガイド ● 製品情報概要 ● インタビューフォーム ● 適正使用ガイド ● 緊急時連絡カード 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、本剤を服用している間に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう緊急時連絡カードに記載して、緊急連絡先等を案内すること及び2回目以降も処方時に緊急時連絡カードの所持及び緊急連絡先を把握しているか確認することを依頼する。 (4) 病院薬局及び調剤薬局への協力依頼 本剤は経口剤であり、病院薬局だけではなく、調剤薬局でも調剤されることが想定されるため、本剤の納入を予定している薬局に対しても、納品前に製品説明及び安全対策説明を実施し、必要な資材を提供する予定である。 【説明資材】 ● 電子添文 ● 患者向医薬品ガイド ● 製品情報概要 ● インタビューフォーム ● 適正使用ガイド ● 緊急時連絡カード また、本剤の投与患者またはその家族が処方箋を持参した際に緊急時連絡カードの提示を求め、担当医師による説明を理解していること、担当医師の緊急連絡先を把握していることを確認した後に薬剤を交付することを依頼する。 (5) 流通制限 以下の条件を満たしている場合のみ施設への納品を可能とし、本剤の適正使用を担保する。なお、2回目以降の納品は制限しない。 ● 施設及び医師要件が確認されている。 ● 医薬情報担当者（MR）による事前説明（製品説明及び安全対策説明）がなされている。 (6) 卸店への協力依頼 本剤販売開始前に卸店へ流通管理に関する協力依頼を行う。 【説明資材】 ● 取引店向け「流通管理のお願い」 ● 適正使用ガイド ● 電子添文 ● 製品情報概要 ● インタビューフォーム 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
--	---

	評価の予定時期：安全性定期報告書提出時，一般使用成績調査の中間・最終解析時 収集された安全性情報の検討結果から，現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。
--	---

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査（ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性 of 進行・再発 of 固形癌）	該当なし	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済（2020 年 4 月提出）
市販直後調査（ <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 of 切除不能な進行・再発 of 非小細胞肺癌）	該当なし	承認事項一部 変更承認から 6 カ月後	終了	作成済（2020 年 10 月提出）
一般使用成績調査 （ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性 of 進行・再発 of 固形癌）	50 例／200 例	安全性定期報告時、中間解析時、最終報告書 of 作成時	実施中	2028 年 12 月
一般使用成績調査 （ <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 of 切除不能な進行・再発 of 非小細胞肺癌）	50 例／200 例	安全性定期報告時、中間解析時、最終報告書 of 作成時	実施中	2024 年 2 月
特定使用成績調査（小児）（ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性 of 進行・再発 of 固形癌）	設定なし／販売開始後 7 年までに本剤が投与された小児について、可能な限り全症例	安全性定期報告時、最終報告書 of 作成時	実施中	2028 年 12 月

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
一般使用成績調査 （ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性 of 進行・再発 of 固形癌）	40 例以上／200 例	最終報告書 of 作成時	実施中	2028 年 12 月

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査（ <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）による情報提供	販売開始から 6 カ月後	終了
市販直後調査（ <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）による情報提供	承認事項一部変更承認から 6 カ月後	終了
医療関係者への情報提供 （適正使用ガイド）	安全性定期報告時	実施中
使用条件の設定	安全性定期報告時，一般使用成績調査の中間解析時及び最終報告書の作成時	実施中