

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 874291

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
劇薬、処方箋医薬品*

薬価基準収載

ロズリートレク[®]カプセル100mg、200mg

 **ROZLYTREK[®]** Capsules
entrectinib

エヌトレクチニブカプセル

*注意－医師等の処方箋により使用すること

®F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

本剤は、本邦における使用経験が限られております。また、本剤の臨床試験において心臓障害やQT間隔延長、認知障害・運動失調、間質性肺疾患等が報告されており、本剤の使用にあたっては十分な注意が必要です。

本剤の使用にあたっては、電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願い致します。

適正使用のお願い

この適正使用ガイドは、ロズリートレク®カプセル100mg、200mg (以下、本剤) を適正にご使用いただくため、注意を要する有害事象とその対策、臨床試験における安全性の成績、投与対象患者の選択等について解説したものです。本剤の適正使用と患者の安全性確保の一助としてご活用ください。

本剤は、*NTRK1*、*NTRK2*、*NTRK3*遺伝子によってコードされるトロポミオシン受容体キナーゼファミリー (TRKA、TRKB、TRKC) 及び*ROS1*遺伝子によってコードされる*ROS1*キナーゼ等に対して選択的阻害活性を有するエヌトレクチニブを有効成分とする抗悪性腫瘍剤です。

NTRK1/2/3、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした、2つの海外第Ⅰ相臨床試験 (ALKA-372-001試験：ALKA試験、RXDX-101-01：STARTRK-1試験) と、国際共同第Ⅱ相臨床試験 (RXDX-101-02：STARTRK-2試験；日本を含む) 及び小児を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 (RXDX-101-03：STARTRK-NG試験) の結果に基づき承認申請を行いました。審査の結果、STARTRK-2試験を主要な試験成績として、2019年6月に世界に先駆け、本邦において「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」の効能又は効果にて本剤は承認されました。また、2020年2月には、「*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」の効能又は効果にて追加承認されました。

注意を要する有害事象とその対策	4
1. 心臓障害 (QT間隔延長を除く)	4
2. QT間隔延長	7
3. 認知障害・運動失調	10
4. 間質性肺疾患	14
5. 失神	16
6. 成長発達遅延	18
臨床試験における安全性の成績	20
1. 国内外の3つの臨床試験 (ALKA試験、STARTRK-1試験及びSTARTRK-2試験)	20
2. STARTRK-NG試験 (多施設共同非盲検海外第 I/Ib相臨床試験)	26
Q&A	30
別添1：臨床試験選択基準	32
別添2：臨床試験除外基準	33
別添3：適正な患者選択 (投与前チェックシート)	34
参考文献	35
Drug Information	38

注意を要する有害事象とその対策

1. 心臓障害 (QT間隔延長を除く)

本剤の投与により、心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害があらわれることがあります。

- 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能 (心電図、心エコー等)、CK等の検査を行うなど、患者の状態を十分に確認してください。
- 心臓障害 (QT間隔延長を除く) に関連する異常が認められた場合には、専門の診療科 (循環器内科等) と連携して、適切な対処を行ってください。

■ 症状

労作時の息切れ、易疲労感、発作性の夜間呼吸困難、咳嗽、血痰 (泡沫状、ピンク色の痰)、息苦しさ、下腿浮腫、腹部膨満、食欲不振、陰嚢水腫、急激な体重増加、尿量低下 (夜間多尿)、手足の冷感、倦怠感、意識混濁、動悸、発熱、脈の異常 (頻脈、徐脈、不整)、低血圧等

出典：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル うっ血性心不全 平成21年5月
2008年度合同研究班報告 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009年改訂版)
2008年度合同研究班報告 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009年改訂版)

■ 発現状況

安全性解析対象集団*¹ 339例において、心臓障害 (QT間隔延長を除く) に関連する事象は48例 (14.2%)、うちGrade 3以上の事象は16例 (4.7%) に発現しました。重篤な事象は14例 (4.1%) に発現し、うち2例は心肺停止により、1例は心原性ショックにより死亡しました。なお、心肺停止2例及び心原性ショック1例と本剤との関連性は報告医師により否定されています。死亡に至った事象を除く重篤な事象のうちで、本剤との関連性が否定されなかった事象は、Grade 4の心筋炎、Grade 3の心不全、うっ血性心不全、肺水腫、Grade 1の洞性不整脈、心室性期外収縮が各1例でした。いずれの事象も本剤の休薬もしくは中止後に回復しました。

*¹ 安全性解析対象集団：ALKA試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験の3試験の全安全性解析対象集団

臨床試験における心臓障害 (QT間隔延長を除く) の発現状況*² (有害事象、n=339)

事象名	全Grade 例数 (%)	CTCAE ver. 4.03によるGrade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
頻脈	10 (2.9)	8	2			
心房細動	7 (2.1)	2	5			
徐脈	7 (2.1)	7				
洞性徐脈	4 (1.2)	3	1			
心嚢液貯留	3 (0.9)			2	1	
駆出率減少	3 (0.9)		1	2		
肺水腫	3 (0.9)	1		2		
心不全	3 (0.9)	1		2		
うっ血性心不全	3 (0.9)		2	1		
心拡大	3 (0.9)	2	1			
心肺停止	2 (0.6)					2
心タンポナーデ	2 (0.6)			1	1	
心筋梗塞	2 (0.6)	1		1		
動悸	2 (0.6)	1	1			
洞性頻脈	2 (0.6)	2				
狭心症	2 (0.6)	2				

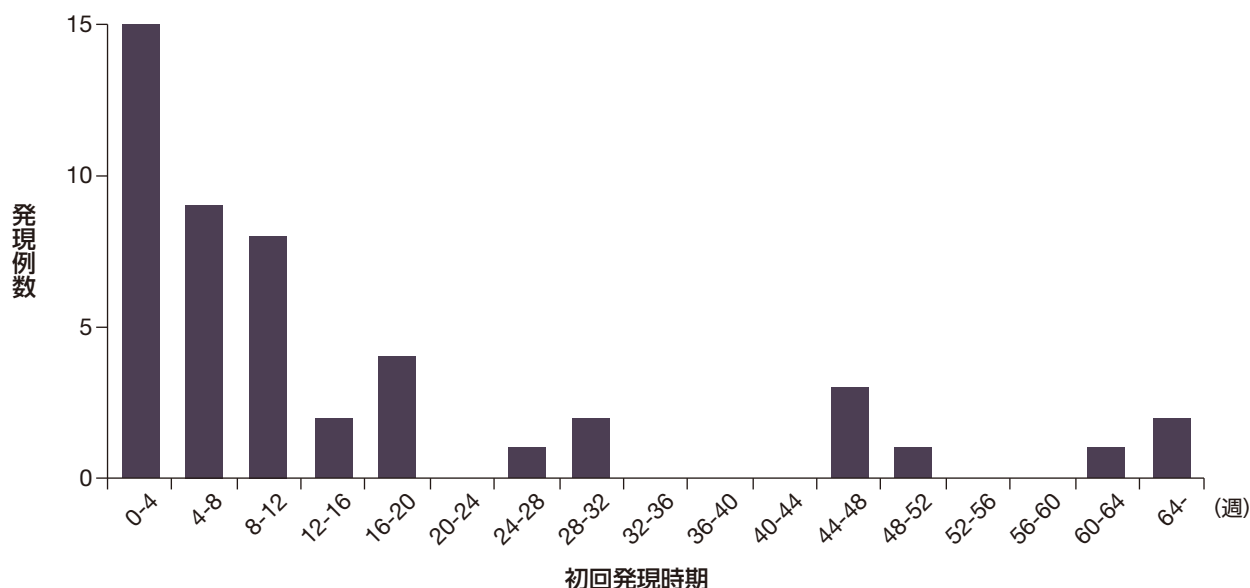
*² 心臓障害 (QT間隔延長を除く) を2例以上発現した有害事象

MedDRA ver. 21.0

■ 発現時期

安全性解析対象集団339例において、心臓障害 (QT間隔延長を除く) は48例中32例で本剤投与開始後12週以内に認められました。

心臓障害 (QT間隔延長を除く)



■ 対処方法

心臓障害 (QT間隔延長を除く) により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、その症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮してください。

また、二次減量で投与継続が困難な場合は、本剤を中止してください。

休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
心臓障害 (QT間隔延長を除く)	全Grade	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

注意を要する有害事象とその対策

参考 CTCAE ver. 4.03における心臓障害 (QT間隔延長を除く) のGrade別の定義

駆出率減少	Grade 1	－
	Grade 2	安静時駆出率 (EF) が50-40%；ベースラインから10-20%低下
	Grade 3	安静時駆出率 (EF) が<40-20%；ベースラインから>20%低下
	Grade 4	安静時駆出率 (EF) <20%
	Grade 5	－
肺水腫	Grade 1	画像所見のみ；労作に伴う軽微な呼吸困難
	Grade 2	労作に伴う中等度の呼吸困難；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	高度の呼吸困難/安静時呼吸困難；身の回りの日常生活動作の制限
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置/人工呼吸を要する
	Grade 5	死亡
心不全	Grade 1	症状はないが、検査値 (例：BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]) や画像検査にて心臓の異常がある
	Grade 2	軽度から中等度の活動や労作で症状がある
	Grade 3	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する (例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
	Grade 5	死亡
心房細動 /心房粗動	Grade 1	症状がなく、治療を要さない
	Grade 2	内科的治療を要するが緊急性はない
	Grade 3	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または機器 (例：ペースメーカー) やアブレーションによるコントロールが可能
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
	Grade 5	死亡
動悸	Grade 1	軽度の症状がある；治療を要さない
	Grade 2	治療を要する
	Grade 3	－
	Grade 4	－
	Grade 5	－
心嚢液貯留	Grade 1	－
	Grade 2	症状がない少量から中等量の心嚢液貯留
	Grade 3	生理機能に影響する心嚢液貯留
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
	Grade 5	死亡
洞性徐脈	Grade 1	症状がなく、治療を要さない
	Grade 2	症状があり、内科的治療を要する
	Grade 3	重症で医学的に重大；内科的治療を要する
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
	Grade 5	死亡
洞性頻脈	Grade 1	症状がなく、治療を要さない
	Grade 2	症状がある；内科的治療を要するが緊急性はない
	Grade 3	緊急の内科的治療を要する
	Grade 4	－
	Grade 5	－
心筋炎	Grade 1	症状はないが、検査値 (例：BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]) や心臓の画像検査にて異常がある
	Grade 2	軽度から中等度の活動や労作で症状がある
	Grade 3	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する (例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
	Grade 5	死亡

2. QT間隔延長

本剤の投与により、QT間隔延長があらわれることがあります。

- 投与期間中は、QT間隔延長に関連する可能性のある自覚症状（頻脈に基づく動悸、めまい、失神など）がないか確認し、必要に応じて心電図検査の実施を考慮してください。
- QT間隔延長に関連する異常が認められた場合には、専門の診療科（循環器内科等）と連携して、適切な対応を行ってください。

■ 症状

動悸、めまい、失神等

出典：2011年度合同研究班報告 QT延長症候群（先天性・二次性）とBrugada症候群の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）

■ 非臨床試験で認められた所見

In vitro 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ました。また、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ました。

■ 発現状況

安全性解析対象集団*339例において、QT間隔延長に関連する事象は5例（1.5%）に発現しました。5例中4例は投与量を変更せず継続、Grade 3の1例は減量しました。5例中、Grade 1の1例を除き4例が回復しました。4例が無症候性であり、症候性の1例にはめまいが認められました。

また、重篤な症例は認められませんでした。なお、臨床試験ではQT間隔延長のリスクのある患者が除外されています。（p.31）

* 安全性解析対象集団：ALKA試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験の3試験の全安全性解析対象集団

臨床試験におけるQT間隔延長の発現状況（有害事象、n=339）

事象名	全Grade 例数 (%)	CTCAE ver. 4.03によるGrade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心電図QT延長	5 (1.5)	4		1		

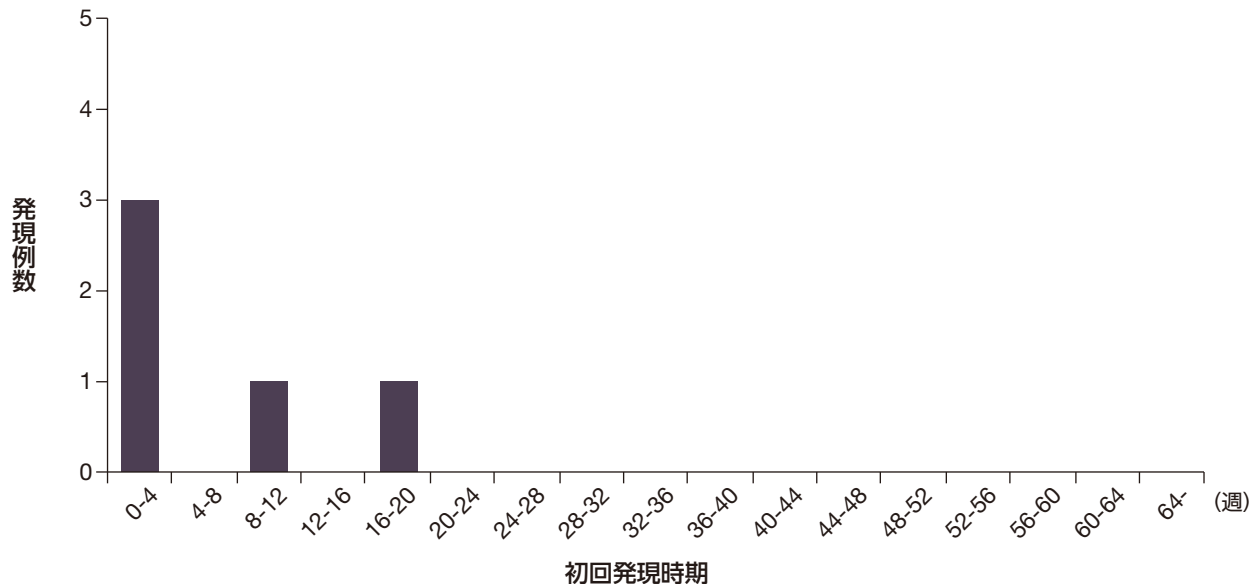
MedDRA ver. 21.0

注意を要する有害事象とその対策

■ 発現時期

安全性解析対象集団339例において、QT間隔延長は5例中3例が本剤投与開始後1ヵ月以内に、残りの2例においても本剤投与開始後6ヵ月以内に発現が認められました。

QT間隔延長



■ 対処方法

QT間隔延長により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、その症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮してください。

また、二次減量で投与継続が困難な場合は、本剤を中止してください。

休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade ^{注)}	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
QT間隔延長	Grade 2の場合	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade 3の場合	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 7日以内に回復した場合、1用量レベル減量して投与再開する。 • 7日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade 4の場合	投与中止する。	

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

参考 CTCAE ver. 4.03におけるQT間隔延長のGrade別の定義

心電図QT 補正間隔延長	Grade 1	QTc 450-480ms
	Grade 2	QTc 481-500ms
	Grade 3	少なくとも2回の心電図でQTc $\geq$ 501ms
	Grade 4	QTc $\geq$ 501msまたはベースラインから>60msの変化があり、Torsade de pointes、多型性心室頻拍、重篤な不整脈の徴候/症状のいずれかを認める
	Grade 5	—
心室性頻脈	Grade 1	—
	Grade 2	内科的治療を要するが緊急性はない
	Grade 3	内科的治療を要する
	Grade 4	生命を脅かす；血行動態に影響がある；緊急処置を要する
	Grade 5	死亡

注意を要する有害事象とその対策

臨床試験における安全性の成績

Q & A

注意を要する有害事象とその対策

3. 認知障害・運動失調

本剤の投与により、認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚、運動失調、構語障害等があらわれることがあります。

■ 認知障害・運動失調に関連する異常が認められた場合には、専門の診療科（神経内科等）と連携して、適切な対処を行ってください。

■ 症状^{*1}

全般的注意障害、健忘、失語、視空間認知障害、失行、遂行機能障害、焦燥性興奮、攻撃性、脱抑制、不安、うつ、幻覚・妄想、四肢協調運動障害、起立・歩行障害、構音障害、眼振等

出典：「認知症患者診療ガイドライン」作成委員会 認知症患者診療ガイドライン2017
厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 運動失調 平成22年3月

*1 本剤で報告されている事象は「認知症」と完全に同一ではありませんが、症状等共通するものもあるため参考として記載しています。
上記の他にも以下の「発現状況」で示すような事象が報告されています。

■ 発現状況

安全性解析対象集団^{*2}339例において、認知障害・運動失調に関連する事象は123例(36.3%)、うちGrade 3以上の事象は18例(5.3%)に発現しました。重篤な事象のうちで、本剤との関連性が否定されなかった事象は、認知障害が4例、精神状態変化、運動失調が各2例、構語障害、小脳性運動失調が各1例でした。いずれの事象も本剤の休薬、減量もしくは中止後に回復しました。

*2 安全性解析対象集団：ALKA試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験の3試験の全安全性解析対象集団

臨床試験における認知障害・運動失調の発現状況（有害事象、n=339）

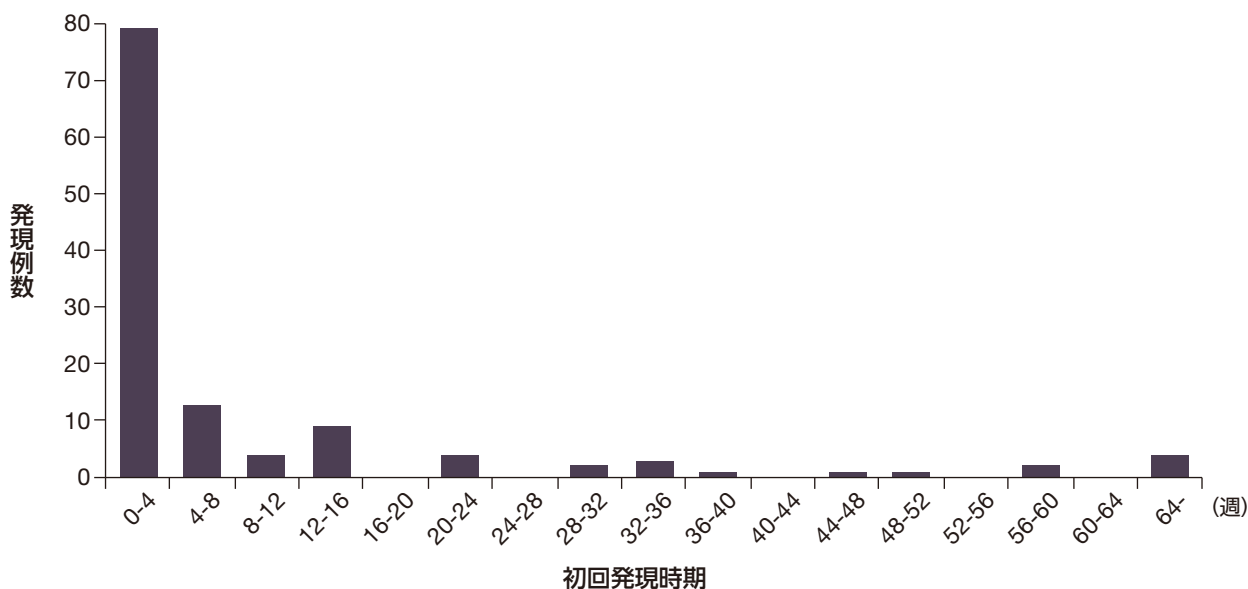
事象名	全Grade 例数 (%)	CTCAE ver. 4.03によるGrade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
認知障害	28 (8.3)	17	6	5		
錯乱状態	26 (7.7)	17	5	4		
平衡障害	25 (7.4)	22	3			
歩行障害	23 (6.8)	16	7			
運動失調	16 (4.7)	9	4	3		
注意力障害	16 (4.7)	15		1		
記憶障害	13 (3.8)	11	2			
構語障害	9 (2.7)	6	1	2		
健忘	9 (2.7)	9				
精神状態変化	6 (1.8)	1		5		
幻覚	4 (1.2)	3	1			
譫妄	3 (0.9)	2		1		
精神障害	1 (0.3)			1		
幻視	1 (0.3)	1				
測定障害	1 (0.3)	1				
小脳性運動失調	1 (0.3)	1				

MedDRA ver. 21.0

■ 発現時期

安全性解析対象集団339例において、認知障害・運動失調は123例中79例が本剤投与開始後4週以内に、123例中109例が6ヵ月以内に発現が認められました。

認知障害・運動失調



■ 対処方法

認知障害・運動失調により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、その症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮してください。

また、二次減量で投与継続が困難な場合は、本剤を中止してください。

休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
認知障害、運動失調	Grade 2以上の場合	• 初発の場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 • 再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

注意を要する有害事象とその対策

参考 CTCAE ver. 4.03における認知障害・運動失調のGrade別の定義

認知障害	Grade 1	軽度の認知障害；作業/学業/日常生活に支障がない；特別な教育/器具は要さない
	Grade 2	中等度の認知障害；作業/学業/日常生活に支障があるが、自立した生活は可能；専門職員による短時間の定期的ケアを要する
	Grade 3	高度の認知障害；作業/学業/日常生活に重大な障害
	Grade 4	－
	Grade 5	－
錯乱	Grade 1	軽度の見当識障害
	Grade 2	中等度の見当識障害；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	高度の見当識障害；身の回りの日常生活動作の制限
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
	Grade 5	死亡
歩行障害	Grade 1	軽度の歩行の変化(例：両脚を広く開く、跛行、脚を引きずる)
	Grade 2	中等度の歩行の変化(例：両脚を広く開く、跛行、脚を引きずる)；補助器具を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
	Grade 4	－
	Grade 5	－
運動失調	Grade 1	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
	Grade 2	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作が制限される；機械的な支援を必要とする
	Grade 4	－
	Grade 5	－
記憶障害	Grade 1	軽度の記憶障害
	Grade 2	中等度の記憶障害；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限
	Grade 4	－
	Grade 5	－
構語障害	Grade 1	軽度に不明瞭な会話
	Grade 2	中等度の発語障害または不明瞭な会話
	Grade 3	高度の発語障害または不明瞭な会話
	Grade 4	－
	Grade 5	－
健忘	Grade 1	軽度；一時的な記憶の喪失
	Grade 2	中等度；短期間の記憶の喪失；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	高度；長期間の記憶の喪失；身の回りの日常生活動作が制限される
	Grade 4	－
	Grade 5	－
幻覚	Grade 1	軽度の幻覚がある(例：知覚変容)
	Grade 2	中等度の幻覚がある
	Grade 3	高度の幻覚がある；入院を要さない
	Grade 4	生命を脅かす；自傷他害の危険がある；入院を要する
	Grade 5	死亡
譫妄	Grade 1	軽度の急性の混乱状態
	Grade 2	中等度の急性の混乱状態；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	高度の急性の混乱状態；身の回りの日常生活動作が制限される；入院を要さない
	Grade 4	生命を脅かす；自傷他害の危険がある；入院を要する
	Grade 5	死亡
精神障害、その他 (具体的に記載)	Grade 1	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
	Grade 2	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
	Grade 4	生命を脅かす；入院を要する；緊急処置を要する
	Grade 5	死亡

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

■ Grade 3の認知障害を発現した患者の症例報告

患者背景

性別/年齢	男性/60歳代	原疾患	神経膠芽細胞腫	試験薬投与量	1日1回600mg
重篤な有害事象	認知障害：試験担当医師の評価：本剤との関連あり 肺炎：試験担当医師の評価：本剤との関連なし				
前治療歴	ニボルマブ、放射線（脳照射）、頭蓋骨部分切除				
既往歴/合併症	薬物過敏症（ペニシリン）、便秘、冠動脈疾患、うつ病、不眠症、疲労、前頭葉虚血性脳卒中（約1年前）、B及びC型肝炎、高脂血症、高血圧、鼠径ヘルニア、心室壁運動低下、心筋梗塞、鼻閉、変形性関節症、筋肉痛、ざ瘡様皮膚炎、錯乱状態、記憶障害、体重減少				

症例経過

Day	経過
投与1日目 (投与開始日)	本剤投与開始（1日1回600mg）。 同日、患者はGrade 1の幻覚を訴えたが、治療を行わずに翌日に回復した。
投与9日目 (認知障害発現日)	患者は、本剤投与開始後から徐々に精神状態が悪化しており、投与開始9日目の朝、自宅で数回転倒し、介助なしでは歩行不能となった。病院での初期評価では、人や日付に関する失見当識や幻視があり、言語の流暢さの低下も見られた。振戦も発現し、24時間体制の在宅ケアが必要となり、Grade 3の認知障害であると診断された。同時にGrade 3の肺炎も発現し、検査と管理のため入院した。本剤の投与は中止された。 【治療内容】 肺炎：スルファメトキサゾール
投与14日目 (中止後5日目)	Grade 2の歩行障害を発現した。
投与16日目 (中止後7日目)	Grade 2の歩行障害は治療を行わず回復した。
投与19日目 (中止後10日目)	Grade 2の激越及びGrade 1の血管原性脳浮腫を発現した。 【治療内容】 激越：オランザピン 血管原性脳浮腫：デキサメタゾン
投与21日目 (中止後12日目)	脳MRI検査を実施し、病巣の拡大及び血管原性浮腫が確認された。 デキサメタゾン投与後、顕著な改善が認められた。
投与28日目 (中止後19日目)	認知障害及び肺炎は回復した。

注意を要する有害事象とその対策

4. 間質性肺疾患

本剤の投与により、間質性肺疾患があらわれることがあります。

■ 症状

息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛、喘鳴、血痰、発熱等

出典：日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き2013

■ 発現状況

安全性解析対象集団*339例において、間質性肺疾患に関連する事象は8例(2.4%)、うちGrade 3以上の事象は1例(0.3%)に、重篤な事象は2例(0.6%)に発現しました。重篤な事象のうち、1例は、肺転移、胸水、放射線肺炎の既往を有しており、重篤なGrade 3の肺臓炎を発現し、本剤の投与を中止しました。もう1例は、重篤なGrade 2の肺臓炎を発現し、本剤の投与中止後、抗感染症薬による治療を行い、回復しました。いずれの事象も治験責任医師により本剤との因果関係は否定されました。また、非重篤な事象のうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は、肺臓炎が2例、間質性肺疾患が1例でした。

* 安全性解析対象集団：ALKA試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験の3試験の全安全性解析対象集団

臨床試験における間質性肺疾患の発現状況(有害事象、n=339)

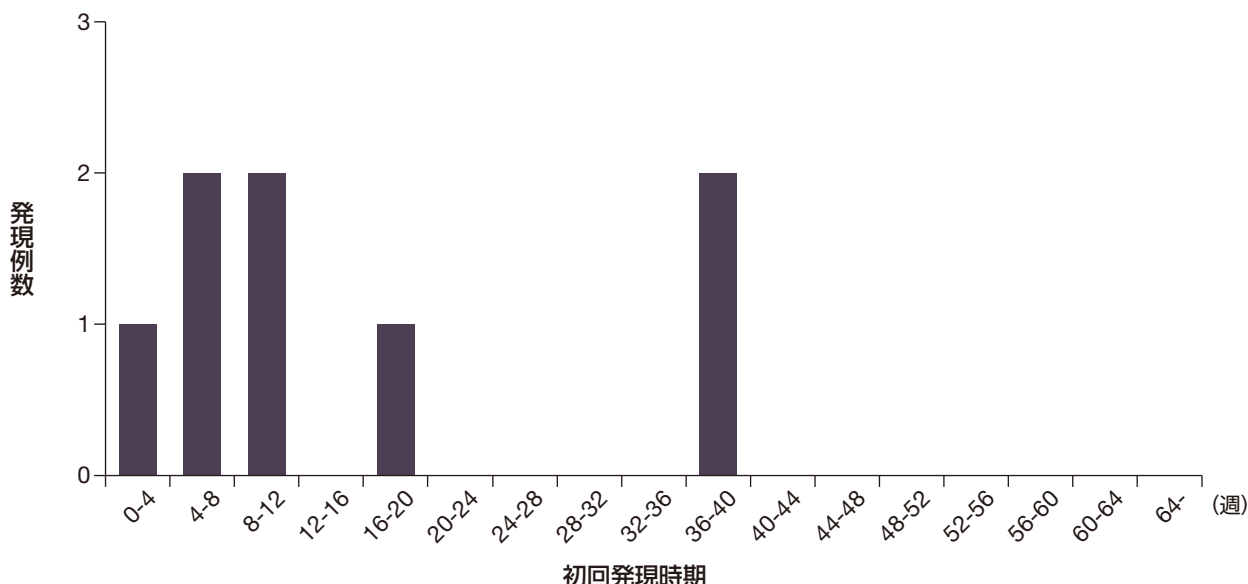
事象名	全Grade 例数 (%)	CTCAE ver. 4.03によるGrade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	4 (1.2)		3	1		
放射線性肺臓炎	3 (0.9)	3				
間質性肺疾患	1 (0.3)		1			
胞隔炎	1 (0.3)	1				

MedDRA ver. 21.0

■ 発現時期

安全性解析対象集団339例において、間質性肺疾患は8例中6例が本剤投与開始後6ヵ月以内に発現が認められました。

間質性肺疾患



■ 対処方法

間質性肺疾患により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、その症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮してください。

また、二次減量で投与継続が困難な場合は、本剤を中止してください。

休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1又は2の場合	- 初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 - 再発した場合、投与中止する。
	Grade 3又は4の場合	投与中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

参考 CTCAE ver. 4.03における間質性肺疾患のGrade別の定義

肺臓炎	Grade 1	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
	Grade 2	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限
	Grade 3	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する
	Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する (例：気管切開/挿管)
	Grade 5	死亡
肺線維症	Grade 1	軽度の低酸素血症；画像所見上の線維化が総肺容積の<25%
	Grade 2	中等度の低酸素血症；肺高血圧症；画像所見上の線維化が25-50%
	Grade 3	高度の低酸素血症；右心不全；画像所見上の線維化が>50-75%
	Grade 4	生命を脅かす (例：循環動態/肺合併症)；人工呼吸を要する；画像所見上の線維化が>75%であり、高度な蜂巣状変化を伴う
	Grade 5	死亡

注意を要する有害事象とその対策

5. 失神

本剤の投与により、失神があらわれることがあります。

■ 症状^{*1}

浮動感、悪心、発汗、視力障害等

^{*1} ただし、症状を伴わずに発現することもあります。

出典：2011年度合同研究班報告 失神の診断・治療ガイドライン(2012年改訂版)

■ 発現状況

安全性解析対象集団^{*2}339例において、失神に関連する事象は17例(5.0%)、うちGrade 3以上の事象は8例(2.4%)に発現しました。また、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ます。失神(失神寸前の状態を除く)が報告された13例のうち、4例は低血圧や脱水の事象が同時に報告されました。

^{*2} 安全性解析対象集団：ALKA試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験の3試験の全安全性解析対象集団

臨床試験における失神の発現状況(有害事象、n=339)

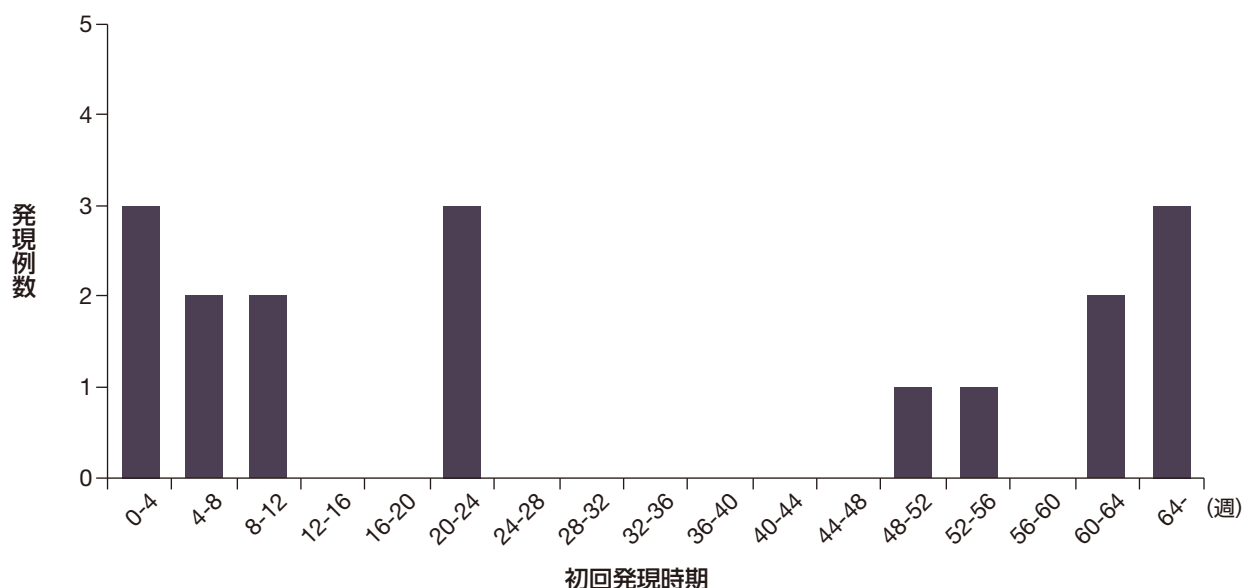
事象名	全Grade 例数 (%)	CTCAE ver. 4.03によるGrade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
失神	13 (3.8)	4	1	8		
失神寸前の状態	5 (1.5)	2	2	1		

MedDRA ver. 21.0

■ 発現時期

安全性解析対象集団339例において、失神は17例中10例が本剤投与開始後6ヵ月以内に発現が認められましたが、17例中6例は本剤投与後1年以上経過した後に発現が認められました。

失神



■ 対処方法

失神により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、その症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮してください。

また、二次減量で投与継続が困難な場合は、本剤を中止してください。

休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
失神	全Grade	- 初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 - 再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

参考 CTCAE ver. 4.03における失神のGrade別の定義

失神	Grade 1	—
	Grade 2	—
	Grade 3	失神；起立性の卒倒
	Grade 4	—
	Grade 5	—
失神寸前の状態	Grade 1	—
	Grade 2	症状がある (例：失神しそうな状態)
	Grade 3	—
	Grade 4	—
	Grade 5	—

注意を要する有害事象とその対策

6. 成長発達遅延

本剤の投与により、成長発達遅延があらわれる可能性があります。

■ 本剤の投与にあたっては、患者の状態（身長、体重、骨年齢等）を十分に観察してください。

■ 非臨床試験で認められた所見

幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延（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等）が報告されています。

出典：幼若ラットを用いた13週間試験（4週間回復性試験）（2019年6月承認、CTD 2.6.6.7.3）

■ 発現状況

STARTRK-NG試験の安全性解析対象集団16例（投与期間中央値〔最小-最大〕：1.89ヵ月〔0.2-12.7〕、観察期間中央値〔最小-最大〕：2.88ヵ月〔1.2-12.7〕、データカットオフ日：2018年5月31日）において、成長発達遅延に関連する事象は認められませんでした。

臨床試験における安全性の成績

*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する安全性について、成人への投与は国内外の3つの臨床試験（ALKA試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験）の統合解析の結果、小児への投与はSTARTRK-NG試験の結果にそれぞれ基づき評価され、承認されました。また、*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に対する安全性について、国内外の3つの臨床試験（ALKA試験、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験）の統合解析の結果に基づき評価され、承認されました。

そのため、各試験及び統合解析には一部国内での承認された効能又は効果と異なる試験の成績が含まれます（p.20～28の試験が該当）。

1. 国内外の3つの臨床試験¹⁾ (ALKA試験、STARTRK-1試験及びSTARTRK-2試験)

1) 承認時評価資料：ALKA試験、STARTRK-1試験及びSTARTRK-2試験の統合解析

■ 各試験の試験概要

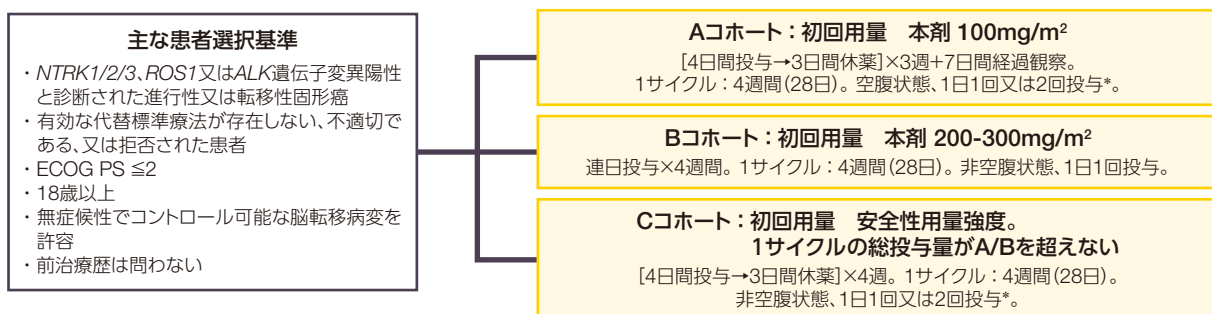
• ALKA試験²⁾：多施設共同非盲検海外第Ⅰ相臨床試験

2) 承認時評価資料：多施設共同非盲検海外第Ⅰ相臨床試験（ALKA試験）

[目的] *NTRK1/2/3*、*ROS1*又は*ALK*遺伝子変異陽性の進行性又は転移性固形癌患者を対象に、3種類の投与スケジュールにて本剤を投与した場合の初回サイクルの用量制限毒性（DLT）と最大耐量（MTD）を決定する。

[対象] *NTRK1/2/3*、*ROS1*又は*ALK*遺伝子変異陽性の進行性又は転移性固形癌患者58例
(登録された58例のうち、本剤の投与された患者は57例)

ALKA試験 試験概要



Aコホート：検討用量は、DLTの発現がなければ、100mg/m²から1,600mg/m²の範囲とした
Bコホート：検討用量は、DLTの発現がなければ、100mg/m²から400mg/m²の範囲、及び固定用量600mgとした
Cコホート：検討用量は、DLTの発現がなければ、400mg/m²から800mg/m²の範囲とした
*1日2回投与は実際には行われなかった

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status

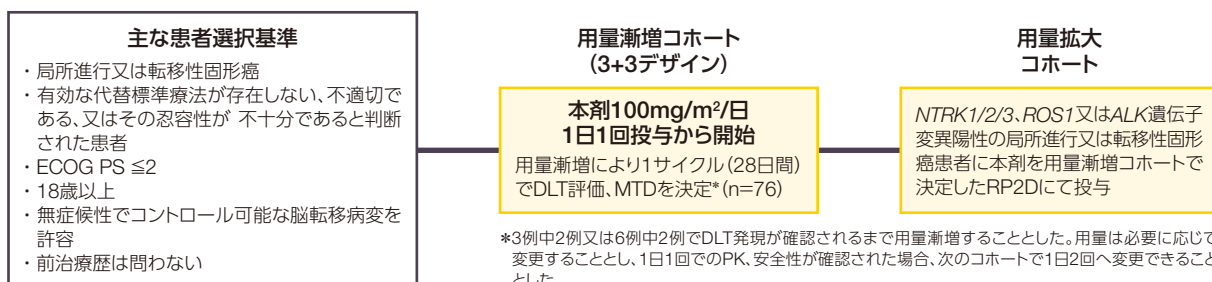
• STARTRK-1試験³⁾ (Studies of Tumor Alterations Responsive to Targeting Receptor Kinases-1) ：多施設共同非盲検海外第Ⅰ相臨床試験

3) 承認時評価資料：多施設共同非盲検海外第Ⅰ相臨床試験（STARTRK-1試験）

[目的] 本剤を経口投与した場合の初回サイクルのDLT、MTD、生物学的に有効かつ推奨される第Ⅱ相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定する。

[対象] 局所進行又は転移性固形癌患者76例
(*NTRK1/2/3*、*ROS1*又は*ALK*の遺伝子変異を有することが望ましいが、適格性の必須条件ではなかった)

STARTRK-1試験 試験概要



• **STARTRK-2試験⁴⁾** (Studies of Tumor Alterations Responsive to Targeting Receptor Kinases-2)
：多施設共同非盲検国際共同第Ⅱ相バスケット試験

4) 承認時評価資料：多施設共同非盲検国際共同第Ⅱ相バスケット試験 (STARTRK-2試験)

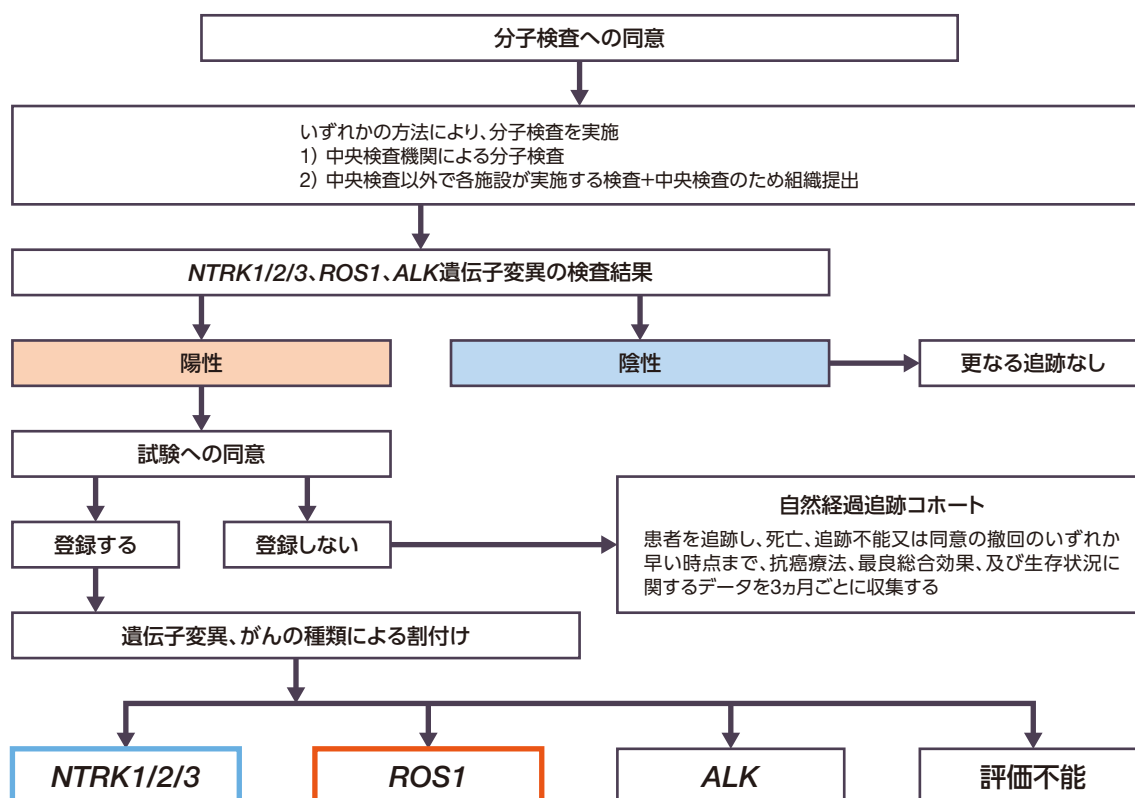
[目的] *NTRK1/2/3*、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌患者を対象とし、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。

[対象] *NTRK1/2/3*、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌患者207例 (18歳以上、ECOG PS 0-2、測定可能病変あり [RECIST v1.1]、前治療歴は問わないが、TRK、*ROS1*、*ALK*阻害剤の前治療歴のある患者は対応するコホートでは除外)

<安全性評価可能集団>

登録された207例のうち、本剤が投与されなかった1例を除く206例

STARTRK-2試験 試験概要



注意を要する有害事象とその対策

臨床試験における安全性の成績

Q & A

ロズリートレク電子化された添付文書

4. 効能又は効果：○*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
○*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
6. 用法及び用量：〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/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。
〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量 (300mg/m² 1日1回経口投与)

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

臨床試験における安全性の成績

■ 安全性解析対象集団 (成人)

国内外の3つの臨床試験 (ALKA試験、STARTRK-1試験及びSTARTRK-2試験) の結果を統合して解析を行い、遺伝子変異の種類・有無を考慮せずそのまま評価した。また、2017年11月30日までに登録され、データカットオフ日 (2018年5月31日) までに少なくとも1回の本剤投与を受けた339例を安全性解析対象集団とした。

■ 安全性の結果概要

	安全性解析対象集団 (n=339)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の 固形癌患者 (n=68)	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の 非小細胞肺癌患者 (n=134)
全有害事象	337 (99.4%)	68 (100.0%)	134 (100.0%)
Grade 3以上の有害事象	209 (61.7%)	50 (73.5%)	82 (61.2%)
重篤な有害事象	135 (39.8%)	32 (47.1%)	50 (37.3%)
死亡に至った有害事象	20 (5.9%)	6 (8.8%)	9 (6.7%)
投与中止に至った有害事象	29 (8.6%)	9 (13.2%)	12 (9.0%)
休薬に至った有害事象	157 (46.3%)	38 (55.9%)	60 (44.8%)
減量に至った有害事象	96 (28.3%)	28 (41.2%)	46 (34.3%)

安全性解析対象集団において、2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、肺炎が3例、急性呼吸不全、心肺停止、疲労が各2例であった。*NTRK*融合遺伝子陽性の固形癌患者において、投与中止に至った有害事象は、急性呼吸不全、心肺停止が各2例、肺炎、疲労、うっ血性心不全、体重増加、敗血症が各1例であった。*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者において、投与中止に至った有害事象は、肺炎、呼吸困難、ミオクローヌス、下痢、心タンポナーデ、筋炎、心原性ショック、心嚢液貯留、大腸穿孔、肺塞栓症、肺臓炎、辺縁系脳炎、末梢性浮腫、嘔吐、肛門直腸障害が各1例であった。

■ 副作用一覧

事象名	n = 339	事象名	n = 339
神経系障害	239 (70.5%)	失神寸前の状態	1 (0.3%)
味覚異常	142 (41.9%)	固定姿勢保持困難	1 (0.3%)
浮動性めまい	89 (26.3%)	自律神経失調	1 (0.3%)
錯感覚	65 (19.2%)	小脳性運動失調	1 (0.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	23 (6.8%)	意識レベルの低下	1 (0.3%)
認知障害	23 (6.8%)	体位性めまい	1 (0.3%)
知覚過敏	23 (6.8%)	書字障害	1 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	23 (6.8%)	測定障害	1 (0.3%)
平衡障害	17 (5.0%)	顔面麻痺	1 (0.3%)
傾眠	16 (4.7%)	微細運動機能障害	1 (0.3%)
注意力障害	13 (3.8%)	不全片麻痺	1 (0.3%)
頭痛	12 (3.5%)	過眠症	1 (0.3%)
運動失調	11 (3.2%)	味覚減退	1 (0.3%)
記憶障害	9 (2.7%)	辺縁系脳炎	1 (0.3%)
感覚鈍麻	8 (2.4%)	片頭痛	1 (0.3%)
構語障害	7 (2.1%)	ミオクローヌス	1 (0.3%)
健忘	6 (1.8%)	腓骨神経麻痺	1 (0.3%)
振戦	6 (1.8%)	精神運動機能障害	1 (0.3%)
末梢性運動ニューロパチー	4 (1.2%)	下肢静止不能症候群	1 (0.3%)
失語症	3 (0.9%)	感覚障害	1 (0.3%)
異常感覚	2 (0.6%)	三叉神経痛	1 (0.3%)
味覚消失	2 (0.6%)	視野欠損	1 (0.3%)
異痛症	2 (0.6%)	胃腸障害	212 (62.5%)
ジスキネジア	2 (0.6%)	便秘	79 (23.3%)
失神	2 (0.6%)	下痢	78 (23.0%)

事象名	n=339
悪心	67 (19.8%)
嘔吐	47 (13.9%)
嚥下障害	20 (5.9%)
口の乾燥	19 (5.6%)
口の感覚鈍麻	14 (4.1%)
口の錯感覚	13 (3.8%)
消化不良	12 (3.5%)
鼓腸	10 (2.9%)
胃食道逆流性疾患	9 (2.7%)
口内炎	9 (2.7%)
腹痛	7 (2.1%)
上腹部痛	6 (1.8%)
腹部膨満	4 (1.2%)
口腔知覚不全	4 (1.2%)
食道炎	3 (0.9%)
口腔内痛	3 (0.9%)
腹部不快感	2 (0.6%)
嚥下痛	2 (0.6%)
食道痛	2 (0.6%)
肛門失禁	1 (0.3%)
肛門直腸障害	1 (0.3%)
心窩部不快感	1 (0.3%)
歯肉痛	1 (0.3%)
舌痛	1 (0.3%)
メレナ	1 (0.3%)
唾液腺痛	1 (0.3%)
流涎過多	1 (0.3%)
舌不快感	1 (0.3%)
変色歯	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	178 (52.5%)
疲労	97 (28.6%)
末梢性浮腫	49 (14.5%)
無力症	30 (8.8%)
歩行障害	19 (5.6%)
浮腫	14 (4.1%)
発熱	8 (2.4%)
顔面浮腫	7 (2.1%)
全身性浮腫	7 (2.1%)
倦怠感	6 (1.8%)
評価不能の事象	6 (1.8%)
末梢腫脹	5 (1.5%)
不明確な障害	4 (1.2%)

事象名	n=339
限局性浮腫	4 (1.2%)
粘膜の炎症	3 (0.9%)
疼痛	3 (0.9%)
非心臓性胸痛	1 (0.3%)
胸部不快感	1 (0.3%)
胸痛	1 (0.3%)
悪寒	1 (0.3%)
顔面痛	1 (0.3%)
腫脹	1 (0.3%)
乾燥症	1 (0.3%)
臨床検査	139 (41.0%)
体重増加	65 (19.2%)
血中クレアチニン増加	46 (13.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (9.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (8.3%)
好中球数減少	18 (5.3%)
白血球数減少	14 (4.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.1%)
心電図QT延長	5 (1.5%)
リパーゼ増加	5 (1.5%)
リンパ球数減少	4 (1.2%)
アミラーゼ増加	4 (1.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.2%)
血中尿酸増加	4 (1.2%)
血小板数減少	3 (0.9%)
体重減少	3 (0.9%)
血中ビリルビン増加	2 (0.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)
ヘモグロビン減少	2 (0.6%)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.6%)
血圧低下	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3%)
血中尿素増加	1 (0.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.3%)
国際標準比増加	1 (0.3%)
眼圧上昇	1 (0.3%)
トロポニン増加	1 (0.3%)
体重異常	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	107 (31.6%)
筋肉痛	54 (15.9%)
関節痛	43 (12.7%)

ロズリートレク電子化された添付文書

4. 効能又は効果: ○NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

○ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

6. 用法及び用量: 〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/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。

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量 (300mg/m² 1日1回経口投与)

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

臨床試験における安全性の成績

事象名	n=339	事象名	n=339
筋力低下	23 (6.8%)	高カリウム血症	3 (0.9%)
四肢痛	8 (2.4%)	体液貯留	2 (0.6%)
筋痙縮	6 (1.8%)	高血糖	2 (0.6%)
筋骨格痛	4 (1.2%)	高リン酸塩血症	1 (0.3%)
背部痛	3 (0.9%)	アルコール不耐性	1 (0.3%)
変形性関節症	3 (0.9%)	食欲障害	1 (0.3%)
関節腫脹	2 (0.6%)	痛風	1 (0.3%)
四肢不快感	2 (0.6%)	高クレアチニン血症	1 (0.3%)
筋肉疲労	2 (0.6%)	高リパーゼ血症	1 (0.3%)
姿勢異常	2 (0.6%)	高マグネシウム血症	1 (0.3%)
関節炎	1 (0.3%)	低アルブミン血症	1 (0.3%)
側腹部痛	1 (0.3%)	低マグネシウム血症	1 (0.3%)
関節硬直	1 (0.3%)	ビタミンB12欠乏	1 (0.3%)
頸部痛	1 (0.3%)	血液およびリンパ系障害	55 (16.2%)
骨壊死	1 (0.3%)	貧血	38 (11.2%)
強皮症	1 (0.3%)	好中球減少症	18 (5.3%)
皮膚および皮下組織障害	86 (25.4%)	白血球減少症	3 (0.9%)
発疹	20 (5.9%)	リンパ球減少症	3 (0.9%)
皮膚乾燥	16 (4.7%)	血小板減少症	2 (0.6%)
そう痒症	15 (4.4%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (13.3%)
光線過敏性反応	10 (2.9%)	呼吸困難	16 (4.7%)
皮膚疼痛	9 (2.7%)	口腔咽頭痛	7 (2.1%)
ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8%)	発声障害	5 (1.5%)
斑状丘疹状皮疹	6 (1.8%)	咳嗽	3 (0.9%)
脱毛症	4 (1.2%)	労作性呼吸困難	3 (0.9%)
アレルギー性皮膚炎	4 (1.2%)	胸水	3 (0.9%)
皮膚灼熱感	4 (1.2%)	湿性咳嗽	2 (0.6%)
湿疹	3 (0.9%)	しゃっくり	2 (0.6%)
紅斑	3 (0.9%)	低酸素症	2 (0.6%)
多汗症	2 (0.6%)	鼻閉	2 (0.6%)
そう痒性皮疹	2 (0.6%)	肺臓炎	2 (0.6%)
皮膚炎	1 (0.3%)	鼻出血	1 (0.3%)
多毛症	1 (0.3%)	肺水腫	1 (0.3%)
爪変色	1 (0.3%)	無気肺	1 (0.3%)
爪の障害	1 (0.3%)	間質性肺疾患	1 (0.3%)
爪ジストロフィー	1 (0.3%)	起坐呼吸	1 (0.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3%)	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3%)
点状出血	1 (0.3%)	咽喉刺激感	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	1 (0.3%)	眼障害	45 (13.3%)
皮膚不快感	1 (0.3%)	霧視	16 (4.7%)
皮膚刺激	1 (0.3%)	羞明	13 (3.8%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	複視	5 (1.5%)
代謝および栄養障害	67 (19.8%)	眼乾燥	2 (0.6%)
高尿酸血症	18 (5.3%)	眼窩周囲浮腫	2 (0.6%)
食欲減退	17 (5.0%)	硝子体浮遊物	2 (0.6%)
低リン酸血症	9 (2.7%)	視力障害	1 (0.3%)
高ナトリウム血症	8 (2.4%)	結膜充血	1 (0.3%)
食欲亢進	7 (2.1%)	眼刺激	1 (0.3%)
脱水	6 (1.8%)	眼痛	1 (0.3%)
低カリウム血症	4 (1.2%)	眼そう痒症	1 (0.3%)
低ナトリウム血症	3 (0.9%)	眼瞼浮腫	1 (0.3%)

事象名	n=339
光輪視	1 (0.3%)
流涙増加	1 (0.3%)
光視症	1 (0.3%)
硝子体剥離	1 (0.3%)
精神障害	34 (10.0%)
錯乱状態	15 (4.4%)
不眠症	7 (2.1%)
不安	3 (0.9%)
リビドー減退	3 (0.9%)
うつ病	2 (0.6%)
精神状態変化	2 (0.6%)
異常な夢	1 (0.3%)
感情不安定	1 (0.3%)
激越	1 (0.3%)
既視感	1 (0.3%)
遺尿	1 (0.3%)
多幸気分	1 (0.3%)
幻覚	1 (0.3%)
易刺激性	1 (0.3%)
気分変化	1 (0.3%)
悪夢	1 (0.3%)
持続性抑うつ障害	1 (0.3%)
精神運動制止遅滞	1 (0.3%)
睡眠障害	1 (0.3%)
血管障害	22 (6.5%)
低血圧	15 (4.4%)
起立性低血圧	3 (0.9%)
潮紅	1 (0.3%)
ほてり	1 (0.3%)
高血圧	1 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3%)
腎および尿路障害	21 (6.2%)
尿失禁	7 (2.1%)
排尿困難	4 (1.2%)
尿閉	4 (1.2%)
急性腎障害	2 (0.6%)
慢性腎臓病	2 (0.6%)
高窒素血症	1 (0.3%)
夜間頻尿	1 (0.3%)
多尿	1 (0.3%)
排尿躊躇	1 (0.3%)

事象名	n=339
耳および迷路障害	16 (4.7%)
回転性めまい	10 (2.9%)
耳鳴	3 (0.9%)
耳痛	2 (0.6%)
聴力低下	1 (0.3%)
前庭障害	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	10 (2.9%)
尿路感染	2 (0.6%)
結膜炎	2 (0.6%)
耳感染	1 (0.3%)
眼感染	1 (0.3%)
下気道感染	1 (0.3%)
肺感染	1 (0.3%)
ウイルス性髄膜炎	1 (0.3%)
口腔真菌感染	1 (0.3%)
爪囲炎	1 (0.3%)
気道感染	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (2.9%)
転倒	7 (2.1%)
四肢損傷	1 (0.3%)
放射線壊死	1 (0.3%)
サンバーン	1 (0.3%)
心臓障害	9 (2.7%)
洞性徐脈	3 (0.9%)
徐脈	2 (0.6%)
心不全	2 (0.6%)
狭心症	1 (0.3%)
うっ血性心不全	1 (0.3%)
心筋炎	1 (0.3%)
洞性不整脈	1 (0.3%)
心室性期外収縮	1 (0.3%)
内分泌障害	5 (1.5%)
甲状腺機能低下症	3 (0.9%)
副腎機能不全	1 (0.3%)
性腺機能低下	1 (0.3%)
肝胆道系障害	2 (0.6%)
高ビリルビン血症	2 (0.6%)
生殖系および乳房障害	2 (0.6%)
性器感覚鈍麻	1 (0.3%)
陰囊痛	1 (0.3%)

MedDRA ver. 21.0

注意を要する有害事象とその対策

臨床試験における安全性の成績

Q & A

ロズリートレク電子化された添付文書

4. 効能又は効果：ONTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

○ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

6. 用法及び用量：(NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌)

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/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。

(ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量 (300mg/m² 1日1回経口投与)

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

臨床試験における安全性の成績

2. STARTRK-NG試験⁵⁾ (STARTRK-Next Generation) ：多施設共同非盲検海外第I/Ib相臨床試験

5) 承認時評価資料：多施設共同非盲検海外第I/Ib相臨床試験 (STARTRK-NG試験)

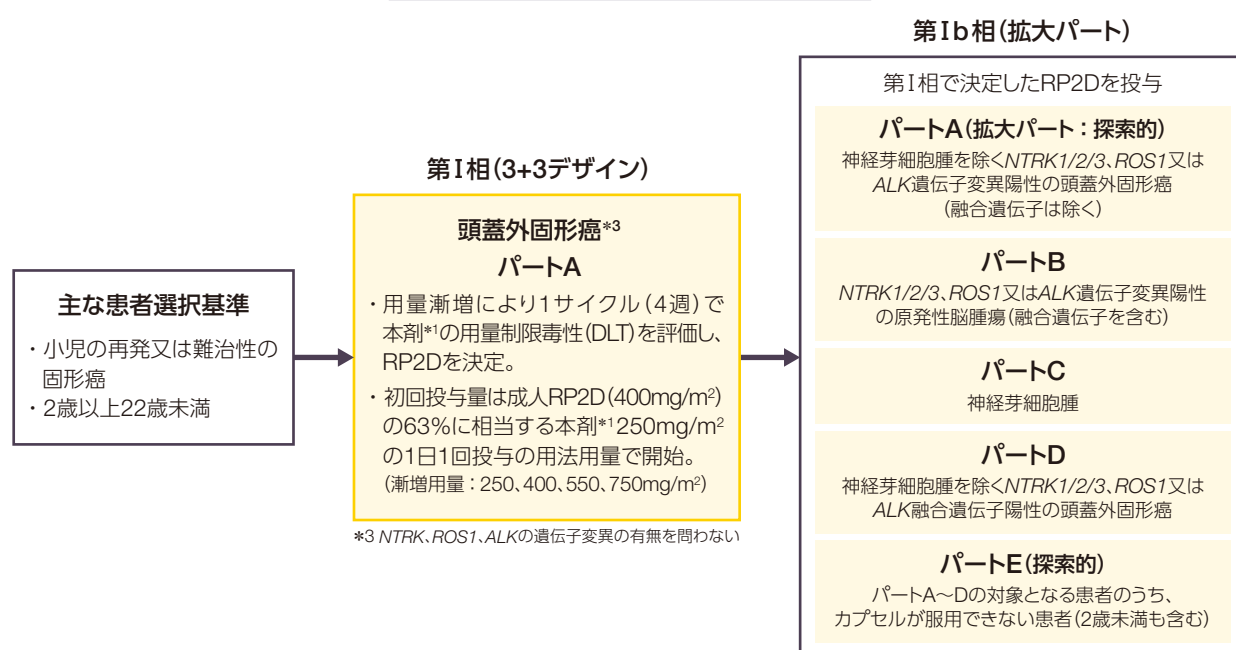
[目的] 小児の再発又は難治性固形癌患者における本剤^{*1}の最大耐量 (MTD) 又は第Ⅱ相臨床試験推奨用量 (RP2D) を決定する。(第Ⅰ相用量漸増試験)

[対象] 第Ⅰ相用量漸増試験：再発又は難治性頭蓋外固形癌の小児、青少年及び若年成人患者 16例^{*2}

*1 製造販売用製剤との生物学的同等性が示されていない製剤を使用。

*2 本試験はNTRK融合遺伝子陽性以外の固形癌患者を含む。

STARTRK-NG試験 試験概要



<安全性>

■全Grade/Grade 3以上の有害事象^{*4}

	n=16	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	16 (100%)	8 (50.0%)
貧血	9 (56.3%)	3 (18.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (56.3%)	1 (6.3%)
咳嗽	9 (56.3%)	1 (6.3%)
血中クレアチニン増加	9 (56.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (50.0%)	1 (6.3%)
悪心	8 (50.0%)	0
疲労	8 (50.0%)	0
便秘	7 (43.8%)	1 (6.3%)

	n=16	
	全Grade	Grade 3以上
発熱	7 (43.8%)	0
食欲減退	6 (37.5%)	1 (6.3%)
四肢痛	6 (37.5%)	1 (6.3%)
好中球数減少	5 (31.3%)	3 (18.8%)
血小板数減少	5 (31.3%)	3 (18.8%)
下痢	5 (31.3%)	0
嘔吐	5 (31.3%)	0
体重増加	5 (31.3%)	0
味覚異常	5 (31.3%)	0
頭痛	5 (31.3%)	0

*4 データカットオフ日：2018年5月31日

	n=16	
	全Grade	Grade 3以上
鼻閉	5 (31.3%)	0
口腔咽頭痛	5 (31.3%)	0
脱水	5 (31.3%)	0
高血糖	5 (31.3%)	0
洞性頻脈	5 (31.3%)	0
呼吸困難	4 (25.0%)	3 (18.8%)
リンパ球数減少	4 (25.0%)	2 (12.5%)
白血球数減少	4 (25.0%)	1 (6.3%)
鼓腸	4 (25.0%)	0
浮動性めまい	4 (25.0%)	0
高ナトリウム血症	4 (25.0%)	0
低ナトリウム血症	4 (25.0%)	0
腹痛	3 (18.8%)	1 (6.3%)
低リン酸血症	3 (18.8%)	1 (6.3%)
傾眠	3 (18.8%)	0
胸水	3 (18.8%)	0
非心臓性胸痛	3 (18.8%)	0
低カルシウム血症	3 (18.8%)	0
低カリウム血症	3 (18.8%)	0
背部痛	3 (18.8%)	0
血尿	3 (18.8%)	0
頻尿	3 (18.8%)	0
蛋白尿	3 (18.8%)	0
尿失禁	3 (18.8%)	0
皮膚疼痛	3 (18.8%)	0
羞明	3 (18.8%)	0
体重減少	2 (12.5%)	2 (12.5%)
低酸素症	2 (12.5%)	2 (12.5%)
肺感染	2 (12.5%)	1 (6.3%)
腹部膨満	2 (12.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (12.5%)	0

	n=16	
	全Grade	Grade 3以上
心電図QT延長	2 (12.5%)	0
錯感覚	2 (12.5%)	0
鼻出血	2 (12.5%)	0
湿性咳嗽	2 (12.5%)	0
アレルギー性鼻炎	2 (12.5%)	0
末梢性浮腫	2 (12.5%)	0
低アルブミン血症	2 (12.5%)	0
筋力低下	2 (12.5%)	0
上気道感染	2 (12.5%)	0
尿路感染	2 (12.5%)	0
激越	2 (12.5%)	0
不安	2 (12.5%)	0
不眠症	2 (12.5%)	0
易刺激性	2 (12.5%)	0
排尿困難	2 (12.5%)	0
尿意切迫	2 (12.5%)	0
そう痒症	2 (12.5%)	0
霧視	2 (12.5%)	0
低血圧	2 (12.5%)	0
嚥下障害	1 (6.3%)	1 (6.3%)
食道狭窄	1 (6.3%)	1 (6.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)	1 (6.3%)
過眠症	1 (6.3%)	1 (6.3%)
失神	1 (6.3%)	1 (6.3%)
肺水腫	1 (6.3%)	1 (6.3%)
発熱性好中球減少症	1 (6.3%)	1 (6.3%)
医療機器関連感染	1 (6.3%)	1 (6.3%)
心嚢液貯留	1 (6.3%)	1 (6.3%)
大腿骨骨折	1 (6.3%)	1 (6.3%)
肛門失禁	1 (6.3%)	0
口内乾燥	1 (6.3%)	0

ロズリートレク電子化された添付文書

4. 効能又は効果（一部抜粋）：〇NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

6. 用法及び用量（一部抜粋）：〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等（一部抜粋）：〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

小児等に製造販売用製剤である本剤を投与した臨床試験は実施していない。
また、4歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。

小児患者の用量（300mg/m² 1日1回経口投与）

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

臨床試験における安全性の成績

	n=16	
	全Grade	Grade 3以上
消化不良	1 (6.3%)	0
口腔内痛	1 (6.3%)	0
歯痛	1 (6.3%)	0
駆出率減少	1 (6.3%)	0
心電図QT短縮	1 (6.3%)	0
酸素飽和度低下	1 (6.3%)	0
尿量減少	1 (6.3%)	0
ビタミンD減少	1 (6.3%)	0
アカシジア	1 (6.3%)	0
運動失調	1 (6.3%)	0
注意力障害	1 (6.3%)	0
異常感覚	1 (6.3%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (6.3%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.3%)	0
失神寸前の状態	1 (6.3%)	0
無気肺	1 (6.3%)	0
喉頭痛	1 (6.3%)	0
胸膜痛	1 (6.3%)	0
鼻漏	1 (6.3%)	0
いびき	1 (6.3%)	0
上気道咳症候群	1 (6.3%)	0
喘鳴	1 (6.3%)	0
悪寒	1 (6.3%)	0
顔面浮腫	1 (6.3%)	0
歩行障害	1 (6.3%)	0
高カリウム血症	1 (6.3%)	0
高マグネシウム血症	1 (6.3%)	0
高リン酸塩血症	1 (6.3%)	0
低血糖	1 (6.3%)	0
関節痛	1 (6.3%)	0
筋肉内出血	1 (6.3%)	0

	n=16	
	全Grade	Grade 3以上
筋骨格系胸痛	1 (6.3%)	0
筋骨格痛	1 (6.3%)	0
伝染性軟属腫	1 (6.3%)	0
咽頭炎	1 (6.3%)	0
副鼻腔炎	1 (6.3%)	0
ウイルス感染	1 (6.3%)	0
うつ病	1 (6.3%)	0
凝視	1 (6.3%)	0
尿路痛	1 (6.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.3%)	0
接触性皮膚炎	1 (6.3%)	0
皮膚乾燥	1 (6.3%)	0
多汗症	1 (6.3%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (6.3%)	0
左室機能不全	1 (6.3%)	0
洞性徐脈	1 (6.3%)	0
眼痛	1 (6.3%)	0
腓骨骨折	1 (6.3%)	0
足骨折	1 (6.3%)	0
骨折	1 (6.3%)	0
裂傷	1 (6.3%)	0
熱傷	1 (6.3%)	0
毛細血管漏出症候群	1 (6.3%)	0
高血圧	1 (6.3%)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (6.3%)	0
過敏症	1 (6.3%)	0
耳痛	1 (6.3%)	0
甲状腺機能低下症	1 (6.3%)	0
腔の炎症	1 (6.3%)	0
外陰腔そう痒症	1 (6.3%)	0

MedDRA ver. 19.0, CTCAE ver. 4.03

ロズリートレク電子化された添付文書

4. 効能又は効果（一部抜粋）：〇NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

6. 用法及び用量（一部抜粋）：〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等（一部抜粋）：〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

小児等に製造販売用製剤である本剤を投与した臨床試験は実施していない。
また、4歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。

小児患者の用量（300mg/m² 1日1回経口投与）

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

Q&A

Q1 日本人患者で多く認められた有害事象はありますか？

A1 STARTRK-2試験において、外国人患者(190例)と比較して、日本人患者(16例)での発現率が20%以上高く認められた有害事象は、血中クレアチニン増加[日本人患者11例(68.8%)、日本人以外の患者48例(25.3%)、以降同順]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[9例(56.3%)、32例(16.8%)]、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[8例(50.0%)、29例(15.3%)]、口内炎[5例(31.3%)、2例(1.1%)]、高尿酸血症[6例(37.5%)、21例(11.1%)]、発熱[7例(43.8%)、35例(18.4%)]、白血球数減少[4例(25.0%)、9例(4.7%)]でした。

Q2 なぜ認知障害が起きるのでしょうか？

A2 本剤はTRK阻害剤であり、中枢神経系病変への作用が認められている薬剤です。TRKは正常な神経細胞において、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おり、TRKを阻害することで認知機能に影響を与えている可能性が考えられます⁶⁾。
ラットにおいて、TRKAを阻害することで皮質のコリン作動性ニューロンが抑制されたことが確認されており、認知障害をもつ老齢ラットに対してNGFやTRKA作動薬の投与により、認知機能が改善したとの報告があります^{7,8)}。また、TRKBの阻害により、学習や記憶を低下させることが報告されています⁹⁾。

Q3 脱カプセルして投与することは可能ですか？

A3 本剤を脱カプセルして投与した際の有効性及び安全性に関するデータは得られていないため、調剤時に脱カプセルして投与しないでください。また、本剤のカプセルのサイズ等は以下のとおりです。

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
サイズ	2号(18mm×6.1mm)	0号(22mm×7.3mm)
外 観		

Q4 電子化された添付文書のその他の副作用の項にある「骨折」について教えてください。

A4 国内外の4つの臨床試験* (計528例)において、34例に骨折の発現が認められました(うち、因果関係ありは2例)。重篤な骨折は15例に認められ、その内訳は、成人が12例(うち、因果関係ありは0例)、小児が3例(うち、因果関係ありは2例)でした。成人の12例のうち、9例は転倒が同時に報告されましたが、小児の3例はいずれも骨折につながる外傷等は報告されませんでした。小児の3例のうち2例において、骨折との関連は不明ですが、骨折の発現前に体重増加が報告されました。骨折により本剤の投与中止に至った症例はおらず、重篤な骨折を発現した15例のうち、データカットオフ時点で12例の回復が確認されています。本剤投与中は、痛みや腫れ、あざ、皮膚の変色、可動域の変化等の骨折の症状がないか確認してください。

* ALKA試験(データカットオフ日：2019年3月8日)、STARTRK-1試験(データカットオフ日：2019年3月8日)、STARTRK-2試験(データカットオフ日：2019年3月31日)、STARTRK-NG試験(データカットオフ日：2019年3月31日)

Q5 肝機能障害患者に投与する際に注意すべきことはありますか？

A5

肝機能障害患者に本剤を投与する際には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

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において、肝機能障害患者に本剤100mg^{*}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]でした。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]でした。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]でした(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ります。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おりません。

※本剤の承認された用法及び用量(成人)は、エヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

[電子化された添付文書 9.3、16.6.2肝機能障害患者を参照]

別添1：臨床試験選択基準

		国際共同第Ⅱ相 バスケット試験	海外第Ⅰ/Ⅰb相 臨床試験
	試験名	STARTRK-2試験	STARTRK-NG試験 (パートD)
	年齢	18歳以上	2歳以上22歳未満
	体表面積	—	≥0.45m ²
	嚥下能力あり(嚥み砕く、粉碎する、脱力ペーストは不可)	●	●
病態	<i>NTRK1/2/3</i> 、 <i>ROS1</i> 又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性で、かつ第2の癌誘発遺伝子(<i>EGFR</i> 、 <i>KRAS</i> 等)が併存しない局所進行固形癌又は遠隔転移を有する固形癌患者(組織診又は細胞診により確定診断)	●	●
	RECIST v1.1を用いた実施医療機関での評価で、測定可能又は評価可能な病変を有する	●	●
	ECOG PS≤2、かつ最短推定余命が4週間以上	●	—
	Lansky又はKarnofsky score≥60%、かつ最短推定余命が4週間以上	—	●
	無症候性又は過去に治療されてコントロールされたCNSの病変(軟膜髄膜癌腫症を含む)を有する患者は許容	●	—
治療歴	前治療歴のある患者は許容 ただし、 <i>NTRK1/2/3</i> 、 <i>ROS1</i> 又は <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性で、該当するTRK、 <i>ROS1</i> 又は <i>ALK</i> 阻害剤の前治療歴ありの患者の組み入れは認められない	●	● (他の治療が無い場合を除き、 一次治療では使用不可)
	化学療法や低分子薬による標的療法歴ありの場合： 直前の治療から本剤投与開始までの期間	2週間 又は 半減期の5倍の期間 (いずれか短い方)	急性毒性が 回復するまで
	抗体療法歴ありの場合： 投与終了から本剤投与開始までの期間	4週間以上	
	放射線療法歴ありの場合： 治療終了から本剤投与開始までの期間	14日以上	
	脳放射線療法歴ありの場合： 治療終了から本剤投与開始までの期間	<全脳放射線療法> 14日以上 <定位放射線手術> 7日以上	—
臨床検査値異常	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	≤ULN×3 (肝転移の場合：×5以下)	—
	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	≤ULN×3 (肝転移の場合：×5以下)	<ULN×3
	血清総ビリルビン	≤ULN×2	<ULN×1.5
	好中球数	—	≥1,000/μL
	血小板数	—	≥75,000/μL
	ヘモグロビン値	—	≥8g/dL
	血清クレアチニン値(クレアチニンクリアランス)	—	≤ULN×1.5 (>70mL/min/1.73m ²)
	心電図 (ECG) 測定	—	QTc≤480ms
妊娠	スクリーニング期間中の血清妊娠検査結果が陰性(女性の場合)	●	●

● 選択基準として設定、ECOG PS：eastern cooperative oncology group performance status、ULN：施設基準値上限

別添2：臨床試験除外基準

		国際共同第Ⅱ相 バスケット試験	海外第Ⅰ/Ⅰb相 臨床試験
	試験名	STARTRK-2試験	STARTRK-NG試験 (パートD)
治療歴	TRK, ROS1又はALK阻害剤の前治療歴	●	●
	14日以内に酵素誘導作用のある抗てんかん薬の投与歴	—	●
	別の癌の病歴 (本剤の評価を妨げる可能性がある場合)	●	—
	本剤投与開始前に実施した術後の回復が不十分	●	●
合併症及び既往症	過去3ヵ月以内の本剤の安全性又は有効性の判定を妨げる可能性のある病歴 (例：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、脳血管発作又は一過性脳虚血発作、脳卒中、症候性徐脈、薬物療法を要するコントロール不良の不整脈)	●	—
	薬剤誘発性以外のQTc延長の病歴	●	—
	Torsade de pointesのリスク因子となる病歴 (例：QT延長症候群の家族歴)	●	—
	先天的QT延長症候群	—	●
	骨髄腫のみに病変を有する神経芽細胞腫	—	●
	末梢性ニューロパチー	≥ Grade 2	≥ Grade 3 (選択基準として設定)
	活動性感染症 (本剤の評価を妨げる可能性のある細菌性、真菌性又はウイルス性感染及びヒト免疫不全ウイルス陽性を含む)	●	●
	薬物吸収に影響を及ぼし得る活動性胃腸疾患 (クローン病、潰瘍性大腸炎、短腸症候群等) 又は他の吸収不良症候群	●	●
	間質性肺疾患又は間質性線維症又はチロシンキナーゼ阻害剤に起因する肺臓炎の病歴 (放射線誘発性肺障害は除外基準には含めない)	●	—
	その他の重度な急性又は慢性の身体的又は精神症状もしくは臨床検査値異常 (本剤投与によりリスク増大の可能性がある、もしくは治験結果の解釈を妨げる可能性のある場合)	●	●

● 除外基準として設定

別添3：適正な患者選択(投与前チェックシート)

ロズリートレク®カプセルご使用にあたっての注意事項

本剤の投与に際し、患者さんの安全性確保と適正使用の推進のために、下記のチェックリストを参考に、患者さんの状態を事前に確認してください。

<患者情報>

患者イニシャル	名()・姓()	性別	男・女	識別番号	年齢	歳
同意	☐ 有	☐ 無 ⇒	本剤投与前にインフォームドコンセントをご確認ください。			

<適応症>

診断名*	☐ NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 ☐ ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	☐ その他 ⇒	本剤の適応は「NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」、及び、「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」です。承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、NTRK融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性が確認された患者にのみ投与してください。それ以外の使用は認められておりませんので、他の治療法をご検討ください。
------	--	--------------------------------	---

*本剤を投与する際には、電子化された添付文書の17. 臨床成績の項をご確認ください。

<禁忌>

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい ⇒	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。
--------------------	------------------------------	-------------------------------	--------------------------

<合併症・併用薬>

合併症	肝機能障害	☐ 無	☐ 有 ⇒	減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。
併用薬	CYP3A阻害剤	☐ 無	☐ 有 ⇒	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、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意してください。
	CYP3A誘導剤	☐ 無	☐ 有 ⇒	本剤の有効性が減弱するおそれがあります。誘導作用のない薬剤への代替を考慮してください。
	CYP3Aの基質となる薬剤	☐ 無	☐ 有 ⇒	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがありますので、これらの薬剤と併用する際には患者の状態を慎重に観察して、副作用発現に十分注意してください。

<妊婦・授乳婦への投与>

妊婦	☐ いいえ	☐ はい ⇒	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してください。ラットを用いた試験において、外表及び骨格異常等が報告されています。
授乳婦	☐ いいえ	☐ はい ⇒	授乳しないことを推奨します。乳汁移行に関するデータはありませんが、主活性代謝物であるM5はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性があります。

- 1) 承認時評価資料：ALKA試験、STARTRK-1試験及びSTARTRK-2試験の統合解析
- 2) 承認時評価資料：多施設共同非盲検海外第 I 相臨床試験 (ALKA試験)
- 3) 承認時評価資料：多施設共同非盲検海外第 I 相臨床試験 (STARTRK-1試験)
- 4) 承認時評価資料：多施設共同非盲検国際共同第 II 相バスケット試験 (STARTRK-2試験)
- 5) 承認時評価資料：多施設共同非盲検海外第 I/Ib相臨床試験 (STARTRK-NG試験)
- 6) Skaper SD. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2008; 7 (1): 46-62.
- 7) Capsoni S, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107 (27): 12299-12304.
- 8) Aboukassim T, et al. Mol Pharmacol. 2011; 80 (3): 498-508.
- 9) Monteggia LM, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101 (29): 10827-10832.

MEMO

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分で留意ください。

薬効分類	抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤	日本標準商品分類番号	874291		100mg	200mg
販売名	ロズリートレク®カプセル100mg、200mg ROZLYTREK® Capsules entrectinib			承認番号	30100AMX00015	30100AMX00016
				製造販売会社	中外製薬株式会社	
				承認年月	2019年6月	
				薬価基準収載年月	2019年9月	
				販売開始年月	2019年9月	
				効能又は効果追加年月	2020年2月	
一般名	エントレクチニブ (Entrectinib) (JAN)	規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^(注1)	貯法	室温保存	有効期間 4年

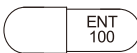
1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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	1カプセル中 エントレクチニブ100mg	1カプセル中 エントレクチニブ200mg
添加剤	内容物：無水乳糖、酒石酸、クロスボロド、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸 マグネシウム、軽質無水ケイ酸 カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色 三酸化鉄	カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色 5号

3.2 製剤の性状

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
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色調	うすい黄色	明るい黄赤色
外形		
号数	2号	0号
質量	286mg	546mg
識別コード	ENT100	ENT200

4. 効能又は効果

○NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

○ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

5.1 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、NTRK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

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

〈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〉

5.5 本剤の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。

5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、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>

6. 用法及び用量

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエン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、小児にはエン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)

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

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエン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。

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 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

・成人患者の場合 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	600mg/日
一次減量	400mg/日
二次減量	200mg/日
中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

・小児患者の場合 減量・中止する場合の投与量 (NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の場合)

体表面積 (m ²)	減量レベル	投与量
0.43～0.50	通常投与量	100mg/日
	一次減量	100mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週3日投与
	中止	100mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
	通常投与量	200mg/日
0.51～0.80	一次減量	200mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週5日投与
	中止	100mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
	通常投与量	300mg/日
0.81～1.10	一次減量	200mg/日
	二次減量	100mg/日
	中止	100mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。
	通常投与量	400mg/日
1.11～1.50	一次減量	300mg/日
	二次減量	200mg/日を週5日投与
	中止	200mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
	通常投与量	600mg/日
≥1.51	一次減量	400mg/日
	二次減量	200mg/日
	中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

週5日投与及び週3日投与の投与間隔は以下を参考とすること。

週5日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与

週3日投与：月曜、木曜、土曜に投与

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade ^(注2)	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT間隔延長を除く)	全Grade	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	
QT間隔延長	Grade2の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade3の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・7日以内に回復した場合、1用量レベル減量して投与再開する。 ・7日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade4の場合	投与中止する。	
認知障害、運動失調	Grade2以上の場合	・初発の場合、Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
失神	全Grade	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
貧血又は好中球減少	Grade3の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。	
	Grade4の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

副作用

Grade^[注2)]

成人患者の場合

小児患者の場合

間質性肺疾患

Grade1又は2の場合

・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
・再発した場合、投与中止する。

Grade3又は4の場合

投与中止する。

その他の非血液学的毒性

Grade3又は4の場合

Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。

注2) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能(心電図、心エコー等)、CK等の検査を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1参照]

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

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。エストレチニブの血漿中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

*9.4.1 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5週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。[9.5、15.2.2参照]

*9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後90日間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2参照]

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。ラットを用いた試験において、外表及び骨格異常等が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、主活性代謝物であるM5はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

小児等に製造販売用製剤である本剤を投与した臨床試験は実施していない。また、4歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

エストレチニブは、主にCYP3A4によって代謝される。また、エストレチニブはCYP3Aの阻害作用を示す。[16.4参照]

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

CYP3A阻害剤
イトラコナゾール、
クラリスロマイシン、
ジルチアゼム等
グレープフルーツジュース
[16.4、16.7.1参照]

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、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。
やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。

CYP3A阻害剤との併用により、エストレチニブの代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。

CYP3A誘導剤
リファンピシン、
フェニトイン、
モダフィニル等
[16.4、16.7.2参照]

本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。

CYP3A誘導剤との併用により、エストレチニブの代謝が亢進し、血漿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、
シンバスタチン、
リパーロキサパン等
[16.7.3参照]

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、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。

CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害(3.0%)

心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 QT間隔延長(1.2%)

11.1.3 認知障害、運動失調(27.4%)

認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚、運動失調、構語障害等があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患(1.2%)

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚異常(42.3%)、めまい(32.1%)、錯感覚	末梢性ニューロパチー、感覚鈍麻、知覚過敏	頭痛、不眠症、失神、傾眠	
消化器	便秘(33.3%)、下痢(27.4%)	悪心、嘔吐、嚥下障害、口内乾燥	胃食道逆流性疾患、食欲減退、腹痛、放屁、口内炎、消化不良、食欲亢進、腹部膨満	
泌尿器	血中クレアチニン増加		尿失禁、尿路感染	
肝臓		AST増加、ALT増加	ALP増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
血液		貧血、好中球減少、白血球減少	リンパ球減少、血小板減少	
循環器		低血圧		
皮膚		発疹、皮膚乾燥	そう痒症、皮膚疼痛、光線過敏性反応	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下	筋痙縮、筋骨格痛	骨折
呼吸器			呼吸困難、胸水、咳嗽	肺感染
眼		霧視	羞明	
代謝		高尿酸血症	高ナトリウム血症	
内分泌系			甲状腺機能低下症	
その他	疲労(27.4%)、浮腫(26.2%)、体重増加(25.0%)		腫脹、発熱、倦怠感、脱水、体重減少、疼痛	

注) 発現頻度は国際共同第II相試験(STARTRK-2試験)のNTRK融合遺伝子陽性の固形癌患者及びROS1融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者の結果より算出した。

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延(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等)が報告されている。

*15.2.2 ラットを用いた小核試験において臨床曝露量の約3.7倍に相当する用量で陰性であったが、in vitro染色体異常試験において臨床曝露量の約8.6倍に相当する濃度で異数性誘発が報告されている。[9.4.1、9.4.2参照]

*20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいので、アルミビロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

*22. 包装

〈ロズリートレカプセル100mg〉

42カプセル(PTP6カプセル×7、乾燥剤入り)

〈ロズリートレカプセル200mg〉

21カプセル(PTP3カプセル×7、乾燥剤入り)

●その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。
また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

*2025年2月改訂(第11版)

監修：ロズリートレク適正使用検討委員会

<監修委員 委員一覧(五十音順)>

九州がんセンター 呼吸器腫瘍科

瀬戸 貴司 先生

国立がん研究センター中央病院 先端医療科 科長

山本 昇 先生

製造販売元



中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>

ロシュ グループ