医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です
(その他適正使用情報を含む)

日本標準商品分類番号　874291

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤　薬価基準収載

イブトロジー® カプセル 200mg

IBTROZI® Capsules タレトレクチニブアジピン酸塩カプセル

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

監修：愛知県がんセンター 呼吸器内科部 部長 **藤原 豊** 先生

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、死亡に至った例が報告されているので、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。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

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

日本化薬株式会社

■略語表

略語	用語
Adj_Rsq^2	調整済みR二乗値
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン5'-三リン酸
AUC	血漿中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	投与直後から24時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{extr\%}$	最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積のAUCに対する割合
AUC_{inf}	投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
AUC_{last}	投与直後から最終観測時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
AUC_{tau}	投与間隔中の血漿中濃度−時間曲線下面積
BAL	気管支肺胞洗浄
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BID	1日2回
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CI	信頼区間
CLcr	(推定)クレアチニンクリアランス
CLIA	臨床検査室改善
CNS	中枢神経系
COVID-19	新型コロナウイルス
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C反応性蛋白
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクロームP450
C_{max}	最高血漿中濃度
DNA	デオキシリボ核酸
ECG	心電図
ECOG	米国東海岸がん臨床試験グループ
ECOG PS	米国東海岸がん臨床試験グループによるパフォーマンス ステータス
FDA	米国食品医薬品局
FiO_2	吸入気酸素濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HB	B型肝炎
HBc	B型肝炎ウイルスコアタンパク
HBe	B型肝炎ウイルスタンパク
HBs	B型肝炎ウイルス表面タンパク
HBV	B型肝炎ウイルス
HCV	C型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HRCT	胸部CT

略語	用語
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
Ind_{max}	最大誘導率
ILD	間質性肺疾患
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
KL-6	シアル化糖鎖抗原ケーエルシックス
K_i	阻害定数
LDH	乳酸脱水素酵素
LLN	基準範囲下限
MATE	H^+/有機カチオン逆輸送体
MedDRA	ICH国際医薬用語集
mPSL	メチルプレドニゾロン
NCI	米国国立がん研究所
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
NSCLC	非小細胞肺癌
NTRK	神経栄養チロシン受容体キナーゼ
NT-proBNP	N末端プロ脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド
OCT	光干渉断層撮影
PaO_2	動脈血酸素分圧
PD-1	プログラム細胞死1
PD-L1	プログラム細胞死リガンド1
P-gp	P-糖タンパク質
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PMX	ポリミキシンB固定化線維カラム
PSL	プレドニゾロン
QD	1日1回
QTc	補正QT
QTcF	Fridericiaの式で補正したQT間隔
RECIST	固形がんの治療効果判定
RNA	リボ核酸
ROS1	ROS癌原遺伝子1-受容体チロシンキナーゼ
RP2D	第Ⅱ相試験の推奨用量
SI	国際単位系
SJS	スティーヴンス・ジョンソン症候群
SMQ	MedDRA標準検索式
SOC	器官別大分類
SP-A	肺サーファクタント蛋白-A
SP-D	肺サーファクタント蛋白-D
SpO_2	経皮的酸素飽和度
SRS	定位手術的照射
SRT	定位放射線治療
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TPN	非経口栄養
TRK	トロポミオシン受容体キナーゼ
ULN	基準値上限

適正使用のお願い

イブトロジー®カプセル200mg（有効成分タレトレクチニブアジピン酸塩、以下本剤）は、ROS1融合タンパク等のリン酸化を阻害することによって腫瘍増殖抑制作用を示すチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）です。*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対象とした第Ⅱ相試験2試験（G208試験及びC203試験）で得られた有効性データ、*ROS1*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌及びその他の固形腫瘍を有する患者を対象とした第Ⅰ相試験2試験（U101試験及びJ102試験）及び第Ⅱ相試験3試験（G208試験、C203試験及びC205試験）の計5試験の安全性データの結果に基づき、2025年9月、本剤は「*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」を効能又は効果として承認されました。本剤の重大な副作用として肝不全、肝機能障害、間質性肺疾患及びQT間隔延長が報告されています。
本冊子は、本剤の適正使用の推進のため、投与前の確認事項、投与時の注意事項、注意を要する副作用、臨床試験における安全性等について解説したものです。
本剤の使用に際しては、最新の電子添文を熟読の上、本冊子を適正使用と安全性確保のためにご活用ください。

本冊子で示した副作用等の安全性情報解析結果は、以下の表の臨床試験5試験の安全性データを統合して解析したものです。なお、統合解析には、3つの安全性解析対象集団があります。

■本冊子で引用した臨床試験5試験の概要[1-5)]

試験名	対象患者	安全性解析対象集団（例）	
		全用量群	600mgQD群
国際共同第Ⅱ相試験 AB-106-G208試験 （G208試験/TRUST-Ⅱ）	*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及びその他の固形腫瘍患者	164	159
海外第Ⅱ相試験 AB-106-C203試験 （C203試験/TRUST-Ⅰ）	*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	173	173
海外第Ⅱ相試験 AB-106-C205試験 （C205試験）	*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍患者	14	14
国内第Ⅰ相試験 DS6051-A-J102試験 （J102試験）	*ROS1*又は*NTRK*融合遺伝子のいずれかを有する固形腫瘍患者	15	6
海外第Ⅰ相試験 DS6051-A-U101試験 （U101試験）	転移性又は切除不能固形腫瘍を有する患者	46	0

■本冊子で示した統合解析の安全性解析対象集団[6)]

安全性解析対象集団	例数	対象患者
ROS1+NSCLC 600mgQD群	337	本剤600mgQDを少なくとも1回投与した*ROS1*融合遺伝子陽性NSCLCの全ての患者
600mgQD群	352	本剤600mgQDを少なくとも1回投与した固形腫瘍を有する全ての患者
全用量群	412	本剤を少なくとも1回投与した固形腫瘍を有する全ての患者

※電子添文では、副作用の発現頻度はG208試験コホート1～5における本剤600mgQD群の患者（159例）及びC203試験における本剤600mgQD群の患者（170例）を集計対象としました。

Contents

治療の流れ…… 5

投与前の確認事項…… 6
- 投与前チェックリスト…… 6
- 適正な患者の選択…… 7
- 患者又はその家族への説明・同意取得 …… 9

投与時の注意事項…… 10
- 投与開始前・投与中の検査 RMP …… 10
- 併用薬との相互作用 RMP …… 11
- 投与方法…… 18

注意を要する副作用 RMP …… 20
- 肝機能障害…… 20
- 間質性肺疾患…… 26
- QT間隔延長 …… 31
- 中枢神経障害…… 35
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)…… 36
- 光線過敏症…… 38

副作用一覧表…… 41
- 副作用一覧表…… 41
- 重篤な副作用一覧表…… 44

臨床試験における安全性 …… 46
- 国際共同第Ⅱ相試験(AB-106-G208試験/TRUST-Ⅱ)…… 46
- 海外第Ⅱ相試験(AB-106-C203試験/TRUST-I) …… 52
- その他の臨床試験の概要…… 57

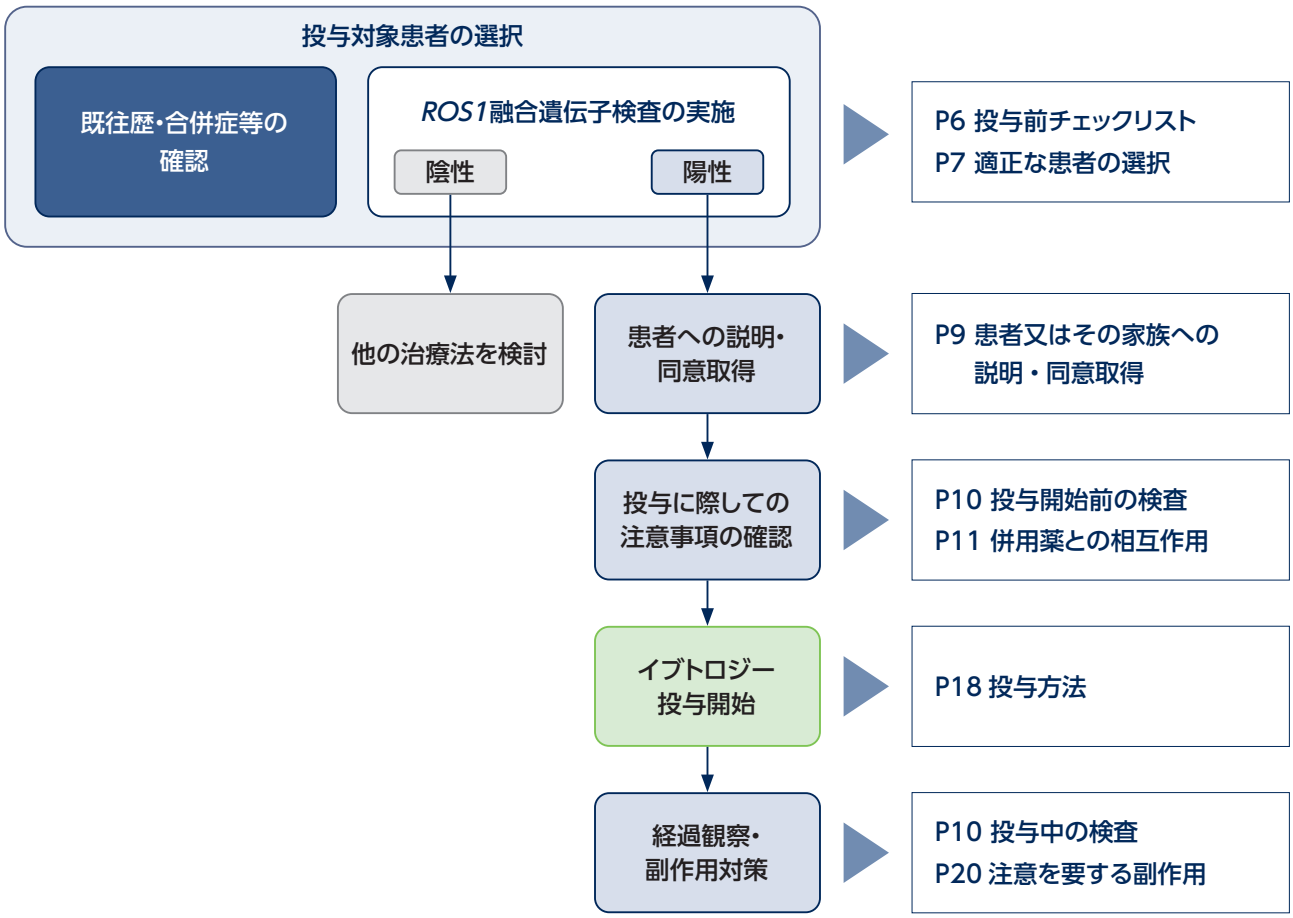
Q & A…… 58

参考文献…… 62

Drug Information …… 63

本資材は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

治療の流れ


投与対象患者の選択
既往歴・合併症等の確認
ROS1融合遺伝子検査の実施
陰性
陽性
P6 投与前チェックリスト
P7 適正な患者の選択
他の治療法を検討
患者への説明・同意取得
P9 患者又はその家族への説明・同意取得
投与に際しての注意事項の確認
P10 投与開始前の検査
P11 併用薬との相互作用
イブトロジー投与開始
P18 投与方法
経過観察・副作用対策
P10 投与中の検査
P20 注意を要する副作用

投与前の確認事項

投与前チェックリスト

本剤の投与に際して、患者の状態について以下の項目を確認し、投与の可否を検討してください。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	□いいえ	□はい⇒	投与禁忌のため、他の治療法を検討してください。

[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である	□はい	□いいえ⇒	承認された効能又は効果ではないので、他の治療法を検討してください。

[特定の背景を有する患者に関する注意]

間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	□いいえ	□はい⇒	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者	□いいえ	□はい⇒	QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがあります。
中等度以上の肝機能障害のある患者	□いいえ	□はい⇒	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ります。 中等度以上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ません。
妊娠する可能性のある女性	□いいえ	□はい⇒	本剤投与中及び最終投与後3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してください。
男性	□いいえ	□はい⇒	本剤投与中及び最終投与後3週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してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	□いいえ	□はい⇒	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。
授乳婦	□いいえ	□はい⇒	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してください。
小児等	□いいえ	□はい⇒	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

[相互作用]

強い又は中程度のCYP3A阻害剤 　イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール等 グレープフルーツジュース	□いいえ	□はい⇒	本剤の副作用が増強され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てください。 やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮してください。
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	□いいえ	□はい⇒	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てください。 CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮してください。
プロトンポンプ阻害剤 　オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム等 H_2受容体拮抗剤 　ファモチジン、シメチジン等	□いいえ	□はい⇒	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てください。
制酸剤 　炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム等	□いいえ	□はい⇒	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤との投与間隔を2時間以上あけて投与してください。
CYP1A2の基質となる薬剤 　カフェイン、テオフィリン、チザニジン等	□いいえ	□はい⇒	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがあります。
CYP2D6の基質となる薬剤 　デキストロメトルファン、イミプラミン、アミトリプチリン等 BCRPの基質となる薬剤 　ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン、イマチニブ等 MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 　メトホルミン、プロカインアミド、シメチジン等	□いいえ	□はい⇒	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあります。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 　クラリスロマイシン、ハロペリドール、メサドン等	□いいえ	□はい⇒	QT間隔延長作用を増強するおそれがあります。

適正な患者の選択

禁忌

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

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

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

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

■適応患者の選択について

- 本剤の使用には、*ROS1*融合遺伝子陽性の確認が必要です。遺伝子検査にあたっては、本剤の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器（コンパニオン診断薬等）を用いてください。
最新のコンパニオン診断薬に関する情報は、上記のPMDAウェブサイトを参照してください。
- 臨床試験での主な選択基準及び除外基準については、「臨床試験における安全性」の項（P47、53）をご参照ください。

投与前の確認事項

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがある。[8.3、10.2、11.1.3参照]

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。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。[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3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。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3週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。[9.5参照]

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）で臨床曝露量（600mg1日1回）の約0.9倍に相当する量で胎児の骨格異常（骨盤の骨化異常）が認められている。また、動物実験（ウサギ）において臨床曝露量（600mg1日1回）の約0.03倍に相当する量で母動物の死亡及び流産が認められている[7)]。[9.4.1、9.4.2参照]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

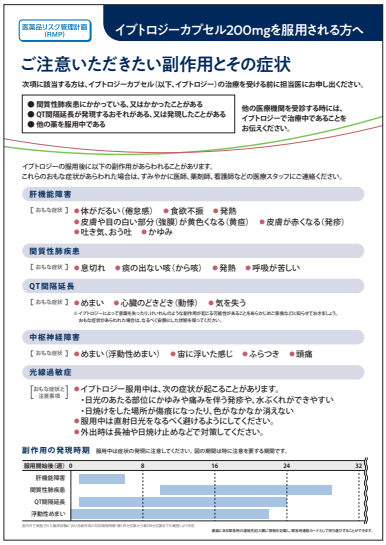
7）承認時評価資料：生殖発生毒性試験

患者又はその家族への説明・同意取得

- 本剤投与開始前に、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与してください。
- 本剤投与により発現する可能性のある副作用について説明してください。
- 重大な副作用として、肝不全、肝機能障害、間質性肺疾患、QT間隔延長の発現が報告されているので、定期的な検査の必要性を患者に説明してください。
- 間質性肺疾患の初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等）やその他の異常が認められた場合は、速やかに医療機関に受診するよう患者を指導してください（P26～30「注意を要する副作用」の項参照）。
- 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後の避妊について指導してください。男性には、投与中及び投与終了後にバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について指導してください。
- 患者向けの説明資材として、患者向け小冊子「イブトロジーカプセルを服用される方へ」、患者向けRMP資材「ご注意いただきたい副作用とその症状」を用意しています。患者とその家族への説明の際にご活用ください。
- 患者向けウェブサイト（https://mink.nipponkayaku.co.jp/for_patient/ibtrozi/）にも本剤に関する情報を掲載しております。患者とその家族へ適宜ご紹介ください。

・患者向け説明資材





・患者向けウェブサイト



投与時の注意事項

投与開始前・投与中の検査

- 本剤投与開始前及び本剤投与中は以下の表のとおり患者の状態を十分に観察してください（P20～34「注意を要する副作用」の項参照）。

注意を要する事象	検査と注意事項
肝不全、肝機能障害	本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的[注]に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
間質性肺疾患	初期症状として、息切れ、咳嗽、発熱等があらわれることがあります。 初期症状の確認及び胸部CT検査等を実施し、患者の状態を十分に観察してください。
QT間隔延長	本剤投与前及び投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認してください。

注）例：投与開始から最初の2ヵ月は2週間に1回の頻度で、その後は月に1回の頻度で検査が望ましい（P48、54「臨床試験における安全性」の項の「試験の検査スケジュール」参照）。

- 本剤の臨床試験では、臨床検査（血液生化学検査、血液学検査、血液凝固検査）、バイタルサイン、身体検査、心電図検査を実施していました。「臨床試験における安全性」の項の「試験の検査スケジュール」（P48、54）をご参照ください。投与開始前の臨床検査基準値は以下の表のとおりです。

検査項目	国際共同第Ⅱ相試験 AB-106-G208試験 （TRUST-Ⅱ）	海外第Ⅱ相試験 AB-106-C203試験 （TRUST-Ⅰ）
AST及びALT	≦3.0×ULN（肝転移がある場合は≦5.0×ULN）	≦2.5×ULN（肝転移がある場合は≦5.0×ULN）
血清ビリルビン	≦1.5×ULN（ジルベール症候群患者又は肝機能異常が基礎疾患の悪性腫瘍に起因する場合は≦3.0×ULN）	≦1.5×ULN
好中球数	≧1,500/μL	≧1,500/μL
血小板数	≧100,000/μL	≧100,000/μL
ヘモグロビン	≧9.0g/dL	≧8.0g/dL
血清クレアチニン	≦1.5×ULN及び各施設の標準算出法[注]を用いて計算した推算CLcr≧45mL/min	≦2×ULN

注）Cockcroft-Gaultの式

併用薬との相互作用

- 本剤は主にCYP3Aによって代謝されます。また、CYP1A2に対して誘導作用を示し、CYP2D6、BCRP、MATE1及びMATE2-Kに対して阻害作用を示します。
- 治療開始前に併用薬を確認し、以下の表の薬剤等を併用する場合には十分に注意してください。

10. 相互作用（一部抜粋）
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 エリスロマイシン フルコナゾール等 グレープフルーツジュース [16.7.1、16.7.4参照]	本剤の副作用が増強され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、本剤の減量を考慮するとともに、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。	これらの薬剤等が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。
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、16.7.4参照]	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。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール ラベプラゾールナトリウム等 H_2受容体拮抗剤 ファモチジン シメチジン等 [16.7.3参照]	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ること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤との投与間隔を2時間以上あけて投与すること。	
CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン テオフィリン チザニジン等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP1A2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。
CYP2D6の基質となる薬剤 デキストロメトルファン イミプラミン アミトリプチリン等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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。	本剤がCYP2D6阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン イマチニブ等 [16.7.4参照]		本剤がBCRP阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン プロカインアミド シメチジン等 [16.7.4参照]		本剤がMATE1及びMATE2-K阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール メサドン等 [8.3、9.1.2、11.1.3参照]	QT間隔延長作用を増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがある。

投与時の注意事項

薬物相互作用

イトラコナゾール：強いCYP3A阻害剤（健康成人、外国人データ）[8)]

健康成人男性に強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgをQD反復投与し、本剤200mgを単回投与したとき、タレトレクチニブのC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値比（イトラコナゾール併用投与時/本剤単独投与時）（90%CI）は、それぞれ175.95%（162.05, 191.05）、328.17%（302.84, 355.62）及び328.44%（297.33, 362.80）でした。

本剤単独投与時又はイトラコナゾール併用投与時のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ

	投与群	最小二乗幾何平均値	イトラコナゾール併用投与時/本剤単独投与時	
			最小二乗幾何平均値比（%）	90%CI
C_{max} (ng/mL)	本剤単独投与（n=28）	54.82	175.95	162.05, 191.05
	イトラコナゾール併用投与（n=27）	96.46		
AUC_{last} (ng·h/mL)	本剤単独投与（n=28）	2,209.09	328.17	302.84, 355.62
	イトラコナゾール併用投与（n=27）	7,249.56		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	本剤単独投与（n=28）	2,399.41	328.44	297.33, 362.80
	イトラコナゾール併用投与（n=11*）	7,880.55		

*：$AUC_{extr\%}$>20%又はAdj_Rsq^2<0.8であった場合、AUC_{inf}は薬物相互作用の評価に含めなかった

QD：1日1回、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与直後から最終観測時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、AUC_{inf}：投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、$AUC_{extr\%}$：最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積のAUCに対する割合、Adj_Rsq^2：調整済みR二乗値

リファンピシン：強いCYP3A誘導剤（健康成人、外国人データ）[8)]

健康成人男性に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgをQD反復投与し、本剤200mgを単回投与したとき、タレトレクチニブのC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値比（リファンピシン併用投与時/本剤単独投与時）（90%CI）は、それぞれ58.07%（50.41, 66.90）、12.97%（11.83, 14.22）及び13.76%（12.54, 15.11）でした。

本剤単独投与時又はリファンピシン併用投与時のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ

	投与群	最小二乗幾何平均値	リファンピシン併用投与時/本剤単独投与時	
			最小二乗幾何平均値比（%）	90%CI
C_{max} (ng/mL)	本剤単独投与（n=28）	51.98	58.07	50.41, 66.90
	リファンピシン併用投与（n=27）	30.19		
AUC_{last} (ng·h/mL)	本剤単独投与（n=28）	2,129.71	12.97	11.83, 14.22
	リファンピシン併用投与（n=27）	276.19		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	本剤単独投与（n=28）	2,317.17	13.76	12.54, 15.11
	リファンピシン併用投与（n=20*）	318.96		

*：$AUC_{extr\%}$>20%又はAdj_Rsq^2<0.8であった場合、AUC_{inf}は薬物相互作用の評価に含めなかった

QD：1日1回、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与直後から最終観測時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、AUC_{inf}：投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、$AUC_{extr\%}$：最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積のAUCに対する割合、Adj_Rsq^2：調整済みR二乗値

オメプラゾール：プロトンポンプ阻害剤（健康成人、外国人データ）[9)]

健康成人男性にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mgをQD反復投与し、本剤400mgを単回投与したとき、タレトレクチニブのAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値比（オメプラゾール併用投与時/本剤単独投与時）（90%CI）は、それぞれ59.79%（53.35, 67.00）、59.11%（52.63, 66.40）及び34.72%（28.93, 41.67）でした。

本剤単独投与時又はオメプラゾール併用投与時のタレトレクチニブの薬物動態パラメータ

	投与群	最小二乗幾何平均値	オメプラゾール併用投与時/本剤単独投与時	
			最小二乗幾何平均値比（%）	90%CI
AUC_{inf} (ng·h/mL)	本剤単独投与（n=22）	5,992	59.79	53.35, 67.00
	オメプラゾール併用投与（n=22）	3,582		
AUC_{last} (ng·h/mL)	本剤単独投与（n=22）	5,684	59.11	52.63, 66.40
	オメプラゾール併用投与（n=22）	3,360		
C_{max} (ng/mL)	本剤単独投与（n=22）	160.1	34.72	28.93, 41.67
	オメプラゾール併用投与（n=22）	55.59		

QD：1日1回、AUC_{inf}：投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、AUC_{last}：投与直後から最終観測時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

投与時の注意事項

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション[10)]

(1)フルコナゾール、ベラパミル(中程度のCYP3A阻害剤)

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション*を行った結果、本剤600mg(QD、単回経口投与)を中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾール又はベラパミルと併用したときのタレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値比(フルコナゾール又はベラパミル併用投与時/本剤単独投与時)(90%CI)は、フルコナゾール併用下でそれぞれ1.24(1.23, 1.26)及び1.91(1.87, 1.95)、ベラパミル併用下でそれぞれ1.51(1.47, 1.54)及び2.64(2.50, 2.79)と推定されました。

本剤をフルコナゾールと併用したときのタレトレクチニブの薬物動態パラメータ(推定値)

	フルコナゾール併用投与時/本剤単独投与時	
	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	1.24	1.23, 1.26
AUC_{inf}	1.91	1.87, 1.95

本剤をベラパミルと併用したときのタレトレクチニブの薬物動態パラメータ(推定値)

	ベラパミル併用投与時/本剤単独投与時	
	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	1.51	1.47, 1.54
AUC_{inf}	2.64	2.50, 2.79

QD:1日1回、C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{inf}:投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積

(2)エファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション*を行った結果、本剤600mg(QD、単回経口投与)を中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツと併用したときのタレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値比(エファビレンツ併用投与時/本剤単独投与時)(90%CI)はそれぞれ0.60(0.58, 0.62)及び0.34(0.32, 0.36)と推定されました。

本剤をエファビレンツと併用したときのタレトレクチニブの薬物動態パラメータ(推定値)

	エファビレンツ併用投与時/本剤単独投与時	
	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	0.60	0.58, 0.62
AUC_{inf}	0.34	0.32, 0.36

QD:1日1回、C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{inf}:投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積

*:生理学的薬物速度論モデル解析には、Simcyp version 23が使用された。本剤の吸収モデルにはadvanced dissolution, absorption and metabolism(ADAM)モデルが、分布モデルにはfull PBPKモデルが選択された。なお、本剤の代謝におけるCYP3Aの寄与率は、*in vitro*試験の結果から70.6%と設定された。生理学的パラメータ並びにCYP3A阻害剤及び誘導剤に関するパラメータはSimcypの初期設定値が用いられた

(3)デキサメタゾン(弱いCYP3A誘導剤)

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション*を行った結果、本剤600mg(QD、単回経口投与)を弱いCYP3A誘導剤であるデキサメタゾンと併用したときのタレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値比(デキサメタゾン併用投与時/本剤単独投与時)(90%CI)はそれぞれ0.83(0.82, 0.84)及び0.64(0.63, 0.66)と推定されました。

本剤をデキサメタゾンと併用したときのタレトレクチニブの薬物動態パラメータ(推定値)

	デキサメタゾン併用投与時/本剤単独投与時	
	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	0.83	0.82, 0.84
AUC_{inf}	0.64	0.63, 0.66

QD:1日1回、C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{inf}:投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積

*:生理学的薬物速度論モデル解析には、Simcyp version 23が使用された。本剤の吸収モデルにはadvanced dissolution, absorption and metabolism(ADAM)モデルが、分布モデルにはfull PBPKモデルが選択された。なお、本剤の代謝におけるCYP3Aの寄与率は、*in vitro*試験の結果から70.6%と設定された。生理学的パラメータ並びにCYP3A阻害剤及び誘導剤に関するパラメータはSimcypの初期設定値が用いられた

(4)カフェイン(CYP1A2基質)

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション*を行った結果、本剤600mg(QD、反復経口投与)をCYP1A2基質であるカフェインと併用投与したときのカフェインのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値比(本剤併用投与時/カフェイン単独投与時)は、Ind_{max}値を*in vitro*試験の結果に基づき設定した場合及び保守的に設定した場合でそれぞれ以下のとおり推定されました。

CYP1A2に対する本剤のInd_{max}値を変化させた際の本剤併用投与時のカフェインの薬物動態パラメータ(推定値)

	本剤併用投与時/カフェイン単独投与時			
	*In vitro*試験の結果に基づくInd_{max}値を設定した場合[a]		Ind_{max}値を保守的に設定した場合[b]	
	幾何平均値比	90%CI	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	0.97	0.97, 0.97	0.74	0.72, 0.76
AUC_{inf}	0.86	0.84, 0.87	0.33	0.31, 0.35

a:Ind_{max}値:2.98
b:Ind_{max}値:29.8

*:生理学的薬物速度論モデル解析には、Simcyp version 23が使用された。本剤の吸収モデルにはadvanced dissolution, absorption and metabolism(ADAM)モデルが、分布モデルにはfull PBPKモデルが選択された。生理学的パラメータ及び基質に関するパラメータはSimcypの初期設定値が用いられた

QD:1日1回、C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{inf}:投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、Ind_{max}:最大誘導率

投与時の注意事項

(5)デキストロメトルファン(CYP2D6基質)、ロスバスタチン(BCRP基質)、メトホルミン(MATE1及びMATE2-K基質)

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション*を行った結果、本剤600mg(QD、反復経口投与)をCYP2D6基質であるデキストロメトルファン、BCRP基質であるロスバスタチン、又はMATE1及びMATE2-K基質であるメトホルミンと併用投与したときのデキストロメトルファン、ロスバスタチン及びメトホルミンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値比は、K_i値を*in vitro*試験の結果に基づき設定した場合及び保守的に設定した場合でそれぞれ以下のとおり推定されました。

CYP2D6に対する本剤のK_i値を変化させた際の本剤併用投与時のデキストロメトルファンの薬物動態パラメータ(推定値)

	本剤併用投与時/デキストロメトルファン単独投与時			
	*In vitro*試験の結果に基づくK_i値を設定した場合[a]		K_i値を保守的に設定した場合[b]	
	幾何平均値比	90%CI	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	1.12	1.11, 1.13	1.86	1.79, 1.94
AUC_{inf}	1.12	1.11, 1.13	2.01	1.92, 2.10

a:K_i値:0.52μmol/L
b:K_i値:0.052μmol/L

BCRPに対する本剤のK_i値を変化させた際の本剤併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータ(推定値)

	本剤併用投与時/ロスバスタチン単独投与時			
	*In vitro*試験の結果に基づくK_i値を設定した場合[c]		K_i値を保守的に設定した場合[d]	
	幾何平均値比	90%CI	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	1.08	1.08, 1.08	2.73	—
AUC_{inf}	1.05	1.05, 1.05	2.07	—

c:K_i値:4.34μmol/L
d:K_i値:0.14μmol/L

MATE1及びMATE2-Kに対する本剤のK_i値を変化させた際の本剤併用投与時のメトホルミンの薬物動態パラメータ(推定値)

	本剤併用投与時/メトホルミン単独投与時			
	*In vitro*試験の結果に基づくK_i値を設定した場合[e]		K_i値を保守的に設定した場合[f]	
	幾何平均値比	90%CI	幾何平均値比	90%CI
C_{max}	1.05	1.05, 1.05	1.44	—
AUC_{inf}	1.08	1.07, 1.09	1.84	—

e:K_i値:MATE1及びMATE2-Kでそれぞれ0.162及び0.154μmol/L
f:K_i値:MATE1及びMATE2-Kでそれぞれ0.0049及び0.0047μmol/L

*:生理学的薬物速度論モデル解析には、Simcyp version 23が使用された。本剤の吸収モデルにはadvanced dissolution, absorption and metabolism(ADAM)モデルが、分布モデルにはfull PBPKモデルが選択された。生理学的パラメータ及びロスバスタチン以外の基質に関するパラメータはSimcypの初期設定値が用いられ、ロスバスタチンに関するパラメータは公表論文(Costales C, et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(9):1018-1031(PMID: 34164937)に基づき設定された

QD:1日1回、C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{inf}:投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、K_i:阻害定数

ジゴキシン：P-gp基質（健康成人、外国人データ）[11)]

健康成人男性にジゴキシン0.25mgを本剤600mgと併用投与したとき、P-gp基質であるジゴキシンのC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値比（本剤併用投与時/ジゴキシン単独投与時）（90%CI）は、それぞれ118.33%（97.76, 143.21）、110.79%（94.11, 130.43）及び112.39%（103.70, 121.81）でした。

本剤併用投与時又はジゴキシン単独投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ

	投与群	調整済み最小二乗幾何平均値	本剤併用投与時/ジゴキシン単独投与時	
			最小二乗幾何平均値比（%）	90%CI
C_{max} (ng/mL)	本剤併用投与（n=13[*1]）	1.59	118.33	97.76, 143.21
	ジゴキシン単独投与（n=16）	1.34		
AUC_{last} (ng·h/mL)	本剤併用投与（n=13[*1]）	16.56	110.79	94.11, 130.43
	ジゴキシン単独投与（n=16）	14.94		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	本剤併用投与（n=8[*1,2]）	24.64	112.39	103.70, 121.81
	ジゴキシン単独投与（n=5[*2]）	21.93		

*1：タレトレクチニブとジゴキシンの併用中、ジゴキシン服用後30分以内に3例において嘔吐が認められた。ジゴキシンのt_{max}から2時間以内に認められたことから、ジゴキシンの吸収に影響した可能性が考えられたため、これら3例の薬物動態パラメータは薬物相互作用の評価に含めなかった

*2：$AUC_{extr\%}$>20%又はAdj_Rsq^2<0.8であった場合、AUC_{inf}は薬物相互作用の評価に含めなかった

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与直後から最終観測時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、AUC_{inf}：投与直後から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$AUC_{extr\%}$：最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積のAUCに対する割合、Adj_Rsq^2：調整済みR二乗値

投与時の注意事項

投与方法

用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはタレトレクチニブとして1日1回600mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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（一部抜粋）

7.1 食後に本剤を投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後2時間の服用は避けること。[16.2.1参照]

16. 薬物動態（一部抜粋）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人32例に本剤400mg[注)]を空腹時及び食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるタレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.47及び1.49であった[12)]（外国人データ）。

進行固形癌患者11例に本剤400mg[注)]を空腹時及び食後（低脂肪、低カロリー標準食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるタレトレクチニブのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.45及び1.23であった[12)]（外国人データ）。[7.1参照]

注）本剤の承認用法用量は600mgを1日1回経口投与である。

12）承認時評価資料：食事の影響



1日1回
3カプセル



7. 用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

7.2 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。

7.3 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	投与量
通常投与量	600mg1日1回
1段階減量	400mg1日1回
2段階減量	200mg1日1回
中止	200mg1日1回で忍容不能な場合、投与を中止する。

休薬・減量・中止の基準

副作用	Grade[注)]	処置
肝機能障害 [11.1.1参照]	Grade 3のAST増加又はALT増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・6週間以内に回復した場合は減量して投与を再開できる。 ・6週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
	Grade 4のAST増加又はALT増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・6週間以内に回復した場合は減量して投与を再開できる。 ・6週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 ・再発した場合は投与を中止する。
	AST又はALTが基準値上限の3倍以上、かつ、血清総ビリルビンが基準値上限の2倍以上	投与を中止する。
間質性肺疾患 [11.1.2参照]	Grade 1	ベースラインに回復するまで休薬する。 ・6週間以内に回復した場合は同じ用量で投与を再開できる。 ・6週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 ・再発した場合は投与を中止する。
	Grade 2～4	投与を中止する。
QT間隔延長 [11.1.3参照]	Grade 2	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・同じ用量で投与を再開できる。
	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・同じ用量又は減量して投与を再開できる。 ・Grade 3以上の再発が認められた場合は減量して投与を再開又は投与を中止する。
	Grade 4	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・患者の状態により、減量して投与を再開又は投与を中止する。 ・再発した場合は投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

「注意を要する副作用」の項の各副作用における「対処方法」（P23、29、34～36、38、39）をご参照ください。

注意を要する副作用

肝機能障害

- 肝不全(0.3%)、肝機能障害(13.4%)などがあらわれることがあります。
- 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 肝機能障害が認められた場合には、休薬・減量・中止の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。
- 【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ります。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ません。

電子添文より引用

症状及び基本的注意[13)]

- 自覚症状として、倦怠感、発熱、黄疸等の全身症状、食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛等の消化器症状、皮疹、瘙痒感等の皮膚症状などが認められることがあります。
- 症状があらわれずに肝機能検査値のみが異常を示すことがあるので、本剤投与中の肝機能検査では、AST、ALT、ALP及びGGT、重症化の指標となるビリルビン、アルブミンやプロトロンビン時間などの変動について十分に注意してください。
- 本剤の投与により肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与中は定期的(例:投与開始から最初の2ヵ月は2週間に1回、その後は月に1回)に、又は患者の状態に応じて肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- すみやかに適切な治療を行うため肝臓専門医と連携し、重症化の可能性がある場合は、肝臓専門医に紹介してください。

13)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成20年4月(令和元年9月改定)

発現状況

安全性解析対象集団（N=352）における肝機能障害関連事象（副作用）の発現状況を以下の表に示します。なお、重篤な副作用は12例（3.4%）で、内訳は肝機能異常8例（2.3%）、薬剤性肝障害、肝不全、肝損傷、ALT増加及びAST増加各1例（0.3%）であり、うち死亡に至った事象は、肝不全及び肝機能異常各1例（0.3%）でした。また、12例のうち2例が、potential Hy's Law基準[注)]に該当しましたが、いずれも本剤投与中止後に肝機能検査値は回復しました。

臨床試験5試験の統合解析における肝機能障害関連事象（副作用）の概要

項目	安全性解析対象集団（N=352） n（%）
全副作用	299（84.9）
Grade 3以上の副作用	59（16.8）
重篤な副作用	12（3.4）
休薬に至った副作用	40（11.4）
減量に至った副作用	43（12.2）
投与中止に至った副作用	3（0.9）
死亡に至った副作用	2（0.6）

臨床試験5試験の統合解析における肝機能障害関連事象（副作用）の発現状況（全Gradeの発現率2%以上）

事象名	安全性解析対象集団（N=352）	
	全Grade n（%）	Grade 3以上 n（%）
肝機能障害関連事象	299（84.9）	59（16.8）
AST増加	247（70.2）	22（6.3）
ALT増加	234（66.5）	31（8.8）
血中ビリルビン増加	61（17.3）	3（0.9）
肝機能異常	49（13.9）	15（4.3）
抱合ビリルビン増加	34（9.7）	3（0.9）
GGT増加	34（9.7）	4（1.1）
低アルブミン血症	16（4.5）	0
血中ALP増加	24（6.8）	2（0.6）
血中非抱合ビリルビン増加	11（3.1）	0

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

注）Hy's Law基準（薬剤性肝障害の重症化の可能性を評価する指標）[14)]
Hy's Lawは、FDAが重度な肝障害を引き起こす可能性のある薬剤を特定する際に引用する基準です。以下にHy's Lawケースの3つの要素を挙げます。
・基準値上限の3倍以上のALT増加又はAST増加が認められる。
・胆汁うっ滞の初期所見がない状態（ALPが基準値上限の2倍未満）で、基準値上限の2倍を超える総ビリルビン増加が認められる。
・ALT増加又はAST増加と、総ビリルビン増加の合併を説明できる他の要因（例えば、A、B又はC型ウイルス性肝炎、急性肝疾患、他の被疑薬など）が認められない。

14）Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. FDA CDER CBER. 2009.

注意を要する副作用

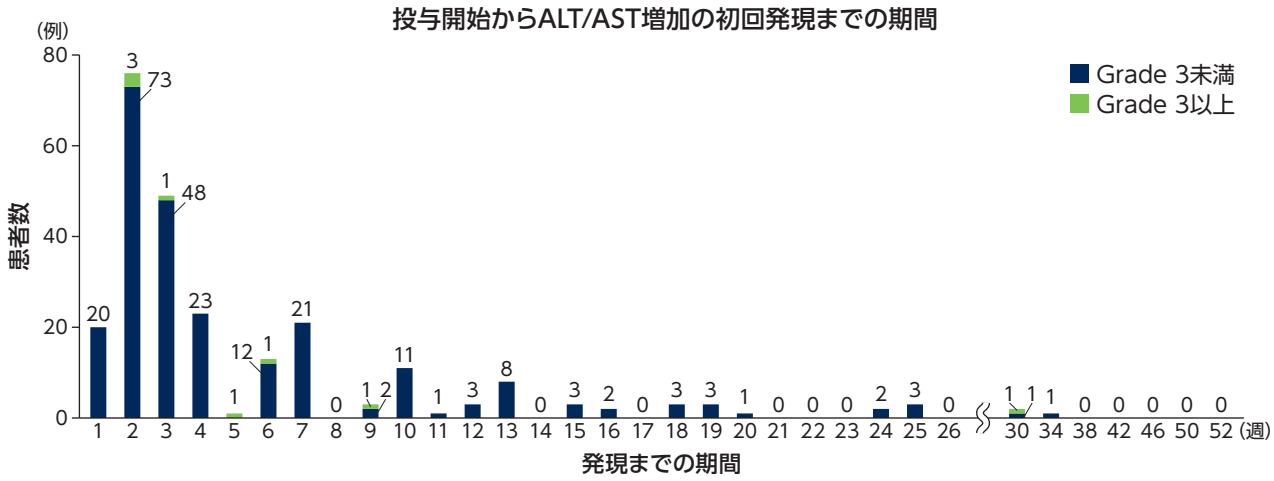
発現時期

安全性解析対象集団(N=352)における肝機能障害関連事象(副作用)の発現時期を以下の表と図で示します。

臨床試験5試験の統合解析における肝機能障害関連事象(副作用)の発現時期(N=352)

事象名	初回発現までの期間 中央値(範囲)	持続期間 中央値(範囲)
肝機能障害関連事象(n=299)	15.0(6～634)日	45.0(1～1,946)日
肝機能異常(n=297)	16.0(6～634)日	45.0(3～1,946)日
ALT/AST増加(n=260)	16.0(6～631)日	50.0(3～1,946)日

臨床試験5試験の統合解析におけるALT/AST増加(副作用)の発現時期

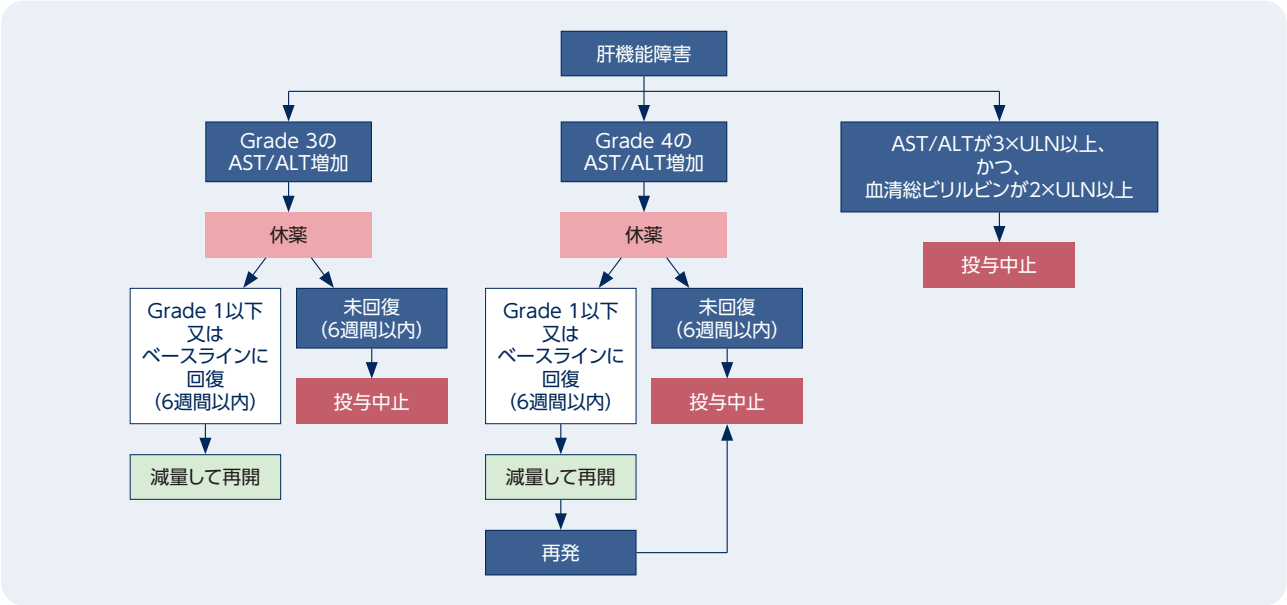


統合解析における副作用の初回発現時期 (中央値)

対処方法

- 肝機能障害発現時は、以下のフローを参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください(P19参照)。
- Grade 3又は4のAST又はALT増加が認められた場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで、本剤を休薬してください。
- Grade 3又は4のAST又はALT増加が6週間以内にGrade 1以下又はベースラインに回復しない場合、本剤の投与を中止してください。
- AST又はALTが基準範囲上限の3倍以上で、かつ血清総ビリルビンが基準範囲上限の2倍以上となった場合、本剤の投与を中止してください。

肝機能障害発現時の休薬・減量・中止のフロー



GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

【参考】臨床試験における休薬・減量・中止の基準

Grade 3未満の場合について、C203試験では以下のとおり設定していました。

有害事象	Grade	処置
AST及び/又はALTが増加し、総ビリルビンが2×ULN未満(胆汁のうっ滞又は溶血なし)	Grade 1	同じ用量で投与継続する。
	Grade 2	同じ用量で投与継続する。 症状出現時又は7日以内にAST/ALT及び総ビリルビンの再検査を行う。
AST及び/又はALTが増加し、総ビリルビンが2×ULN以上	Grade 1	同じ用量で投与継続する。 48時間以内にALT及び総ビリルビンの再検査を行う。

GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

注意を要する副作用

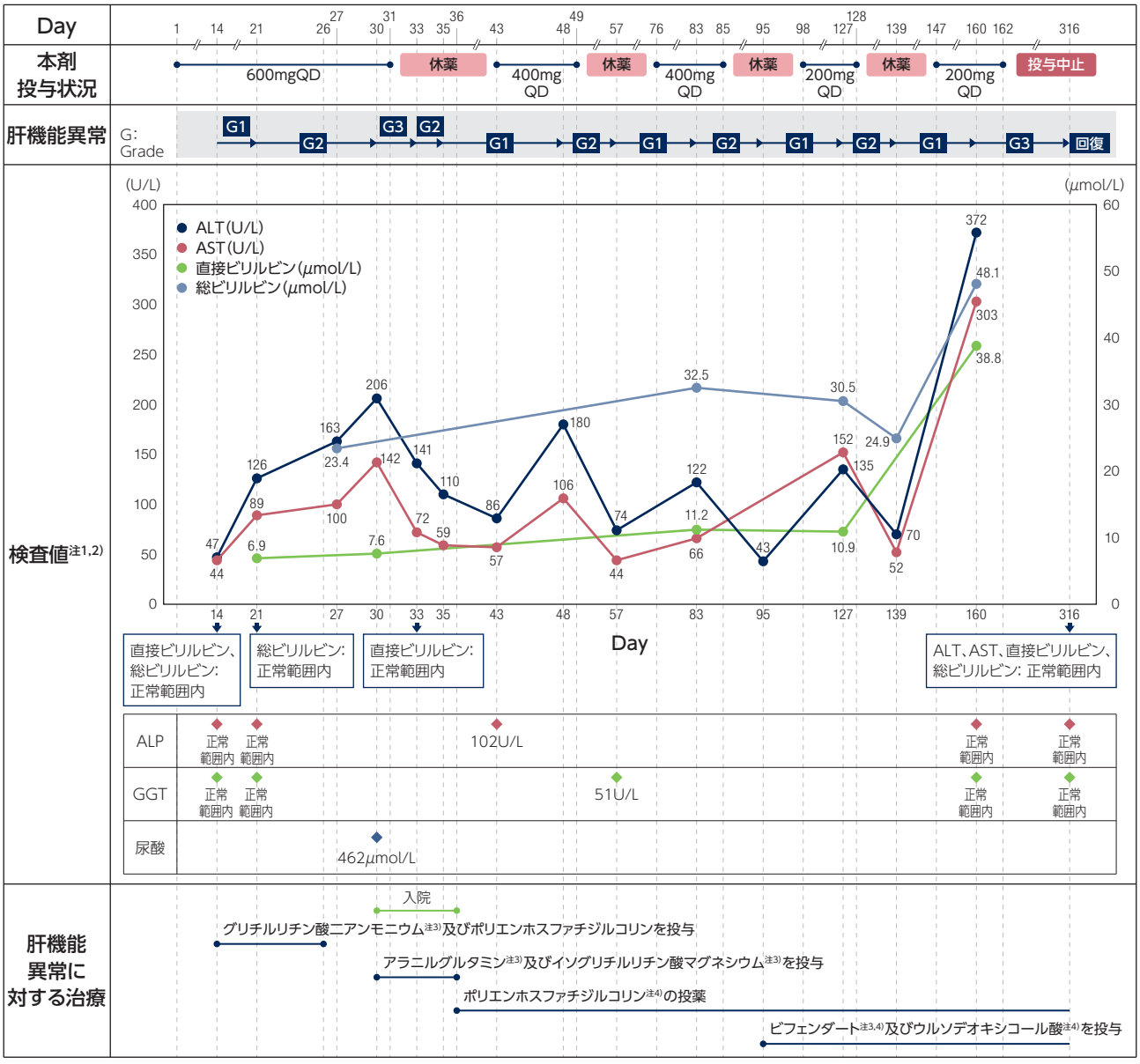
症例経過

副作用名：肝機能異常（Grade 3）

患者背景

人種・性別・年齢	アジア人・女性・30歳代	**使用理由（原疾患）**	ステージⅣaの右肺腺癌（両肺に転移性病変）
合併症	なし	**既往歴**	肝機能異常
前治療歴	なし	**併用薬**	セチリジン塩酸塩（有害事象発現まで）
1日投与量〔投与期間〕	600mgQD〔30日間〕、400mgQD〔6日間及び9日間〕、200mgQD〔30日間及び15日間〕		
副作用〔転帰〕	肝機能異常（Hy's law該当症例）〔回復〕		

症例経過



注1）プロットは検査日で、プロット及び正常範囲内のDay以外は検査値なし　　注2）μmol/LはSI単位
注3）本邦未承認　　注4）投与終了日は不明
有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

<参考>肝機能障害関連事象のGrade別判定基準(NCI-CTCAE ver.5.0日本語訳JCOG版)[15)]

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝不全	—	—	羽ばたき振戦; 軽度の脳症; 薬物性肝障害; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 中等度から高度の脳症; 昏睡	死亡
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0 ×ベースライン	—
アルカリホスファターゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-2.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 2.0-2.5 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >2.5-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >2.5-5.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0 ×ベースライン	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0 ×ベースライン	—
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-1.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.0-1.5 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >1.5-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.5-3.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-10.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >10.0 ×ベースライン	—
GGT増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-2.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 2.0–2.5 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >2.5-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >2.5-5.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0 ×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0 ×ベースライン	—
低アルブミン血症	<LLN-3g/dL; <LLN-30g/L	<3-2g/dL; <30-20g/L	<2g/dL; <20g/L	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

15)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用
https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/(2026年6月18日アクセス:最新の資料を参照してください)

注意を要する副作用

間質性肺疾患

1. 警告(一部抜粋)

1.2 本剤の投与により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。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

- 間質性肺疾患(1.8%)があらわれることがあります。
- 間質性肺疾患が認められた場合には、休薬・減量・中止の基準を参考に、本剤を休薬又は中止してください。
- 【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ります。

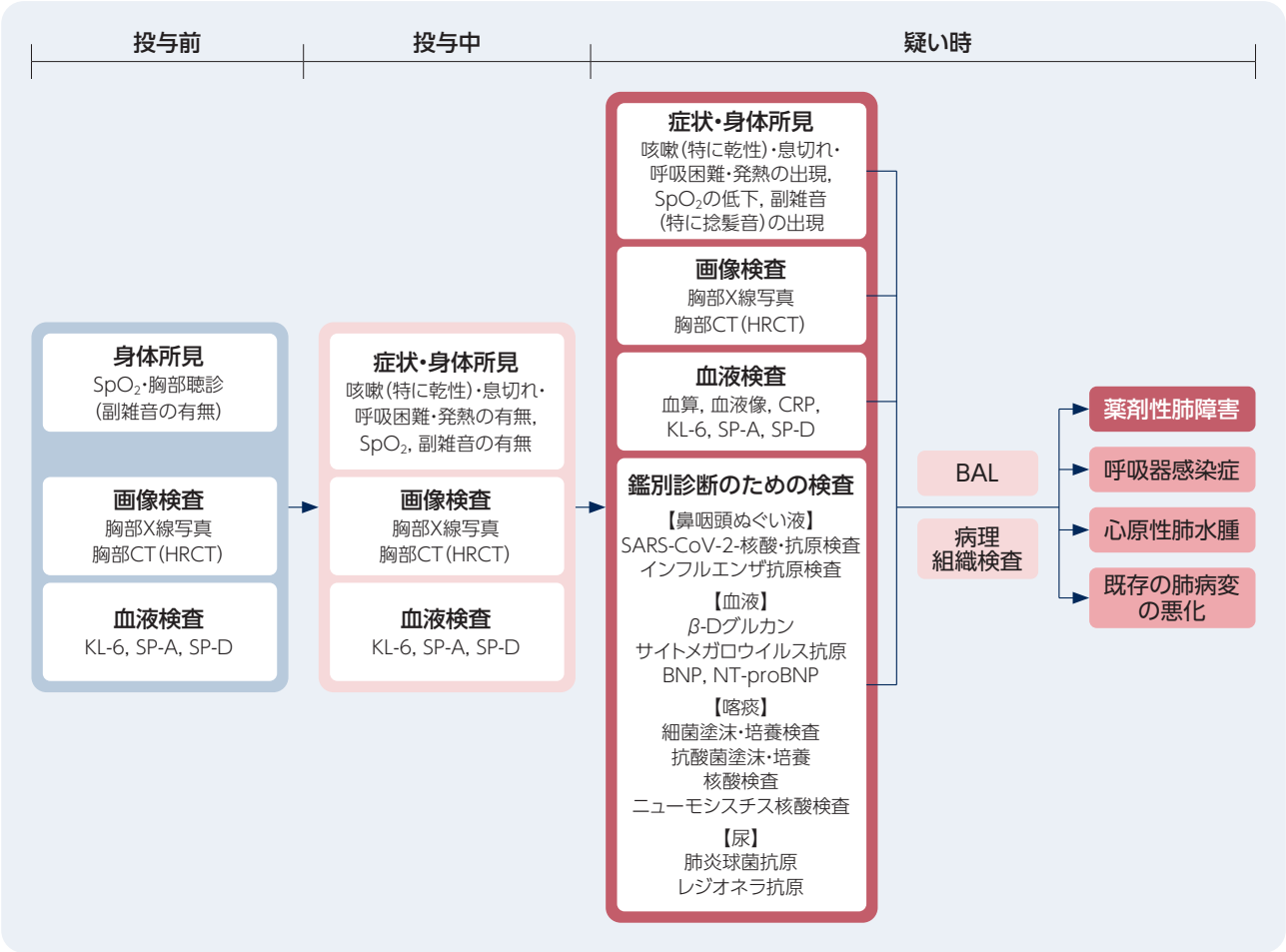
電子添文より引用

症状及び基本的注意[16,17)]

- 自覚症状として、咳(特に乾性咳嗽)、息切れ・呼吸困難、発熱などがみられます。また、発疹を伴うこともあります。
- 既存の間質性病変の存在がリスク因子であることから、本剤投与前に間質性肺疾患の既往の有無を確認してください。なお、年齢60歳以上、既存の肺病変(特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在なども薬剤性肺障害のリスク因子であることから、十分に注意してください。
- 間質性肺炎を含む薬剤性肺障害は、本剤投与中だけでなく投与終了後にも発生することがあるので、新たに上記のような呼吸器障害が認められた場合は、薬剤性肺障害を考慮して診断のための検査を実施し、感染症や既存の肺疾患との鑑別を行ってください。

16)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症) 平成18年11月(令和8年2月改定)
17)日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会編 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版 2025

薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ[17)]



17) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会編 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版 2025

注意を要する副作用

発現状況

安全性解析対象集団(N=352)における間質性肺疾患関連事象(副作用)の発現状況を以下の表に示します。なお、重篤な副作用は間質性肺疾患4例(1.1%)でした。

臨床試験5試験の統合解析における間質性肺疾患関連事象(副作用)の概要

項目	安全性解析対象集団(N=352) n(%)
全副作用	6(1.7)
Grade 3以上の副作用	3(0.9)
重篤な副作用	4(1.1)
休薬に至った副作用	2(0.6)
減量に至った副作用	2(0.6)
投与中止に至った副作用	2(0.6)
死亡に至った副作用	0

臨床試験5試験の統合解析における間質性肺疾患関連事象(副作用)の発現状況

事象名	安全性解析対象集団(N=352)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
間質性肺疾患関連事象	6(1.7)	3(0.9)
間質性肺疾患	4(1.1)	3(0.9)
肺臓炎	2(0.6)	0

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

発現時期

安全性解析対象集団(N=352)における間質性肺疾患関連事象(副作用)の発現時期を以下の表に示します。

臨床試験5試験の統合解析における間質性肺疾患関連事象(副作用)の発現時期(N=352)

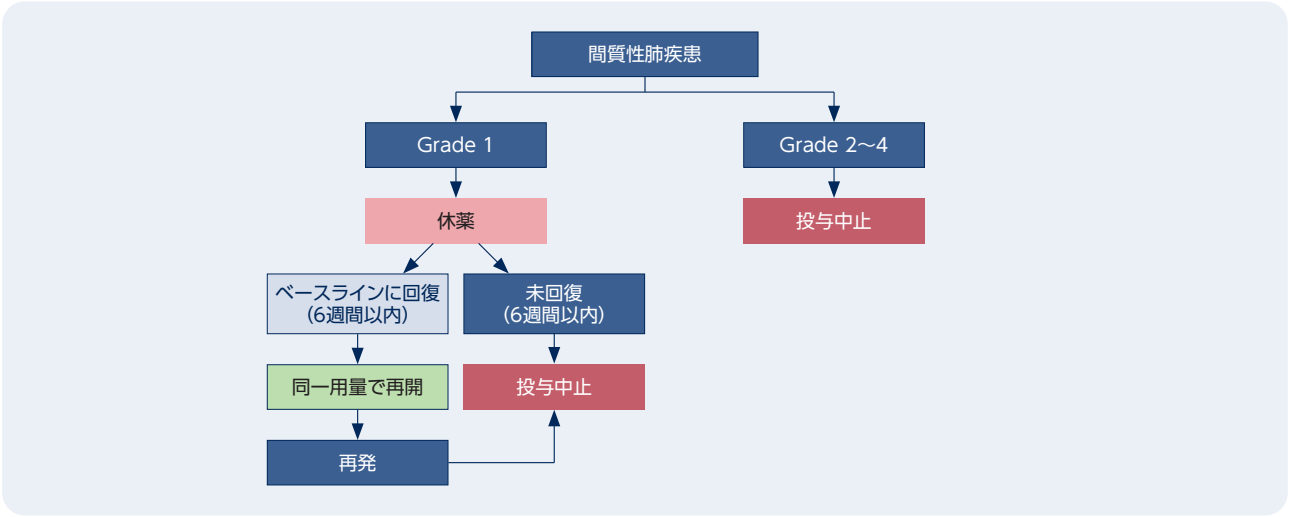
事象名	初回発現までの期間 中央値(範囲)	持続期間 中央値(範囲)
間質性肺疾患関連事象(n=6)	151.5(12～360)日	41.5(8～150)日
間質性肺疾患(n=4)	151.5(12～232)日	41.5(31～150)日
肺臓炎(n=2)	233.5(107～360)日	33.5(8～59)日

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングした。

対処方法

- 間質性肺疾患発現時は、以下のフローを参考に、本剤を休薬又は中止してください（P19参照）。
- Grade 1の間質性肺疾患が認められた場合、ベースラインに回復するまで本剤を休薬してください。
- Grade 1の間質性肺疾患が6週間以内にベースラインに回復しない場合や、Grade 2～4の間質性肺疾患が認められた場合、本剤の投与を中止してください。

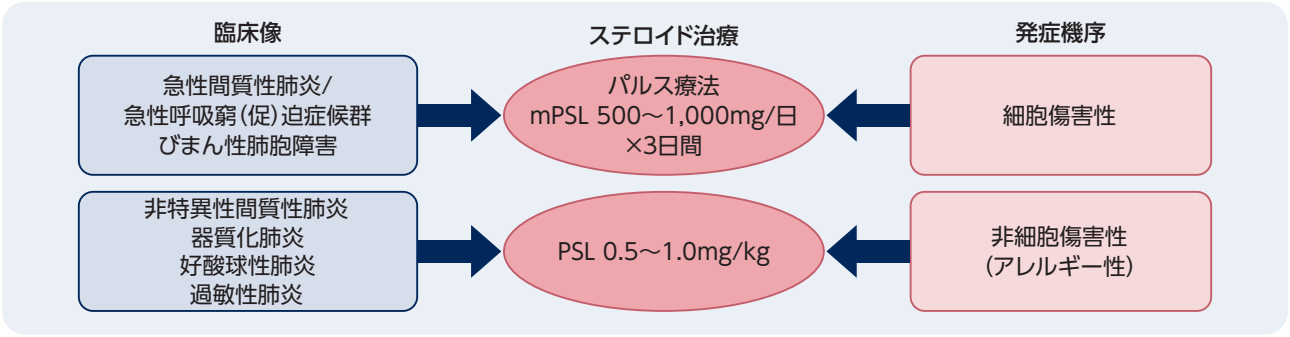
間質性肺疾患発現時の休薬・中止のフロー



GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

- 間質性肺疾患の対処として、被疑薬（本剤等）の中止、副腎皮質ステロイドの投与、呼吸の管理を行ってください。また、肺障害の臨床像、発症機序、呼吸不全の重症度[注]に応じて、ステロイドパルス療法又はステロイド維持療法などを検討してください[17]。

臨床像からみた薬剤性肺障害の治療の実際[17]



注）薬剤性肺障害重症度分類案[17]

重症度	PaO_2	治療*
軽　症	≧80Torr	被疑薬中止
中等症	60Torr≦PaO_2<80Torr	ステロイド治療：PSL換算で0.5～1.0mg/kgで開始
重　症	<60Torr（PaO_2/FiO_2<300）	ステロイドパルス療法+ステロイド維持療法 治療抵抗例には免疫抑制薬やPMX
胸部HRCT画像でびまん性肺胞傷害を疑う場合	—	ステロイドパルス療法+ステロイド維持療法 治療抵抗例には免疫抑制薬やPMX

*治療の対応は概略を示したもので、被疑薬中止やステロイド治療で速やかに反応する際には速やかに治療も軽減する。

17）日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会編 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版 2025

注意を要する副作用

間質性肺疾患（副作用）が発現した症例ラインリスト

患者背景、本剤投与状況

症例番号[注1)]	年齢 性別 人種	前治療歴	重篤/非重篤	Grade[注2)]	初回投与から副作用発現までの期間（日）[注3)]	副作用発現から転帰までの期間（日）	発現時の本剤の処置	ILD治療薬/処置	転帰	総投与期間[注5)]
1	42歳 男性 アジア人	CRZ PEM+CBDCA PEM+Bev	重篤	初回発現時 3 最悪時 4	初回発現まで 176 Grade最悪値まで 180	32	投与中止	ステロイド薬投与：あり 抗生物質投与：あり 処置：集中治療室にて人工呼吸器の装着	未回復	25週
2	35歳 男性 アジア人	CRZ	重篤	3	127	51	休薬	ステロイド薬投与：あり 処置：酸素療法[注4)]	回復	21週
3	53歳 女性 アジア人		非重篤	1	360	59	継続		回復	77週
4	38歳 男性 アジア人	肺生検（診断のため） CRZ IMRT RT PEM+CBDCA レポトレクチニブ LOR+DTX	重篤	3	12	31	減量	ステロイド薬投与：あり 抗生物質投与：あり 処置：気管内挿管、人工呼吸器の装着、酸素療法	未回復	4週
5	29歳 女性 白人		非重篤	1	107	8	休薬		回復	25週
6	52歳 女性 アジア人	なし	重篤	2	232	150	減量	ステロイド薬投与：あり	未回復	54週
7[注6)]	51歳 男性 アジア人	CBDCA+PEM+Bev AVE	重篤	5	40	68	投与中止	ステロイド薬投与：あり 処置：胸腔穿刺、胸水の吸引、胸腔チューブの挿入、胸膜癒着術（低張性シスプラチン治療）	死亡	5週

斜線箇所は臨床情報が未入手。

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

注1）症例1はILD及びGrade 3の細菌性肺炎（その他の有害事象）、症例2はILD及びGrade 3のCOVID-19肺炎（その他の有害事象）、症例4、6、7はILD、症例3、5は肺臓炎と診断された

注2）症例1は副作用初回発現時のGrade（上段）及び最悪時のGrade（下段）を示した。症例2～7は初回発現時及び最悪時のGradeが同じであった

注3）症例1は初回投与から副作用初回発現までの期間（上段）及びGrade最悪値までの期間（下段）を示した。症例2～7は初回発現時及び最悪時のGradeが同じであった

注4）ILD、COVID-19肺炎及び酸素欠乏症に対する治療

注5）小数点以下切り捨て

注6）症例7は初回投与用量は400mg

AVE：アベルマブ、Bev：ベバシズマブ、CBDCA：カルボプラチン、CRZ：クリゾチニブ、DTX：ドセタキセル、ILD：間質性肺疾患、IMRT：強度変調放射線治療、LOR：ロルラチニブ、PEM：ペメトレキセド、RT：放射線治療

<参考>間質性肺疾患関連事象のGrade別判定基準（NCI-CTCAE ver.5.0日本語訳JCOG版）[15)]

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	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	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	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；酸素投与を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開や気管内挿管）	死亡
肺線維症	画像所見上の線維化が総肺容量の<25%で低酸素症を伴う	肺高血圧症；画像所見上の線維化が25-50%で低酸素症を伴う	高度の低酸素症；右心不全；画像所見上の線維化が>50-75%	生命を脅かす（例：循環動態/肺合併症）；気管内挿管と人工呼吸を要する；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	死亡

15）有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用
https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/（2026年6月18日アクセス:最新の資料を参照してください）

QT間隔延長

- QT間隔延長(19.1%)があらわれることがあります。
- QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に確認してください。また、必要に応じて、電解質を補正してください。
- QT間隔延長が認められた場合には、休薬・減量・中止の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください。
- 【QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者】
  QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがあります。

電子添文より引用

基本的注意[18)]

- 次の患者は、QT間隔延長が起こるおそれがあるため、本剤投与開始前と本剤投与中に定期的に心電図や電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を実施するなど、十分に注意してください。
  - ・QT間隔延長の既往歴のある患者
  - ・徐脈を有する患者
  - ・心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患を有する患者
  - ・低カリウム血症や低マグネシウム血症などの血清電解質異常を有する患者

18)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 心室頻拍 平成21年5月(令和3年4月改定)

注意を要する副作用

発現状況

安全性解析対象集団(N=352)におけるQT間隔延長関連事象(副作用)の発現状況を以下の表に示します。なお、重篤な副作用及び死亡に至った副作用は認められませんでした。

臨床試験5試験の統合解析におけるQT間隔延長関連事象(副作用)の概要

項目	安全性解析対象集団(N=352) n(%)
全副作用	65(18.5)
Grade 3以上の副作用	13(3.7)
重篤な副作用	0
休薬に至った副作用	10 (2.8)
減量に至った副作用	10 (2.8)
投与中止に至った副作用	0
死亡に至った副作用	0

臨床試験5試験の統合解析におけるQT間隔延長関連事象(副作用)の発現状況

事象名	安全性解析対象集団(N=352)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
QT間隔延長関連事象	65(18.5)	13(3.7)
心電図QT延長	63(17.9)	12(3.4)
失神	1(0.3)	1(0.3)
心室性頻脈	1(0.3)	0

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

発現時期

安全性解析対象集団(N=352)におけるQT間隔延長関連事象(副作用)の発現時期を以下の表に示します。

臨床試験5試験の統合解析におけるQT間隔延長関連事象(副作用)の発現時期(N=352)

事象名	初回発現までの期間 中央値(範囲)	持続期間 中央値(範囲)
QT間隔延長関連事象(n=65)	22.0(1～1,177)日	42.0(1～747)日
心電図QT延長(n=63)	22.0(1～1,177)日	42.5(1～747)日
失神(n=1)	1.0日	1.0日
心室性頻脈(n=1)	46.0日	22.0日

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングした。

QTcF間隔の推移

ECGデータの解析（全用量群、N=412）では、QTcF間隔のベースラインからの最大変化量が60ms超であった患者は46例（11.2%）、投与中にQTcF間隔が500msを超えた患者は9例（2.2%）でした。

臨床試験5試験の統合解析におけるQTcF間隔のベースラインからの最大変化量（全用量群）

ベースライン値	初回投与からの最大変化量[注)]				全例 n（%）
	30ms以下 n（%）	30ms超 60ms以下 n（%）	60ms超 n（%）	不明 n（%）	
450ms以下	197（47.8）	158（38.3）	45（10.9）	1（0.2）	401（97.3）
450ms超480ms以下	8（1.9）	0	1（0.2）	0	9（2.2）
480ms超500ms以下	1（0.2）	0	0	0	1（0.2）
500ms超	1（0.2）	0	0	0	1（0.2）
不明	0	0	0	0	0
全例	207（50.2）	158（38.3）	46（11.2）	1（0.2）	412（100）

注）初回投与後から最終投与後30日までの最大変化量

臨床試験5試験の統合解析におけるQTcF間隔の最大値（全用量群）

ベースライン値	投与中の最大値[注)]					全例 n（%）
	450ms以下 n（%）	450ms超 480ms以下 n（%）	480ms超 500ms以下 n（%）	500ms超 n（%）	不明 n（%）	
450ms以下	284（68.9）	91（22.1）	17（4.1）	8（1.9）	1（0.2）	401（97.3）
450ms超480ms以下	0	4（1.0）	4（1.0）	1（0.2）	0	9（2.2）
480ms超500ms以下	0	0	1（0.2）	0	0	1（0.2）
500ms超	0	0	1（0.2）	0	0	1（0.2）
不明	0	0	0	0	0	0
全例	284（68.9）	95（23.1）	23（5.6）	9（2.2）	1（0.2）	412（100）

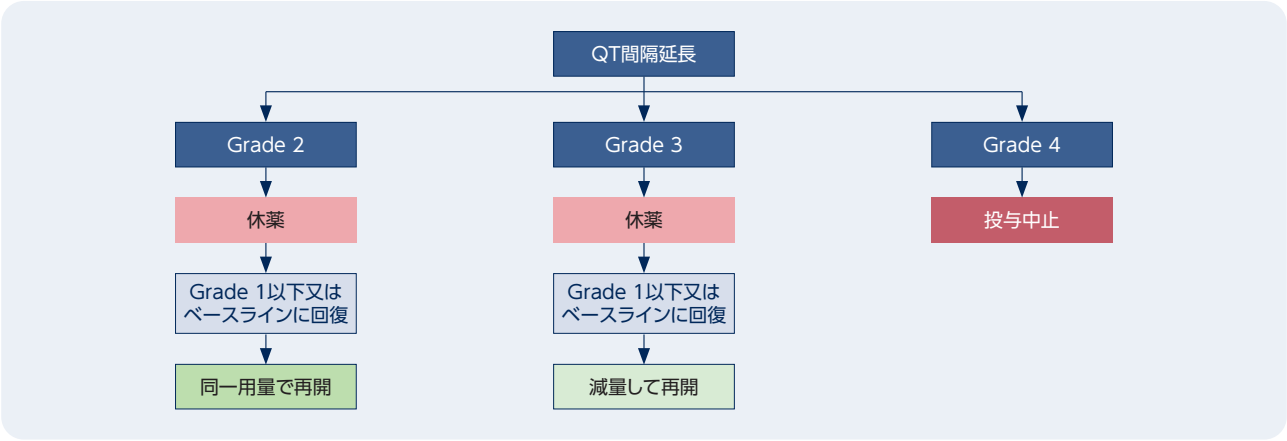
注）初回投与後から最終投与後30日までに得られた最大値

注意を要する副作用

対処方法

- QT間隔延長発現時は、以下のフローを参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください(P19参照)。
- Grade 2又は3のQT間隔延長が認められた場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで、本剤を休薬してください。
- Grade 4のQT間隔延長が認められた場合、本剤の投与を中止してください。
- 必要に応じて、電解質補正を行うなど適切な処置を行ってください。また、循環器科専門医にご相談ください。

QT間隔延長発現時の休薬・減量・中止のフロー



GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

【参考】臨床試験における休薬・減量・中止の基準

Grade 1の場合、C203試験では、「同一用量で投与継続」としていました。

<参考>QT間隔延長関連事象のGrade別判定基準(NCI-CTCAE ver.5.0日本語訳JCOG版)[15)]

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心電図QT補正間隔延長	平均QTc 450-480ms	平均QTc 481-500ms	平均QTc≧501ms; ベースラインから>60 msの変化	Torsade de pointes; 多型性心室頻拍; 重篤な不整脈の徴候/症状	—
失神	—	—	失神; 起立性の卒倒	—	—
心室性頻脈	—	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、緊急処置を要する	生命を脅かす;循環動態の悪化	死亡

15)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用
https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/(2026年6月18日アクセス:最新の資料を参照してください)

中枢神経障害

中枢神経障害はROS1 TKIにおいて既知のリスクであるものの、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の情報では、本剤との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害の発現は限定的でした。

発現状況及び発現時期

安全性解析対象集団(N=352)において、中枢神経系障害(平衡障害、運動障害等)関連事象[注)](副作用)は108例(30.7%)に認められ、主な事象は浮動性めまい55例(15.6%)でした。浮動性めまい(n=55)の初回発現時期の中央値(範囲)は19.0(1～583)日でした。Grade 3以上の副作用は3例(0.9%)に認められました。重篤な副作用は3例(0.9%)に認められ、内訳は浮動性めまい2件(0.6%)、頭痛及び脱髄が各1件(0.3%)でした。
なお、海外の製造販売後において、振戦及び失神を発現した重篤な症例が1例認められました(2025年4月28日時点)。

注)中枢神経系障害(平衡障害、運動障害等)関連事象
MedDRAの神経系障害(SOC)に含まれる事象のうち、末梢性ニューロパチー(SMQ)に含まれる事象を除いて集計した。
有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止を検討してください(P39対処方法参照)。

注意を要する副作用

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

発現状況

- 安全性解析対象集団(N=352)において、重篤な副作用として皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(Grade 3)が1例(0.3%)認められましたが、本剤の投与中止及び適切な治療により軽快しました。

GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

症状及び基本的注意[19)]

- 早期に認められる症状は以下のとおりです。以下症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には、早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介してください。
  - ・発熱(38℃以上)
  - ・眼の充血、眼脂(眼分泌物)
  - ・まぶたの腫れ、目が開けづらい
  - ・口唇や陰部のびらん
  - ・咽頭痛
  - ・紅斑
- 原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いですが、数日以内に発症する場合や、1ヵ月以上経過してから発症する場合もあります。なお、眼病変は、皮膚又は他の部位の粘膜病変とほぼ同時に、あるいは皮膚病変より半日ないし1日程度先行して認められ、両眼性の急性結膜炎を生じます。
- 医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には、注意して本剤を使用してください。また、肝・腎機能障害のある患者では、症状が遷延化・重症化しやすいため、注意してください。

19)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) 平成18年11月(平成29年6月改定)

対処方法[19)]

- 本剤を中止してください。また、皮疹部及び口唇・外陰部粘膜の局所処置、厳重な眼科的管理、補液・栄養管理及び感染防止を行ってください。
- ステロイド全身投与が基本ですが、症状に応じてその他の治療法を併用してください。

19)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) 平成18年11月(平成29年6月改定)

症例経過

副作用名：スティーヴンス・ジョンソン症候群[Stevens-Johnson症候群(以下SJS)](Grade 3)

患者背景

人種・性別・年齢	日本人・女性・40歳代	**使用理由(原疾患)**	ステージⅣbのNSCLC(リンパ節及び骨に転移性病変)
合併症		ドライアイ、上気道感染	
既往歴		うつ病、クリゾチニブによる薬疹	
前治療歴		1 クリゾチニブ 2 エヌトレクチニブ 3 クリゾチニブ 4 ペムブロリズマブ+ペメトレキセド+カルボプラチン 5 ペメトレキセド+ベバシズマブ+カルボプラチン	
1日投与量〔投与期間〕		600mgQD〔9日間〕	
副作用〔転帰〕		スティーヴンス・ジョンソン症候群〔軽快〕	

症例経過

Day		経過	処置
Day1	投与開始日	本剤600mgQDの投与開始。	
Day9	投与9日目(休薬日)	斑状丘疹状皮疹(Grade 1)が発現。	ビラスチンによる初期治療を実施。
Day10	休薬1日後	斑状丘疹状皮疹(Grade 3)に悪化。 斑状丘疹状皮疹のため、本剤休薬(Day9が本剤最終投与日)。	パラセタモール、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル、ジフルプレドナートを投与。また、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム125mgを1回静注。
Day11	休薬2日後	SJS(Grade 3)及び結膜炎(Grade 2)が発現。口腔粘膜炎及び発熱(体温の報告はなし)が認められた。	プレドニゾロン30mgをBID経口投与(Day14まで)。ヒアルロン酸ナトリウムを投与(結膜炎)。
Day14	休薬5日後	眼(眼球結膜炎及び眼瞼結膜炎を含む)及び皮膚(顔面と頭皮の皮膚の痛みを伴う裂傷を含む)の問題により入院。 皮膚検査において全身の紅斑(水疱なし)、頭皮のかゆみ、顔面浮腫、口唇・口角のびらん、眼瞼結膜充血、性器周辺のかゆみを確認(角膜水疱や眼瞼潰瘍はなし)。体幹及び四肢に斑状丘疹状皮疹を確認。 高用量のプレドニゾロン投与後も改善を認めず、一連の事象についてSJSと診断。	酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、ジプロラゾンジアセテート、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、白色ソフトパラフィン、ヘパリン類似物質を追加投与、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mgをQD静注(Day16まで)(SJS)。
Day16	休薬7日後(投与中止を決定)	SJSの症状が改善したため、皮膚生検の実施を不要と判断。SARS-CoV-2抗原検査は陰性。 斑状丘疹状皮疹(Grade 2)に改善。 本剤投与中止を決定。	フェキソフェナジン塩酸塩を投与。
Day17			プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mgをQD静注(Day18まで)。
Day18		皮膚科医の検査で口腔内びらんと紅斑の改善及び、皮膚の剥離を確認。	
Day21		退院。	
Day25			プレドニゾロンを30mgBIDまで漸減し、経口で継続投与。

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

注意を要する副作用

光線過敏症

発現状況

- 安全性解析対象集団(N=352)において、光線過敏症(Grade 1又はGrade 2の光線過敏症反応)が6例(1.7%)認められました。
- 本剤は、マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験において、光毒性を有する可能性が示唆されています。

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

対処方法

- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止を検討してください(P39対処方法参照)。なお、本剤投与中は日光や紫外線への曝露を最小限に抑えるよう患者に指導してください。

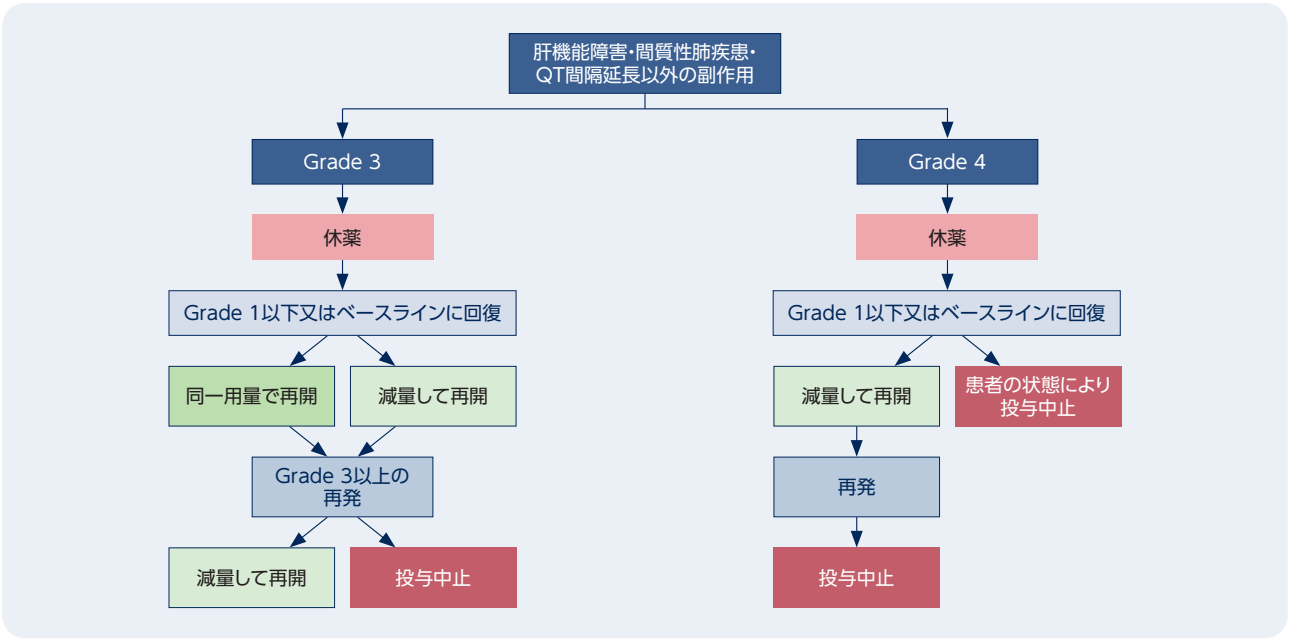
【参考】臨床試験における予防措置

G208試験及びC203試験では、患者は日光への長時間の曝露を避け、本剤服用中及び治験薬中止後少なくとも5日間は、広域スペクトルの日焼け止めや防護服の使用などの適切な日焼け対策をするように説明されていました。

肝機能障害・間質性肺疾患・QT間隔延長以外の副作用発現時の対処方法

- 副作用の発現時は、以下のフローを参考に、本剤を休薬、減量又は中止してください(P19参照)。
- Grade 3又は4の副作用が認められた場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで、本剤を休薬してください。
- Grade 3の副作用から回復後にGrade 3以上の副作用の再発が認められた場合は、減量又は投与を中止してください。
- Grade 4の副作用から回復後、患者の状態により、減量又は投与を中止してください。再発が認められた場合は本剤の投与を中止してください。

肝機能障害・間質性肺疾患・QT間隔延長以外の副作用発現時の休薬・減量・中止のフロー



GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

【参考】臨床試験における休薬・減量・中止の基準

Grade 1又は2の場合、C203試験では、「同一用量で投与継続」としていました。

注意を要する副作用

<参考>各副作用のGrade別判定基準(NCI-CTCAE ver.5.0日本語訳JCOG版)[15)]

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
神経系障害					
浮動性めまい	軽度の浮遊感または身体が動く感覚	中等度の浮遊感または身体が動く感覚; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の浮遊感または身体が動く感覚; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
頭痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
皮膚及び皮下組織障害					
光線過敏症	疼痛を伴わない紅斑が体表面積の<10%を占める	体表面積の10-30%を占める圧痛を伴う紅斑	体表面積の>30%を占める落屑を伴う紅斑; 光線過敏症; 経口副腎皮質ステロイドを要する; 疼痛コントロールを要する(例: 麻薬性薬剤, NSAIDs)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑, 紫斑, 表皮剥離, 粘膜剥離)	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑, 紫斑, 表皮剥離, 粘膜剥離)	死亡

注)有害事象の分類名は電子添文に基づく。

15)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用
https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/(2026年6月18日アクセス:最新の資料を参照してください)

副作用一覧表

安全性解析対象集団(N=352)における副作用発現状況は以下のとおりでした。

臨床試験5試験の統合解析における副作用一覧(全Gradeの発現率1%以上)

	全Grade		Grade 3以上	
	発現例数(n)	発現率(%)	発現例数(n)	発現率(%)
1例以上認められた副作用	349	99.1	116	33.0
臨床検査	309	87.8	75	21.3
AST増加	247	70.2	22	6.3
ALT増加	234	66.5	31	8.8
心電図QT延長	63	17.9	12	3.4
血中ビリルビン増加	61	17.3	3	0.9
好中球数減少	58	16.5	16	4.5
白血球数減少	57	16.2	6	1.7
血中クレアチニン増加	55	15.6	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	50	14.2	4	1.1
抱合ビリルビン増加	34	9.7	3	0.9
GGT増加	34	9.7	4	1.1
体重減少	32	9.1	0	0
血中ALP増加	24	6.8	2	0.6
血中乳酸脱水素酵素増加	21	6.0	0	0
リンパ球数減少	16	4.5	1	0.3
血中コレステロール増加	15	4.3	0	0
体重増加	13	3.7	1	0.3
血中非抱合ビリルビン増加	11	3.1	0	0
尿中蛋白陽性	11	3.1	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	10	2.8	0	0
血小板数減少	9	2.6	2	0.6
血小板数増加	9	2.6	0	0
血中尿素増加	8	2.3	1	0.3
尿中白血球陽性	7	2.0	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	6	1.7	0	0
白血球数増加	6	1.7	0	0
血中ブドウ糖増加	5	1.4	0	0
フィブリンDダイマー増加	5	1.4	1	0.3
好中球数増加	5	1.4	0	0
アミラーゼ増加	4	1.1	0	0
胆汁酸増加	4	1.1	0	0
血中アルブミン減少	4	1.1	1	0.3
心電図異常T波	4	1.1	0	0
リパーゼ増加	4	1.1	0	0
心筋壊死マーカー上昇	4	1.1	0	0
胃腸障害	300	85.2	11	3.1
下痢	216	61.4	7	2.0
悪心	156	44.3	4	1.1
嘔吐	145	41.2	2	0.6
便秘	48	13.6	0	0
腹部不快感	16	4.5	0	0
上腹部痛	16	4.5	0	0
腹痛	10	2.8	0	0
胃食道逆流性疾患	9	2.6	0	0
腹部膨満	7	2.0	0	0
消化不良	7	2.0	0	0
口の感覚鈍麻	6	1.7	0	0

副作用一覧表

	全Grade		Grade 3以上	
	発現例数(n)	発現率(%)	発現例数(n)	発現率(%)
口内乾燥	5	1.4	0	0
嚥下障害	5	1.4	0	0
鼓腸	5	1.4	0	0
胃腸障害	4	1.1	0	0
口内炎	4	1.1	0	0
代謝および栄養障害	**162**	**46.0**	**9**	**2.6**
食欲減退	55	15.6	1	0.3
高尿酸血症	40	11.4	1	0.3
高コレステロール血症	38	10.8	0	0
高トリグリセリド血症	34	9.7	0	0
高脂血症	18	5.1	0	0
低カリウム血症	18	5.1	4	1.1
低アルブミン血症	16	4.5	0	0
低カルシウム血症	14	4.0	1	0.3
高血糖	13	3.7	0	0
低ナトリウム血症	8	2.3	3	0.9
高カリウム血症	7	2.0	1	0.3
高カルシウム血症	4	1.1	0	0
低蛋白血症	4	1.1	0	0
神経系障害	**137**	**38.9**	**4**	**1.1**
浮動性めまい	55	15.6	1	0.3
味覚不全	53	15.1	0	0
頭痛	21	6.0	1	0.3
感覚鈍麻	16	4.5	1	0.3
錯感覚	12	3.4	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	12	3.4	0	0
異常感覚	9	2.6	0	0
神経痛	6	1.7	0	0
味覚障害	4	1.1	0	0
皮膚および皮下組織障害	**125**	**35.5**	**8**	**2.3**
発疹	42	11.9	4	1.1
そう痒症	33	9.4	0	0
皮膚乾燥	13	3.7	0	0
色素沈着障害	7	2.0	0	0
斑状丘疹状皮疹	7	2.0	1	0.3
ざ瘡様皮膚炎	6	1.7	0	0
光線過敏性反応	6	1.7	0	0
皮膚色素過剰	6	1.7	0	0
脱毛症	5	1.4	0	0
皮膚炎	5	1.4	1	0.3
皮膚疼痛	5	1.4	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	1.1	0	0
血液およびリンパ系障害	**121**	**34.4**	**13**	**3.7**
貧血	112	31.8	9	2.6
白血球増加症	5	1.4	0	0
白血球減少症	4	1.1	0	0
好中球減少症	4	1.1	2	0.6
血小板減少症	4	1.1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**117**	**33.2**	**6**	**1.7**
無力症	38	10.8	3	0.9
倦怠感	30	8.5	2	0.6

	全Grade		Grade 3以上	
	発現例数(n)	発現率(%)	発現例数(n)	発現率(%)
疲労	25	7.1	1	0.3
末梢性浮腫	15	4.3	0	0
発熱	13	3.7	0	0
疼痛	10	2.8	0	0
顔面浮腫	8	2.3	0	0
胸部不快感	6	1.7	0	0
浮腫	6	1.7	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**78**	**22.2**	**1**	**0.3**
筋肉痛	31	8.8	0	0
関節痛	26	7.4	0	0
四肢痛	13	3.7	1	0.3
筋力低下	12	3.4	0	0
背部痛	4	1.1	0	0
心臓障害	**62**	**17.6**	**0**	**0**
洞性徐脈	25	7.1	0	0
上室性期外収縮	14	4.0	0	0
洞性頻脈	9	2.6	0	0
腎および尿路障害	**56**	**15.9**	**2**	**0.6**
蛋白尿	39	11.1	0	0
血尿	13	3.7	0	0
アルブミン尿	6	1.7	0	0
肝胆道系障害	**55**	**15.6**	**17**	**4.8**
肝機能異常	49	13.9	15	4.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**43**	**12.2**	**8**	**2.3**
咳嗽	13	3.7	0	0
湿性咳嗽	6	1.7	0	0
呼吸困難	4	1.1	0	0
間質性肺疾患	4	1.1	3	0.9
感染症および寄生虫症	**32**	**9.1**	**3**	**0.9**
尿路感染	14	4.0	0	0
肺炎	7	2.0	2	0.6
眼障害	**28**	**8.0**	**1**	**0.3**
霧視	14	4.0	1	0.3
血管障害	**24**	**6.8**	**4**	**1.1**
高血圧	17	4.8	4	1.1
低血圧	6	1.7	0	0
精神障害	**14**	**4.0**	**1**	**0.3**
不眠症	12	3.4	1	0.3
耳および迷路障害	**7**	**2.0**	**0**	**0**
耳鳴	4	1.1	0	0

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

副作用一覧表

重篤な副作用一覧表

安全性解析対象集団(N=352)における重篤な副作用発現状況は以下のとおりでした。

臨床試験5試験の統合解析における重篤な副作用一覧

	発現例数(n)	発現率(%)
1例以上認められた重篤な副作用	27	7.7
肝胆道系障害	11	3.1
肝機能異常	8	2.3
薬物性肝障害	1	0.3
肝不全	1	0.3
肝損傷	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	1.7
間質性肺疾患	4	1.1
喀血	1	0.3
肺水腫	1	0.3
神経系障害	3	0.9
浮動性めまい	2	0.6
脱髄	1	0.3
頭痛	1	0.3
錯感覚	1	0.3
胃腸障害	1	0.3
悪心	1	0.3
嘔吐	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0.6
無力症	2	0.6
感染症および寄生虫症	2	0.6
肺炎	2	0.6
臨床検査	2	0.6
AST増加	1	0.3
ALT増加	1	0.3
血小板数減少	1	0.3
腎および尿路障害	2	0.6
急性腎障害	1	0.3
腎不全	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	2	0.6
発疹	1	0.3
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.3

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングした。

<参考>各副作用のGrade別判定基準(NCI-CTCAE v5.0日本語訳JCOG版)[15)]

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
胃腸障害					
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加; 身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する; 内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす	死亡
代謝及び栄養障害					
食欲不振	摂食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
高尿酸血症	>ULNであるが生理機能に影響がない	—	>ULNであり、生理機能に影響がある	生命を脅かす	死亡
血液及びリンパ系障害					
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
好中球数減少	<LLN-1,500/mm^3; <LLN-1.5×10e9/L	<1,500-1,000/mm^3; <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm^3; <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm^3; <0.5×10e9/L	—
白血球減少	<LLN-3,000/mm^3; <LLN-3.0×10e9/L	<3,000-2,000/mm^3; <3.0-2.0×10e9/L	<2,000−1,000/mm^3; <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm^3; <1.0×10e9/L	—
腎臓及び尿路障害					
クレアチニン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—

注)有害事象の分類名は電子添文に基づく。

15)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用
https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/(2026年6月18日アクセス:最新の資料を参照してください)

臨床試験における安全性

国際共同第Ⅱ相試験（AB-106-G208試験/TRUST-Ⅱ）[1)]

1）承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（AB-106-G208試験/TRUST-Ⅱ）

試験概要

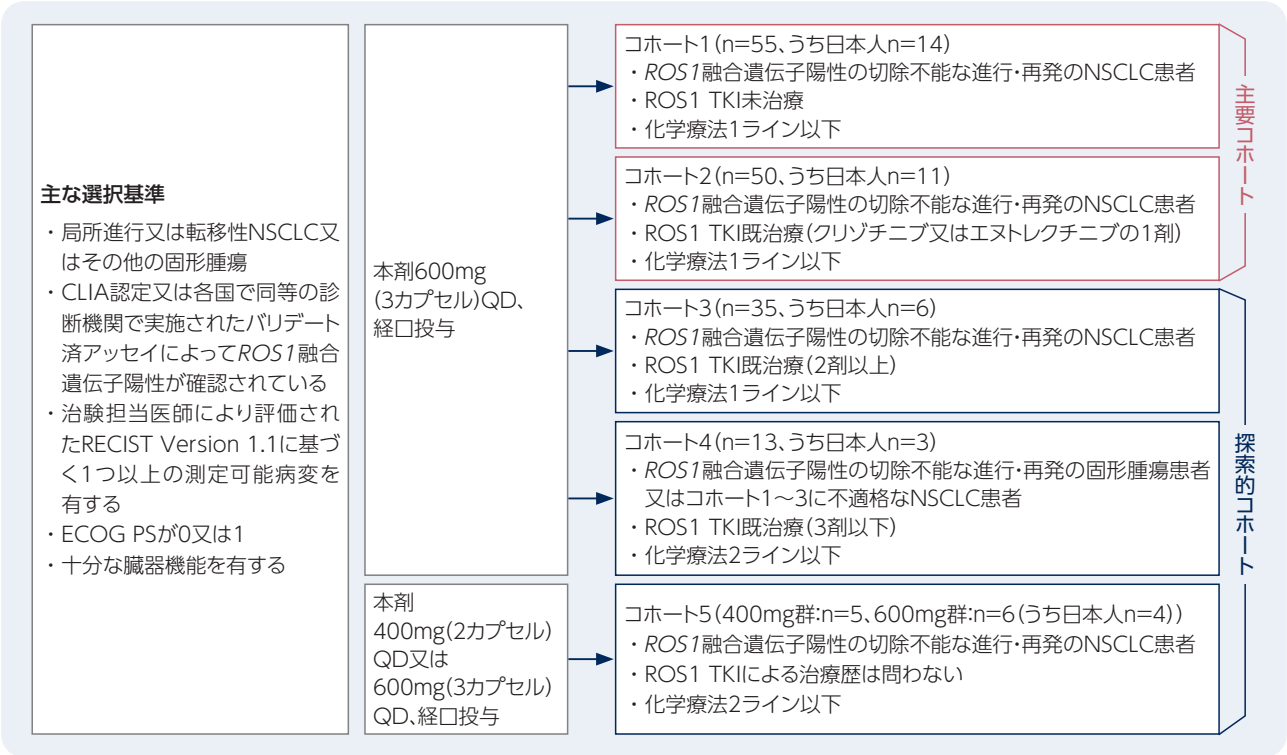
■目的　：*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC及びその他の固形腫瘍患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。

■試験デザイン：多施設共同、単群、非盲検、第Ⅱ相試験

■対象　：*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC及びその他の固形腫瘍患者164例（日本人38例を含む）[コホート1：55例（日本人14例を含む）、コホート2：50例（日本人11例を含む）、コホート3：35例（日本人6例を含む）、コホート4：13例（日本人3例を含む）、コホート5：11例（400mg群：5例、600mg群：6例（日本人4例を含む））]

■投与方法　：本試験は6つのコホートで構成された。コホート1及びコホート2は主要コホートであり、コホート3～6は探索的コホートであった。データカットオフ時点でコホート1～4の登録は完了し、コホート5は実施中であり、コホート6は未実施である。本剤を、コホート1～4では600mg（3カプセル）QD、コホート5では400mg（2カプセル）又は600mg（3カプセル）QDの用量で、食事の2時間以上前又は食後2時間以上経過した時点（毎日ほぼ同じ時間）で経口投与した。継続した21日間を1サイクルとし、医師判定によるRECIST Version 1.1に従った疾患進行、投与継続不可能な毒性、死亡又は同意撤回まで投与を継続した。

■試験スケジュール



コホート6はデータカットオフ時点で未実施のため掲載していない。

■安全性評価　：安全性評価項目は有害事象などで、スクリーニング時、サイクル1のDay 1、Day 8、Day 15、サイクル2～9のDay 1、その後サイクル27まで3サイクルごとに1回（サイクル12、15、18、21、24、27のDay 1）、以降試験終了時来院まで4サイクルごとに1回評価した。

■主な選択基準：

- 18歳以上（又は各国の規制に応じて20歳以上）であること
- 組織学的又は細胞学的に診断された局所進行（手術不能のステージⅢAもしくはⅢBのNSCLCを含む）又は転移性NSCLC（コホート1～3、5）又はその他の固形腫瘍（他のコホートに不適格なNSCLC患者を含む、コホート4）
- CLIA認定又は各国で同等の診断機関で実施されたバリデート済アッセイによって*ROS1*融合遺伝子陽性が確認されていること
- コホート1の患者及びコホート5のROS1 TKI未治療患者：指定された中央検査機関で*ROS1*融合遺伝子確定検査を実施するために、十分な腫瘍組織が必要である。登録前に保存腫瘍組織標本を入手して収集すべきであり、保存組織が利用できない場合は、新鮮生検を実施する必要がある
  コホート2～4の患者及びコホート5のROS1 TKI既治療患者：腫瘍組織の採取が強く推奨されるが、直近のROS1 TKI治療で疾患進行後に採取した腫瘍組織が望ましい。細胞診検体（例：胸水の細胞ペレット）が許容可能なことがある
- 軟髄膜癌腫症を含むCNS病変を有する患者で、安定している（無症候性又は以前に治療を受けコントロールされている）場合は許容される
- ROS1 TKI未治療又はROS1 TKI既治療のいずれかである
- 治験担当医師により評価されたRECIST Version 1.1による1つ以上の測定可能病変を有する
- ECOG PSが0又は1
- 治験担当医師の判断により12週以上の生存が見込まれる患者
- 十分な臓器機能を有し、以下の基準を満たす患者
  - AST及びALT：3.0×ULN以下（肝転移がある場合は5.0×ULN以下）
  - 血清総ビリルビン：1.5×ULN以下（ジルベール症候群患者又は肝機能異常が基礎疾患の悪性腫瘍に起因する場合は3.0×ULN以下）
  - 好中球絶対数：1,500/μL以上
  - 血小板数：100,000/μL以上
  - ヘモグロビン：9.0g/dL以上
  - 血清クレアチニン：1.5×ULN以下及び各施設の標準算出法（例：Cockcroft-Gaultの式）を用いて計算した推算CLcr45mL/min以上

■主な除外基準：

- 本剤の初回投与前2週間以内（又は薬剤の5半減期のいずれか短い方）に、他の治験薬又は細胞傷害性全身抗癌剤治療などの低分子抗癌剤による治療歴がある。又は、本剤の初回投与前4週間以内に、免疫チェックポイント阻害剤などのモノクローナル抗体による治療歴がある
- 本剤の初回投与前4週間以内に、大手術、直視下生検もしくは重大な外傷を受けている又は試験中に大手術が必要となることが予測される
- 試験治療開始前14日間以内の放射線療法。SRS、SRT、並びに緩和目的の胸部及び脳以外への放射線照射は許容されるが、試験治療開始の1週間前には完了していなければならない
- NSCLC以外の他の原発性悪性腫瘍と診断されている。ただし、十分に治療された非黒色腫皮膚癌もしくは子宮頸部上皮内癌、根治的に治療された非転移性前立腺癌又は他の悪性腫瘍の初回診断後3年間以上確実に無再発の患者を除く（コホート4以外）
- 本剤初回投与時点で、前治療による有害事象がCTCAEでGrade 1以下の状態まで回復していないか、ベースラインまで回復していない。治験担当医師が安全上問題となるリスクがないと判断した場合を除く
- 腫瘍及び/又は癌性髄膜炎に起因する未治療の脊髄圧迫のある患者
- 肺線維症、間質性肺疾患又は薬剤誘発性肺臓炎の既往又は合併（臨床的に重要でない又は無症候性の放射線治療後肺臓炎は除く）
- 経口薬の吸収に影響を与える可能性のある胃腸障害
- 本剤の初回投与前3ヵ月以内の臨床的に重要な心血管疾患：心筋梗塞、重度/不安定狭心症、冠状動脈/末梢血管内治療を実施している、心不全又は一過性脳虚血発作を含む脳血管障害
- CTCAEでGrade 2以上の進行中の不整脈、Gradeを問わないコントロール不良の心房細動又はQTcFが470msecを超える、もしくは症候性徐脈45拍/分未満、QT延長症候群の家族歴又は既往
- 試験薬の初回投与前14日以内及び試験薬による治療中に、強力なCYP3A4/5の阻害剤もしくは誘導剤であることが知られている食品又は医薬品を使用
- 試験薬の初回投与前14日以内及び試験薬による治療中に、QT間隔延長作用を有する薬剤を使用

GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じた。

臨床試験における安全性

■試験の検査スケジュール（安全性評価）

来院日 / 検査	スクリーニング	投与期間					投与後 7日以内
	投与前 28～1日	サイクル1			サイクル2 (±3日)	サイクル3 以降 (±3日)	
		1日目	8日目 (±1日)	15日目 (±2日)			
バイタルサイン/身体検査	○	○	○	○	○	○	○
眼科検査	○						
12誘導心電図[注1)]	○	○	○	○	○	○	○
ECOG-PS	○	○	○	○	○	○	○
血液学検査	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○
血液凝固検査	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○
ウイルス検査	○						
妊娠検査[注2)]	○	○	○	○	○	○	○

注1）各時点で心電図を3回ずつ測定
注2）妊娠可能な患者のみ

臨床検査	検査項目
バイタルサイン	体温、脈拍、酸素飽和度、血圧
身体検査	スクリーニング時及び投与後：皮膚及び粘膜・リンパ節・頭頸部・胸部・腹部・脊椎及び四肢・筋骨格系・神経系の総合的な身体検査、上記以外の来院日：治験責任医師による症状に基づく身体検査、スクリーニング時：身長測定、全来院日：体重測定
眼科検査	視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査
血液学検査	白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
血液生化学検査	総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、ALT、AST、GGT、クレアチニン、血中尿素窒素/尿素、尿酸、クレアチンホスホキナーゼ、乳酸脱水素酵素、総コレステロール、トリグリセリド、ALP、空腹時血糖、Na、K、Ca、Mg、Cl、P
血液凝固検査	プロトロンビン時間、国際標準化比、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン
尿検査	尿比重、pH、尿糖、尿タンパク、尿中赤血球数、尿中白血球数、ケトン体、ウロビリノーゲン
ウイルス検査	HBs抗原、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体、HBc抗体、HCV抗体、HIV抗体、SARS-CoV-2検査、HBV-DNA（HBs抗原/HBe抗体/HBc抗体のいずれかが陽性の場合）、HCV-RNA（HCV抗体が陽性の場合）
妊娠検査	尿検査又は高感度の血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査

■試験の休薬・減量・中止基準（電子添文に記載の基準はP19参照）

発現した有害事象の種類（間質性肺疾患/肺臓炎、中枢神経系への影響、肝機能障害、眼障害、QTc間隔延長、リンパ球減少症以外の血液毒性、その他の有害事象）と重症度に応じて休薬・減量・中止を選択する。インフォームドコンセントの撤回、許容できない有害事象、治験責任医師による判断、疾患進行、治験期間中の妊娠、コンプライアンス不良、他の抗癌剤療法の開始、追跡不能などが認められた場合、投与中止する。

肝機能障害、間質性肺疾患及びQT間隔延長に関する休薬・減量・中止基準は電子添文を参照ください。その他の事象に関して、臨床試験で設けていた基準はQ&A（P61）を参照してください。

安全性の結果

安全性解析対象集団(600mg群、N=159)における有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

有害事象の概要

	600mg群(N=159) n(%)
全有害事象	158(99.4)
Grade 3以上の有害事象	81(50.9)
重篤な有害事象	40(25.2)
休薬に至った有害事象	64(40.3)
減量に至った有害事象	59(37.1)
投与中止に至った有害事象	12(7.5)
死亡に至った有害事象	12(7.5)

GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じた。

- 全有害事象は158例(99.4%)に認められ、主なもの(発現率20%以上)はALT増加108例(67.9%)、AST増加107例(67.3%)、下痢90例(56.6%)、悪心82例(51.6%)、嘔吐53例(33.3%)、便秘40例(25.2%)、貧血32例(20.1%)でした。
- Grade 3以上の有害事象は81例(50.9%)に認められ、主なもの(発現率5%以上)はALT増加24例(15.1%)、AST増加11例(6.9%)でした。
- 重篤な有害事象は40例(25.2%)に認められ、2%以上に認められた事象は胸水6例(3.8%)、肺炎5例(3.1%)でした。
- 投与中止に至った有害事象は12例(7.5%)に認められ、2例以上に認められた事象は肺炎2例(1.3%)でした。
- 死亡に至った有害事象は12例(7.5%)に認められ、内訳は疾患進行及び心停止各2例(1.3%)、COVID-19肺炎、肺炎、細菌性肺炎、肺敗血症、全身性浮腫、呼吸困難、胸水症及び低血圧各1例でした。いずれも治験責任医師により本剤と関連なしと判定されました。

有害事象名はMedDRA version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じた。

臨床試験における安全性

有害事象一覧（安全性解析対象集団、600mg群・全Gradeの発現率10%以上）

	600mg群（N=159）	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
全有害事象	158（99.4）	81（50.9）
ALT増加	108（67.9）	24（15.1）
AST増加	107（67.3）	11（6.9）
下痢	90（56.6）	1（0.6）
悪心	82（51.6）	3（1.9）
嘔吐	53（33.3）	2（1.3）
便秘	40（25.2）	0
貧血	32（20.1）	7（4.4）
味覚不全	31（19.5）	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	29（18.2）	6（3.8）
浮動性めまい	27（17.0）	0
心電図QT延長	24（15.1）	5（3.1）
食欲減退	23（14.5）	1（0.6）
発疹	22（13.8）	1（0.6）
そう痒症	22（13.8）	0
頭痛	21（13.2）	1（0.6）
無力症	21（13.2）	1（0.6）
血中クレアチニン増加	20（12.6）	0
呼吸困難	19（11.9）	3（1.9）
疲労	19（11.9）	1（0.6）
COVID-19	19（11.9）	1（0.6）
咳嗽	18（11.3）	0
血中ALP増加	16（10.1）	1（0.6）
関節痛	16（10.1）	0

有害事象名はMedDRA version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じた。

臨床試験における安全性

海外第Ⅱ相試験（AB-106-C203試験/TRUST-I）[2)]

2）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AB-106-C203試験/TRUST-I）

試験概要

■目的　：*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。

■試験デザイン：多施設共同、単群、非盲検、第Ⅱ相試験

■対象　：*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者173例
ステージ1：6例（400mg群3例、600mg群3例）
ステージ2：167例（ROS1 TKI未治療群101例、ROS1 TKI既治療群66例）

■投与方法　：本試験は2つのステージに分けられた。

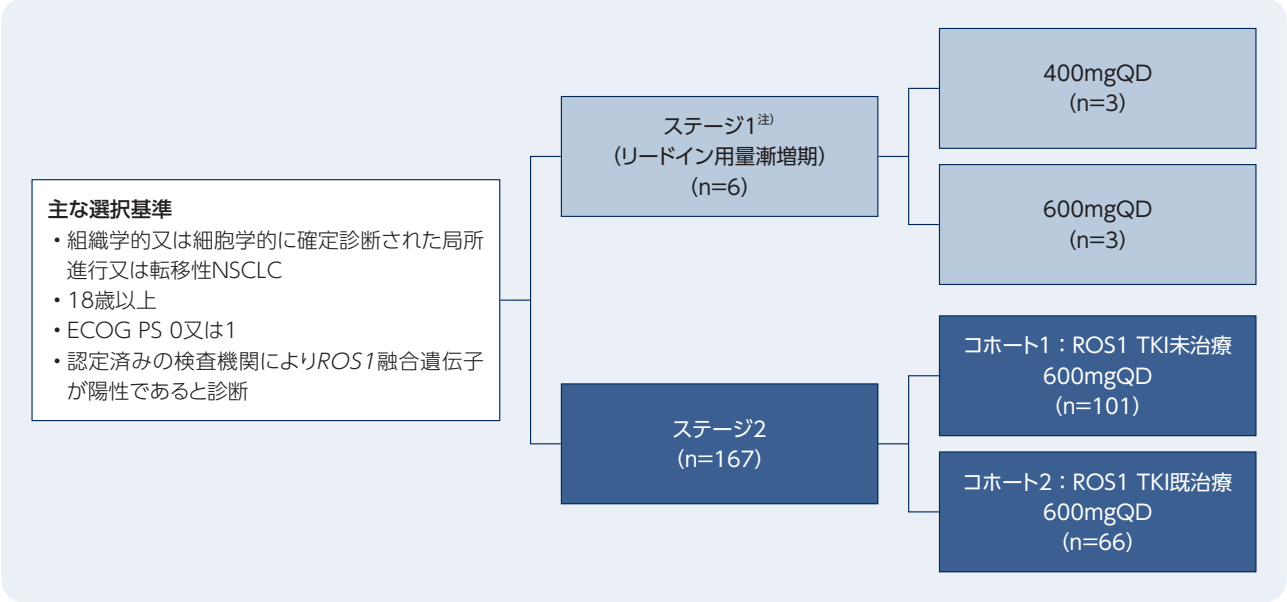
<ステージ1（リードイン用量漸増期）>

最初のサイクル（サイクル1）に、本剤を400mgQD又は600mgQDの用量で経口投与した。サイクル1の投与完了後、治験責任医師の安全性評価に基づきRP2Dを決定した（600mgQD）。継続投与サイクルでは、サイクル1と同じ用量で投与を継続することが可能であり、400mgQDを投与した患者は600mgQDに増量してもよいこととした。

<ステージ2>

本剤を600mgQDの用量で経口投与した。
継続した21日間を1サイクルとし、代替治療が必要な疾患進行、許容できない毒性発現、又は投与中止基準に該当するまで投与を継続した。

■試験スケジュール



注）5例（400mg群3例、600mg群2例）はコホート1、1例（600mg群）はコホート2に割り付けた。

■安全性評価　：安全性評価項目は有害事象などで、サイクル1の1、8、15日目に実施し、その後、最初の8サイクルまでは各サイクルの1日目に1回、その後は2サイクルごとの1日目に1回評価した。

■主な選択基準：

- 組織学的又は細胞学的に局所進行又は転移性NSCLCと確定診断された者
- 認定済みの検査機関により*ROS1*融合遺伝子が陽性であると診断された者。クリゾチニブ未治療患者は保存又は新規組織標本を提出すること。クリゾチニブ既治療患者では保存又は新規組織標本を提出することが推奨される
- ROS1 TKI未治療又はクリゾチニブ治療が奏効しなかった者
- 脳転移を有する場合、以下の全てを満たす者
  - ・CNSの症状安定
  - ・スクリーニング前2週間以内にCNS症状のコントロールのためのグルココルチコイドの増量がない
- 全身性の抗癌剤の前治療歴がある場合、2ライン以下の者
- RECIST Version 1.1により評価された1つ以上の測定可能病変を有する者
- 18歳以上
- ECOG PS 0又は1
- 治験責任医師の判断により3ヵ月超の生存が見込まれる者
- 登録前7日以内に、以下の臨床検査基準を満たす者
  - ・AST及びALT：ULNの2.5倍以下(肝転移がある場合はULNの5倍以下)
  - ・好中球数：1.5×10^9/L以上
  - ・ヘモグロビン：80g/L以上
  - ・血清総ビリルビン：ULNの1.5倍以下
  - ・血小板数：100×10^9/L以上
  - ・血清クレアチニン：ULNの2倍以下

■主な除外基準：

- 本剤の初回投与前4週間以内に他の臨床試験による治療を受けた者
- クリゾチニブ以外のROS1 TKIの治療又は臨床試験を受けたことがある者
- *ALK*(クリゾチニブを除く)又は*NTRK*融合遺伝子に対する標的治療を受けたことがある者
- 腫瘍による脊髄圧迫(完全に疼痛をコントロールでき、神経学的機能が安定又は回復している場合は除く)、癌性髄膜炎又は軟髄膜疾患を有する者。治験責任医師より脳ヘルニアの危険性があると評価された者
- 前治療による有害事象がGrade 1以下まで回復していない者(治験責任医師により安全上のリスクがないと判断された有害事象は除く)
- 登録前1ヵ月以内に大手術又は放射線治療を受けた者(登録2週間前の骨転移疼痛に対する緩和放射線治療及び脳転移に対する放射線治療を除く)又は試験中に大手術が必要となることが予測される者
- 活動性の消化性潰瘍、著しい嘔吐、慢性下痢、腸閉塞、吸収不良又は薬物吸収に影響を及ぼすことが知られているその他の疾患、嚥下障害又は胃切除や腸切除を受けたことがあるなど、薬物吸収に重大な影響を及ぼす状態を有する者
- 間質性肺疾患、間質性線維症、TKIによる肺疾患などを有する者
- 漿液性浸出液について、登録前の安定期間が4週間未満である場合、ドレナージ又は他の方法でコントロールできない者
- 登録前3ヵ月以内に以下の既往歴又は現病歴がある者
  心不全、心筋梗塞、脳梗塞、不安定狭心症、治療を必要とする不整脈、コントロールされていない心房細動、冠動脈疾患又は末梢動脈疾患、肺塞栓症、コントロールされていない深部静脈血栓症又はその他の臨床的に重大な重度の血栓症、治療を必要とする自己免疫疾患、登録前の心電図でQTc>470msec(女性)又はQTc>450msec(男性)
- 登録前3ヵ月以内の脳血管障害(一過性脳虚血発作を除く)を有する者
- 他の悪性腫瘍の病歴を有する者
- 幹細胞移植又は臓器移植の既往歴を有する者
- 初回投与前28日以内及び投与中に、CYP3A4もしくはP-gpの強力な阻害剤又は誘導剤であることが知られている食品又は医薬品を使用する者
- 治験薬投与開始前12週間以内に免疫チェックポイント阻害剤(PD-1又はPD-L1モノクローナル抗体を含む)を使用した者又は投与開始前14日以内又は試験期間中に他の抗腫瘍薬を使用することが予想される者

臨床試験における安全性

■試験の検査スケジュール（安全性評価）

来院日 / 検査	スクリーニング	投与期間					投与後 7日以内
	投与前 28～1日	サイクル1			サイクル2 (±3日)	サイクル3 以降 (±3日)	
		1日目	8日目 (±1日)	15日目 (±2日)			
バイタルサイン	○	○注3)	○	○	○	○	○
身体検査	○	○注3)	○		○	○	○
眼科検査	○		○	○	○	○	○
12誘導心電図注1)	○	○	○	○	○	○	○
ECOGスコア	○	○			○	○	○
血液学検査	○	○注3)	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○注3)	○	○	○	○	○
血液凝固検査	○	○注3)	○	○	○	○	○
尿検査	○	○注3)	○	○	○	○	○
ウイルス検査	○						
血清妊娠検査注2)	○						○

注1）サイクル1の1日目からサイクル3の1日目まで心電図を3回ずつ測定。スクリーニング及びサイクル3以降は、1回測定した。
注2）妊娠可能な患者のみ
注3）投与前に実施した。

臨床検査	検査項目
バイタルサイン	血圧、脈拍、呼吸数、安静時体温
身体検査	スクリーニング時及び投与後：皮膚及び粘膜、リンパ節、頭頸部、胸部、腹部、脊椎及び四肢、筋骨格系、神経系の総合的な身体検査、上記以外の来院日：治験責任医師による症状に基づく身体検査
眼科検査	スクリーニング時：最高矯正視力検査、網膜検査、視野検査、OCT等、スクリーニング時以外の来院日：必要に応じて実施
血液学検査	白血球数、好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数
血液生化学検査	総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、アルブミン、ALT、AST、GGT、クレアチニン、血中尿素窒素/尿素、尿酸、総コレステロール、トリグリセリド、ALP、空腹時血糖、Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Cl^-
血液凝固検査	国際標準化比、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン
尿検査	尿比重、pH、尿糖、尿タンパク、尿中赤血球数、尿中白血球数、ケトン体
ウイルス検査	HBのマーカー（HBs抗体、HBs抗原、HBe抗原、HBe抗体、HBc抗体）、HBV-DNA量（HBs抗原陽性及び/又はHBc抗体陽性の場合）、HCV抗体、HCV-RNA（HCV抗体が陽性の場合）、HIV抗体

■試験の休薬・減量・中止基準（電子添文に記載の基準はP19参照）

発現した有害事象の種類（ALT/AST・総ビリルビン増加、QTc間隔延長、間質性肺疾患/肺臓炎、視力障害、その他の非血液毒性、リンパ球減少以外の血液毒性）と重症度に応じて、投与継続、休薬・減量［1段階減量（400mgQD）又は2段階減量（200mgQD）］・中止を選択する。インフォームドコンセントの撤回、許容できない有害事象、治験責任医師による判断、疾患進行、治験期間中の妊娠、コンプライアンス不良、他の抗癌剤療法の開始、追跡不能、死亡などが認められた場合、投与中止する。

肝機能障害、間質性肺疾患及びQT間隔延長に関する休薬・減量・中止基準は電子添文を参照ください。その他の事象に関して、臨床試験で設けていた基準はQ&A（P61）を参照してください。

安全性の結果

安全性解析対象集団(N=173)における有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

有害事象の概要

	安全性解析対象集団　N=173[注)] n(%)
全有害事象	173(100.0)
Grade 3以上の有害事象	88(50.9)
重篤な有害事象	61(35.3)
休薬に至った有害事象	71(41.0)
減量に至った有害事象	37(21.4)
投与中止に至った有害事象	10(5.8)
死亡に至った有害事象	13(7.5)

注)ROS1 TKI未治療群(コホート1)106例、ROS1 TKI既治療群(コホート2)67例

- 全有害事象は173例(100.0%)に認められ、主なもの(発現率25%以上)はAST増加131例(75.7%)、下痢121例(69.9%)、ALT増加116例(67.1%)、嘔吐93例(53.8%)、貧血90例(52.0%)、悪心74例(42.8%)、好中球数減少47例(27.2%)、血中ビリルビン増加及び白血球数減少各46例(26.6%)、肝機能異常44例(25.4%)でした。
- Grade 3以上の有害事象は88例(50.9%)に認められ、主なもの(発現率5%以上)は肝機能異常15例(8.7%)、AST増加14例(8.1%)、好中球数減少10例(5.8%)、ALT増加9例(5.2%)でした。
- 重篤な有害事象は61例(35.3%)に認められ、2%以上に認められた事象は胸水9例(5.2%)、肝機能異常及び肺炎各8例(4.6%)でした。
- 投与中止に至った有害事象は10例(5.8%)に認められ、1%以上に認められた事象は間質性肺疾患及び肝機能異常各2例(1.2%)でした。
- 死亡に至った有害事象は13例に認められ、内訳は肺炎4例、多臓器不全症候群2例、死亡[注)]、心不全、心肺不全、肝不全、肝機能異常、脳出血及び呼吸不全各1例でした。

注)器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される死亡

臨床試験における安全性

有害事象一覧（安全性解析対象集団・全Gradeの発現率10%以上）

	安全性解析対象集団（N=173）[注]	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
全有害事象	173（100.0）	88 (50.9)
AST増加	131（75.7）	14 (8.1)
下痢	121（69.9）	6（3.5）
ALT増加	116（67.1）	9（5.2）
嘔吐	93（53.8）	2（1.2）
貧血	90（52.0）	4（2.3）
悪心	74（42.8）	2（1.2）
好中球数減少	47（27.2）	10 (5.8)
血中ビリルビン増加	46（26.6）	3（1.7）
白血球数減少	46（26.6）	3（1.7）
肝機能異常	44（25.4）	15（8.7）
浮動性めまい	43（24.9）	1（0.6）
心電図QT延長	41（23.7）	7（4.0）
体重増加	40（23.1）	4（2.3）
蛋白尿	39（22.5）	0
血中クレアチニン増加	38（22.0）	0
高コレステロール血症	34（19.7）	0
高尿酸血症	34（19.7）	0
体重減少	33（19.1）	0
便秘	30（17.3）	0
食欲減退	30（17.3）	0
抱合ビリルビン増加	29（16.8）	3（1.7）
COVID-19	28（16.2）	3（1.7）
高トリグリセリド血症	28（16.2）	0
発熱	27（15.6）	1（0.6）
尿路感染	26（15.0）	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26（15.0）	0
発疹	25（14.5）	3（1.7）
咳嗽	24（13.9）	0
肺炎	23（13.3）	8（4.6）
洞性徐脈	23（13.3）	0
低アルブミン血症	23（13.3）	0
GGT増加	21（12.1）	2（1.2）
上気道感染	21（12.1）	1（0.6）
高脂血症	21（12.1）	0
低カリウム血症	20（11.6）	3（1.7）
倦怠感	20（11.6）	2（1.2）
無力症	18（10.4）	1（0.6）
味覚不全	18（10.4）	0

注）ROS1 TKI未治療群（コホート1）106例、ROS1 TKI既治療群（コホート2）67例
有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じた。

その他の臨床試験の概要[3-5)]

試験	目的	試験デザイン	対象	投与方法
海外第Ⅱ相試験 AB-106-C205試験 (C205試験)	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同、非盲検、バスケット試験	*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍患者	600mgQD経口投与
国内第I相試験 DS6051-A-J102試験 (J102試験)	安全性 忍容性	多施設共同、非盲検	*ROS1*又は*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍患者	本剤400mgQD、600mgQD又は800mgQD経口投与
海外第I相試験 DS6051-A-U101試験 (U101試験)	安全性 忍容性 薬物動態 (食事の影響)	多施設共同、非盲検、非無作為化、反復投与、ヒト初回投与	*ROS1*、*NTRK1*、*NTRK2*又は*NTRK3*遺伝子再構成を有する転移性又は切除不能な固形腫瘍患者	**用量漸増期** 本剤50～1,200mgQD経口投与 **食事の影響** 本剤400mgを空腹時又は食後に単回経口投与

3)承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験(AB-106-C205試験)
4)承認時評価資料：国内第I相試験(DS6051-A-J102試験)
5)承認時評価資料：海外第I相試験(DS6051-A-U101試験)

Q&A

Q1 飲み忘れた場合の対処法を教えてください。

飲み忘れに気づいたら、その回はスキップし、次回の決められた時間から服用するように指導してください。決して一度に2回分を服用しないよう指導してください。また、飲み忘れたことについて必ず主治医に報告するよう指導してください。

Q2 イブトロジーは食事の影響を受けますか?

本剤は食事の影響を受けるため、食事の前後2時間を避けて、空腹時に服用するよう指導してください。
健康成人に本剤400mg[注)]を空腹時及び食後(高脂肪、高カロリー食摂取後)に単回経口投与したとき、AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均値比(食後投与/空腹時投与)(90%CI)は、それぞれ153.81%(134.82, 175.47)、149.22%(132.93, 167.51)及び147.25%(124.76, 173.79)でした[12)](外国人データ)。

注)承認された用法及び用量は「通常、成人にはタレトレクチニブとして1日1回600mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

Q3 脱カプセルして投与はできますか?

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、脱カプセルしないで投与してください。

Q4 投与中、避妊する必要はありますか?

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3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してください。
男性には、本剤投与中及び最終投与後3週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してください。

Q5 中枢神経障害はどうして起こるのですか?

本剤は、*in vitro*において、ROS1並びに*NTRK1*、*NTRK2*及び*NTRK3*でそれぞれコードされるTRKA、TRKB及びTRKCキナーゼ活性を阻害することが示されています[20)]。TRKBは神経学的有害事象に関連する可能性があるTRKであり[21)]、本剤によりキナーゼ活性が阻害されることで中枢神経障害を引き起こすと考えられます。なお、本剤の各標的キナーゼに対する阻害活性の検討では、TRKBと比較して、ROS1に対して約11～20倍[注)]の選択性が示されています[20)]。

注)ROS1及びTRKBに対するタレトレクチニブのIC_{50}値は、ATP濃度をATPに対する各標的キナーゼのKm値付近に設定したとき0.207及び2.276nmol/L、ATP濃度を10 μmol/Lに設定したとき0.0732及び1.47nmol/Lでした。

Q6 日本人患者と外国人患者との間に薬物動態の差異はありますか?

G208試験の日本人患者と外国人患者との間において、本剤を600mgQDで経口投与した際、第15日目での本剤の曝露量に明確な差異はみられず、薬物動態の差異は認められませんでした[1)]。

G208試験における日本人患者又は外国人患者の薬物動態パラメータ

対象	例数	C_{max}(ng/mL)	AUC_{tau}(ng·h/mL)
日本人	8	559±123	10,410±1,910
外国人	33	491±169	9,892±3,452[注)]

平均値±標準偏差
注)n=31

Q7 日本人患者と外国人患者との間に安全性の差異はありますか?

統合解析の安全性解析対象集団において、日本人集団と全体集団との間で有害事象のプロファイルに大きな違いはなく、有害事象の発現パターンに特筆すべき差異は認められませんでした[6]。

Q8 消化器系に対する副作用はありますか?

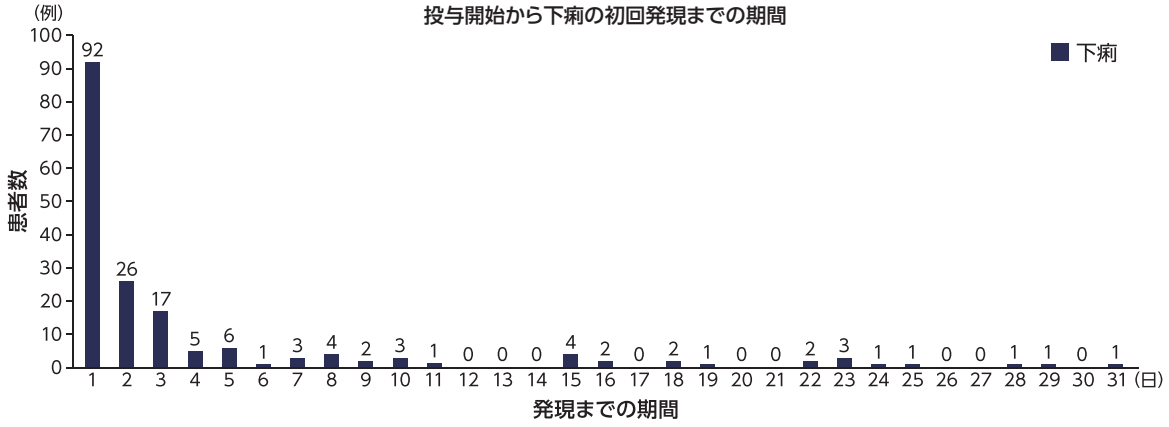
統合解析の安全性解析対象集団(N=352)では、下痢、悪心及び嘔吐の発現割合が40%以上でしたが、Grade 3以上の事象は限定的であり、標準的な副作用管理で対処されていました。
なお、臨床試験(G208試験)では、いずれも標準的な治療を行うことが許可されており、予防投与も考慮されました。

臨床試験5試験の統合解析における下痢、悪心及び嘔吐の発現状況と発現時期(N=352)

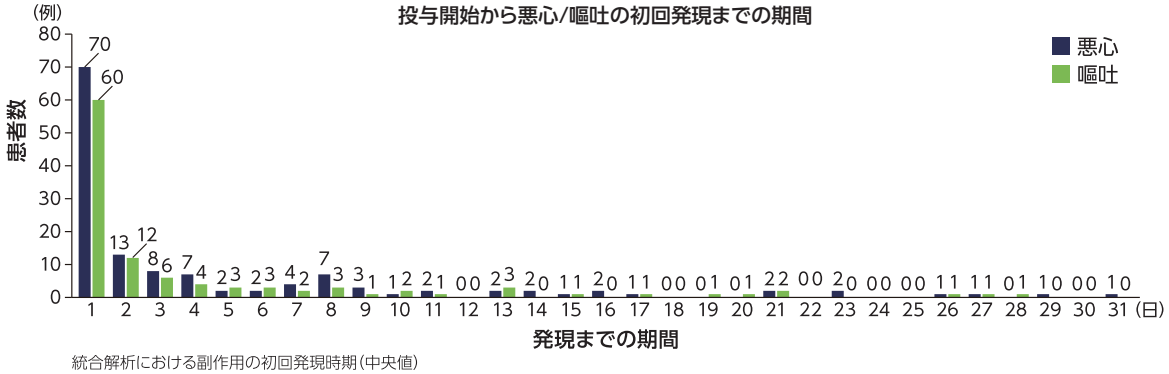
事象名	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	初回発現までの期間 中央値(範囲)(日)	持続期間 中央値(範囲)(日)
下痢	216(61.4)	7(2.0)	2.0(1～861)(n=216)	2.0(1～1,619)(n=216)
悪心	156(44.3)	4(1.1)	2.0(1～799)(n=156)	4.0(1～1,701)(n=156)
嘔吐	145(41.2)	2(0.6)	3.0(1～757)(n=145)	1.0(1～1,262)(n=145)

有害事象名はMedDRA Version27.0でコーディングし、GradeはNCI-CTCAE ver.4.0又は5.0に準じた。

臨床試験5試験の統合解析における下痢(副作用)の発現時期



臨床試験5試験の統合解析における悪心/嘔吐(副作用)の発現時期



統合解析における副作用の初回発現時期(中央値)

Q9 他の薬剤との相互作用はありますか?

本剤は、主にCYP3Aによって代謝されます。また、CYP1A2に対して誘導作用を示し、CYP2D6、BCRP、MATE1及びMATE2-Kに対して阻害作用を示します。
電子添文では、併用注意の薬剤として以下が記載されています(P11「投与時の注意事項」の項の「併用薬との相互作用」参照)。

- 強い又は中程度のCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール等)
- グレープフルーツジュース
- 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)
- プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム等)
- H_2受容体拮抗剤(ファモチジン、シメチジン等)
- 制酸剤(炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム等)
- CYP1A2の基質となる薬剤(カフェイン、テオフィリン、チザニジン等)
- CYP2D6の基質となる薬剤(デキストロメトルファン、イミプラミン、アミトリプチリン等)
- BCRPの基質となる薬剤(ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン、イマチニブ等)
- MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤(メトホルミン、プロカインアミド、シメチジン等)
- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤(クラリスロマイシン、ハロペリドール、メサドン等)

Q10 肝機能障害のある患者への投与について教えてください。

本剤は肝代謝の薬剤ですので、肝機能障害があると薬物動態に影響を与える可能性があります。中等度又は重度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ため、中等度以上の肝機能障害のある患者への投与は、本剤の有効性及び安全性を考慮して慎重に判断してください。

Q11 腎機能障害のある患者への投与について教えてください。

健康被験者8名に^{14}C標識-本剤200mg[注)]を単回経口投与したとき、放射能平均回収率は86.2%であり、糞中には75.1%、尿中には11.1%が排泄されました[22)](外国人データ)。したがって、腎機能の本剤排泄への寄与は低いと考えられます。

注)承認された用法及び用量は「通常、成人にはタレトレクチニブとして1日1回600mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

Q12 心電図検査の頻度はどのくらいですか?

G208試験では、スクリーニング時(投与開始前28～1日)、サイクル1の1日目、8日目、15日目、サイクル2の1日目、サイクル3以降の1日目、最終投与後7日以内の各時点において12誘導心電図を3回ずつ測定しました(P48「臨床試験における安全性」の項の「試験の検査スケジュール」参照)。
C203試験では、サイクル1の1日目、8日目、15日目、サイクル2の1日目、サイクル3の1日目の各時点において12誘導心電図を3回ずつ測定し、スクリーニング時(投与開始前28～1日)及びサイクル3以降は、12誘導心電図を1回測定しました(P54「臨床試験における安全性」の項の「試験の検査スケジュール」参照)。

Q13 電子添文の休薬・減量・中止基準に記載されている副作用（肝機能障害、間質性肺疾患、QT間隔延長）以外の副作用に関する対処方法はありますか?

参考としてG208試験及びC203試験で設定された休薬・減量・中止基準を以下に記載します。

G208試験で設定された休薬・減量・中止基準

有害事象	Grade[注)]	処置
中枢神経系への影響	Grade 2 (耐えられない程度)	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・治験責任医師が臨床的に適切と判断した場合、同じ用量又は減量して投与を再開する。
	Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・治験責任医師が臨床的に適切と判断した場合、減量して投与を再開する。
	Grade 4	・投与を中止する。
眼障害	Grade 2	・改善又は安定化するまで直ちに休薬する(眼障害がGrade 3から改善した場合を除く)。眼障害の発現後、直ちに眼科医の診察を受けるべきである。 ・眼科医の診察を受け、治験責任医師が臨床的に適切と判断した場合、同じ用量又は減量して投与を再開する。
	Grade 3	・直ちに休薬する。眼障害の発現後、直ちに眼科医の診察を受けるべきである。 ・Grade 2以下に改善し、眼科医の診察を受け、治験責任医師が臨床的に適切と判断した場合のみ、同じ用量又は減量して投与を再開する。 ・Grade 3以上の眼障害が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	・投与を中止する。
リンパ球減少症以外の血液毒性	Grade 3	・Grade 2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・治験責任医師が臨床的に適切と判断した場合、同じ用量又は減量して投与を再開する。
	Grade 4	・Grade 2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・治験責任医師が臨床的に適切と判断した場合、減量して投与を再開する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じた。

C203試験で設定された休薬・減量・中止基準

有害事象	Grade[注)]	処置
視覚障害	Grade 1	・同じ用量で投与を継続する。必要に応じて眼科検査を実施する。
	Grade 2	・回復又は安定が確認されるまで休薬する。直ちに眼科医の診療を受け、眼科医の評価に基づき、同じ用量又は1段階減量で投与を継続する。
	Grade 3	・回復又は安定するまで休薬する。直ちに眼科医の診察を行い、眼科医の評価に基づき、1段階減量で投与を継続する。 ・再発した場合は投与を中止する。
	Grade 4	・投与を中止する。
リンパ球減少症以外の血液毒性	Grade 1又は2	・同じ用量で投与を継続する。
	Grade 3	・Grade 2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、治験依頼者と協議の上、同じ用量又は1段階減量で投与を継続する。
	Grade 4	・Grade 2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、1段階減量で投与を継続する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じた。

Q14 ECOG PSの悪い患者、臓器機能の低下している患者を対象としたエビデンスはありますか?

G208試験及びC203試験の選択基準はECOG PS 0又は1としており、ECOG PSが2以上の患者を対象とした臨床試験は実施していません。また、重度の腎機能障害及び中等度又は重度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ません。したがって、当該患者への使用にあたっては、本剤の有効性及び安全性を考慮して慎重に判断してください。

参考文献

1)承認時評価資料：国際共同第Ⅱ相試験（AB-106-G208試験/TRUST-Ⅱ）
2)承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AB-106-C203試験/TRUST-I）
3)承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AB-106-C205試験）
4)承認時評価資料：国内第I相試験（DS6051-A-J102試験）
5)承認時評価資料：海外第I相試験（DS6051-A-U101試験）
6)承認時評価資料：統合解析
7)承認時評価資料：生殖発生毒性試験
8)承認時評価資料：タレトレクチニブの薬物動態に対する強力なCYP3A阻害剤/誘導剤の影響（AB-106-C110試験）
9)承認時評価資料：タレトレクチニブの薬物動態に対するプロトンポンプ阻害剤の影響（AB-106-C114試験）
10)承認時評価資料：生理学的薬物速度論解析に基づく薬物相互作用
11)承認時評価資料：ジゴキシンの薬物動態に対する本剤の影響（AB-106-C111試験）
12)承認時評価資料：食事の影響
13)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成20年4月（令和元年9月改定）
14)Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. FDA CDER CBER. 2009.
15)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/（2026年6月18日アクセス）
16)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症） 平成18年11月（令和8年2月改定）
17)日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会編　薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版 2025
18)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 心室頻拍 平成21年5月（令和3年4月改定）
19)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群） 平成18年11月（平成29年6月改定）
20)承認時評価資料：ROS1及びTRKキナーゼに対するタレトレクチニブの阻害活性（*in vitro*）
21)Liu D, et al. Ann Oncol. 2020;31(9):1207-1215（PMID: 32422171）
22)承認時評価資料：マスバランス、薬物動態及び代謝プロファイル（AB-106-U112試験）

イブトロジー®カプセル200mg

Drug Information

商品名	和　名	イブトロジー®カプセル200mg	製造販売元	日本化薬株式会社	
	英　名	IBTROZI® Capsules 200mg			
一般名	和　名	タレトレクチニブアジピン酸塩	日本標準商品分類番号	874291	
	英　名	Taletrectinib Adipate			

承認番号	30700AMX00226
薬価収載	2025年11月
販売開始	2025年11月
貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月

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、死亡に至った例が報告されているので、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。［8.2、9.1.1、11.1.2参照］

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	イブトロジーカプセル200mg
有効成分	1カプセル中 タレトレクチニブアジピン酸塩272.1mg （タレトレクチニブとして200mg）
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル本体：ヒプロメロース、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	イブトロジーカプセル200mg
剤形	硬カプセル剤
色調	ボディ：白色、キャップ：白色
外形	TAL 200
大きさ	0号カプセル
質量	約516mg
本体表示	TAL200

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはタレトレクチニブとして1日1回600mgを空腹時に経口投与する。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 食後に本剤を投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後2時間の服用は避けること。［16.2.1参照］

7.2 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。

7.3 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	投与量
通常投与量	600mg 1日1回
1段階減量	400mg 1日1回
2段階減量	200mg 1日1回
中止	200mg 1日1回で忍容不能な場合、投与を中止する。

7. 用法及び用量に関連する注意

休薬・減量・中止の基準

副作用	Grade注）	処置
肝機能障害［11.1.1参照］	Grade3のAST増加又はALT増加	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・6週間以内に回復した場合は減量して投与を再開できる。 ・6週間以内に回復しない場合は投与を中止する。
	Grade4のAST増加又はALT増加	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・6週間以内に回復した場合は減量して投与を再開できる。 ・6週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 ・再発した場合は投与を中止する。
	AST又はALTが基準値上限の3倍以上、かつ、血清総ビリルビンが基準値上限の2倍以上	投与を中止する。
間質性肺疾患［11.1.2参照］	Grade1	ベースラインに回復するまで休薬する。 ・6週間以内に回復した場合は同じ用量で投与を再開できる。 ・6週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 ・再発した場合は投与を中止する。
	Grade2～4	投与を中止する。
QT間隔延長［11.1.3参照］	Grade2	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・同じ用量で投与を再開できる。
	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・減量して投与を再開できる。
	Grade4	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する。 ・同じ用量又は減量して投与を再開できる。 ・Grade3以上の再発が認められた場合は減量して投与を再開又は投与を中止する。
	Grade4	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・患者の状態により、減量して投与を再開又は投与を中止する。 ・再発した場合は投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［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、9.1.1、11.1.2参照］

8.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質を補正すること。［9.1.2、10.2、11.1.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがある。[8.3、10.2、11.1.3参照]

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。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。[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3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。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後3週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。[9.5参照]

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)で臨床曝露量(600mg 1日1回)の約0.9倍に相当する量で胎児の骨格異常(骨盤の骨化異常)が認められている。また、動物実験(ウサギ)において臨床曝露量(600mg 1日1回)の約0.03倍に相当する量で母動物の死亡及び流産が認められている。[9.4.1、9.4.2参照]

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。

9.7 小児等

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

本剤は、主にCYP3Aによって代謝される。また、CYP1A2に対して誘導作用を示し、CYP2D6、BCRP、MATE1及びMATE2-Kに対して阻害作用を示す。

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 エリスロマイシン フルコナゾール等 グレープフルーツジュース [16.7.1、16.7.4参照]	本剤の副作用が増強され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、本剤の減量を考慮するとともに、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。	これらの薬剤等が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。
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、16.7.4参照]	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。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール ラベプラゾールナトリウム等 H_2受容体拮抗剤 ファモチジン シメチジン等 [16.7.3参照]	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ること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤との投与間隔を2時間以上あけて投与すること。	
CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン テオフィリン チザニジン等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP1A2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。
CYP2D6の基質となる薬剤 デキストロメトルファン イミプラミン アミトリプチリン等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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。	本剤がCYP2D6阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン イマチニブ等 [16.7.4参照]		本剤がBCRP阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン プロカインアミド シメチジン等 [16.7.4 参照]		本剤がMATE1及びMATE2-K阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール メサドン等 [8.3、9.1.2、11.1.3参照]	QT間隔延長作用を増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがある。

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 肝不全(0.3%)、**肝機能障害**(13.4%)

[7.3、8.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患(1.8%)

[1.2、7.3、8.2、9.1.1参照]

11.1.3 QT間隔延長(19.1%)

[7.3、8.3、9.1.2、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
胃腸障害	下痢(60.8%)、悪心(44.4%)、嘔吐(41.9%)、便秘、腹痛	胃食道逆流性疾患、消化不良、腹部膨満、口内乾燥、鼓腸、胃腸障害、口内炎、嚥下障害	胃炎、消化管運動障害
代謝及び栄養障害	食欲減退、高コレステロール血症、高尿酸血症、高トリグリセリド血症	低アルブミン血症、低カリウム血症、高脂血症、高血糖、低カルシウム血症、低ナトリウム血症	
神経系障害	末梢性ニューロパチー、味覚異常、めまい	頭痛	注意力障害、神経毒性
皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、皮膚乾燥、色素沈着障害、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚炎	爪の障害、多汗症、皮膚剥脱、皮膚亀裂、薬疹、斑状出血、紅斑、蕁麻疹
血液及びリンパ系障害	貧血(32.2%)、好中球数減少、白血球数減少	リンパ球数減少、血小板数減少、白血球数増加、血小板数増加、好中球数増加	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛、筋力低下、四肢痛、背部痛	筋骨格硬直
心臓障害		徐脈、上室性期外収縮、洞性頻脈	心房頻脈、第一度房室ブロック、洞性不整脈、動悸、心室性期外収縮
腎臓及び尿路障害	血中クレアチニン増加、蛋白尿	血尿、尿中蛋白陽性、血中尿素増加、尿中白血球陽性、アルブミン尿	排尿困難
肝胆道系障害	AST増加(69.6%)、ALT増加(66.6%)、血中ビリルビン増加、γ-GTP上昇	血中ALP増加、血中LDH増加	胆嚢炎、肝損傷
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭不快感、喀血、しゃっくり、胸水、喘鳴
眼障害		霧視	白内障、眼球乾燥症
感染症及び寄生虫症		尿路感染、肺炎	上気道感染、咽頭炎
血管障害		高血圧、低血圧	
精神障害		不眠症	
耳及び迷路障害		耳鳴	
その他	疲労、血中CPK増加	体重減少、浮腫、倦怠感、体重増加、発熱、疼痛、胸部不快感	腋窩痛、胸痛、インフルエンザ様疾患、非心臓性胸痛

副作用の発現頻度は、G208試験コホート1～5における本剤600mg 1日1回投与群の患者(159例)及びC203試験における本剤600mg 1日1回投与群の患者(170例)を集計対象とした。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

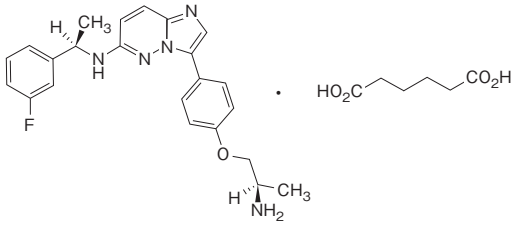
14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

*In vitro*光毒性試験において、陽性結果が得られた。

19. 有効成分に関する理化学的知見	一般的名称：タレトレクチニブアジピン酸塩(Taletrectinib Adipate) 化学名：3-[4-[(2*R*)-2-Aminopropoxy]phenyl]-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine monohexanedioate 分子式：$C_{23}H_{24}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4$ 分子量：551.61 化学構造式：  性　状：白色～帯黄色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、水及びエタノール(99.5)にほとんど溶けない。
21. 承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
22. 包装	33カプセル[プラスチックボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ]
25. 保険給付上の注意	*本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2026年11月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

本剤の最新電子添文等は専用アプリ「添文ナビ®」よりGS1コードを読み取りの上、ご参照ください。

(01)14987170021246

*2025年11月改訂(第2版)

文献請求先及び問い合わせ先
日本化薬株式会社　医薬品情報センター
0120-505-282
日本化薬株式会社　医療関係者向けサイト
https://mink.nipponkayaku.co.jp/

製造販売元　日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

  独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ
  https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

- 専用アプリ「添文ナビ®」で下記のGS1バーコードを読み取りの上、ご覧ください。

(01)14987170021246

添文ナビ®の使い方は下記のURLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求No. IBT-11-C
2026年9月作成