

# ロズリートレクカプセル100 mg, 同200 mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

**ロズリートレクカプセル100 mg**  
**ロズリートレクカプセル200 mg**  
(エヌトレクチニブ)  
(*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん)

第1部 (モジュール1) :  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

## 目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	3
1.5.1 化合物の起源 .....	3
1.5.2 開発の経緯 .....	3
1.5.2.1 非臨床開発の経緯 .....	4
1.5.2.1.1 薬理試験 .....	4
1.5.2.1.2 薬物動態試験 .....	4
1.5.2.1.3 毒性試験 .....	5
1.5.2.2 臨床開発の経緯 .....	5
1.5.3 申請製剤, 申請効能以外の開発の概略 .....	7
1.5.4 開発の経緯図 .....	8
1.5.5 参考文献 .....	9



## 1.5.2 開発の経緯

### 1.5.2.1 非臨床開発の経緯

本薬の非臨床試験は、ICH S9ガイドラインに準拠し、適切な動物種を用いて実施した。*In vivo* の安全性薬理試験及び毒性試験では、げっ歯類としてラットを、また、非げっ歯類としてヒトに近い代謝プロファイル持つイヌを選択した。TRK, ALK, ROS1は、哺乳類細胞の多くに発現しており、ラット及びイヌは、本薬に薬理的に反応するため、薬理学的作用及び化合物関連毒作用を評価するのに適した動物種である。本剤は患者に経口投与されることから、多くの動物試験でも経口にて投与した。

非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験から得られた結果は、本剤の臨床推奨用量（1日1回経口投与600 mg/日）を支持する。

#### 1.5.2.1.1 薬理試験

本薬の薬理作用を評価するため、*NTRK1/2/3*又は*ROS1*融合遺伝子を発現する細胞株を用いて、*in vitro*での増殖抑制活性を検討した。また、標的となるTRK及びROS1、並びに下流シグナル伝達分子のリン酸化に対する本薬の作用と細胞増殖抑制活性との相関性、融合蛋白質を発現する腫瘍細胞株の細胞周期に対する作用及びアポトーシス誘導について調べた。また、本薬のヒトにおける主な代謝物であるM5についてTRK, ROS1及びALKキナーゼに対する阻害活性を評価した。

*In vivo*では、代表的ないくつかの組織に由来し、*NTRK*又は*ROS1*と種々のパートナー遺伝子が融合した遺伝子を発現するヒト腫瘍細胞又は融合遺伝子を導入したBa/F3細胞をマウスに移植したモデルを用いて、本薬の腫瘍増殖に対する抑制活性を評価した。また、融合蛋白質陽性の腫瘍をマウス頭蓋内に移植したモデルを用いて、脳などの中枢神経系における本薬の抗腫瘍活性を評価した。

本薬の安全性薬理試験は、コアバッテリー試験としてラットを用いた中枢神経系、呼吸器系機能に対する試験、*in vitro*ヒトether-a-go-go関連遺伝子(hERG)アッセイ、イヌを用いた心血管テレメトリー試験を実施した。中枢神経系、呼吸器系に対する試験では、雄ラットに比較し、より高い全身曝露を示す雌ラットを用いた。

#### 1.5.2.1.2 薬物動態試験

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄の評価は、主として非臨床毒性試験に使用したラット及びイヌを用い、一部の試験では、薬効薬理で使用したマウスを用いて評価した。投与経路としては、臨床投与経路に準じて経口投与を選択した。なお、バイオアベイラビリティ算出などを目的として、一部の試験では本薬の静脈内投与を実施した。本薬及び活性代謝物M5(脱メチル体)のヒトにおける血漿蛋白結合、代謝並びに薬物相互作用はヒト由来試料を用いて*in vitro*で評価した。生体試料中の本薬及びM5の測定のため、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析(LC-MS/MS)法を開発した。バリデートしたLC-MS/MS法はGLP準拠の毒性試験の一環であるトキシコキネティクス(TK)試験に適用した。

単回経口及び静脈内投与並びに反復経口投与時の血漿中濃度推移をマウス、ラット及びイヌで評価した。

組織分布は、<sup>14</sup>C]entrectinibを白色ラット及び有色ラットに単回経口投与して放射能の分布を定量的全身オートラジオグラフィー(QWBA)で評価した。脳への移行性は単回あるいは反復投与後に採取した脳組織中の濃度をLC-MS/MS法で測定して評価した。本薬及びM5の*in vitro*血漿蛋白結合は平衡透析法で評価した。

*In vitro*代謝では、動物及びヒト肝細胞又は肝ミクロソームを用いて、生成する代謝物等々を評価した。*In vivo*代謝は<sup>14</sup>C]entrectinibを単回経口及び静脈内投与後のラットあるいはイヌの血漿及び糞中の放射能のプロファイルより確認した。尿糞中排泄は<sup>14</sup>C]entrectinibをラット及び

イヌに単回経口及び静脈内投与して評価した。ヒト循環血中で投与薬物由来物質の10%を超える代謝物、あるいは排泄物中で投与量の10%を超える代謝物に関しては構造を同定し、評価した。

代謝関与酵素はヒトチトクロム P450 (CYP) あるいは UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 発現系を用いて評価した。薬物相互作用は、CYP に対してはヒト肝ミクロソームあるいはヒト肝細胞を用いて阻害能あるいは誘導能を確認し、トランスポーターに対しては Caco-2細胞及びヒトトランスポーター発現系を用いて基質となる可能性及び阻害能を評価した。

なお、ラット胚・胎児毒性試験で胎児への影響が明らかなことから、本薬の胎児移行性の検討は不要と判断した。

### 1.5.2.1.3 毒性試験

本薬の毒性評価に用いた試験は、ラット及びイヌを用いた3ヵ月間までの反復経口投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験と幼若ラット毒性試験であり、*in vivo* 各試験は TK 評価を含んでいる。ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、本薬は、2週間投与の2サイクルで4週間と4及び13週間の連日で投与した。生殖発生毒性試験としてラットの胚・胎児発生毒性試験を実施したが、催奇形性及び胎児への影響が認められたことから、ICH S9の考え方に基づき、ウサギの胚・胎児発生毒性試験は実施しなかった。本薬は進行癌の患者を対象としているため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は要求されていない (ICH S9)。一般毒性試験における血液学及び病理学的パラメータの評価において、本薬は免疫系に対して薬理的性質に基づく影響を示さなかったことから、免疫毒性に関する試験は実施しなかった。また、*in vitro* 光毒性試験の結果から、*in vivo* 光毒性試験を実施した。開発中に検出されたエヌトレクチニブ原薬及び製剤中の不純物の安全性を確認するための試験 (細菌を用いた変異原性試験及び反復投与毒性試験) も実施した。更に、ウサギの皮膚及び眼の刺激性試験を実施したが、これらは ICH S9で要求されていない。

使用した用量は、用量制限毒性、標的器官、及び無毒性量 (NOAEL) を同定するために選択した。非臨床毒性試験に使用した動物種において、本薬と主要代謝物である M5の投与用量に応じた全身曝露 (AUC<sub>0-t</sub> 及び C<sub>max</sub>) の関係が明らかになった。

### 1.5.2.2 臨床開発の経緯

本剤は、Nerviano 社がイタリアにおいて臨床開発を開始し、その後、Ignyta 社により継続されていた。その後、Ignyta 社がロシュグループの傘下に入ったことをうけて、Roche/Genentech 社と協働して、臨床開発を継続している。

海外では、米国において、神経芽細胞腫、TRK A/B/C 陽性・ROSI陽性又は ALK 陽性の非小細胞肺癌及び TRK A/B/C 陽性・ROSI陽性又は ALK 陽性の結腸・直腸癌を対象として希少疾病用医薬品指定を受けているほか、小児希少疾病用医薬品の指定も受けている。EU では神経芽細胞腫で希少疾病用医薬品の指定を受けている。さらに、米国では2017年5月12日に Breakthrough therapy の指定を、EU においては2017年10月13日に EMA の PRIME の指定を受けている。

日本では、米国の Ignyta 社が 2017年11月に医薬品後期第 II 相試験開始前相談を実施の上、国際共同第 II 相臨床試験である STARTRK-2試験を実施している。さらに、2018年3月27日付で、「前治療後に疾患が進行又は許容可能な標準治療がない NTRK 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する成人及び小児固形がん患者の治療」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度対象品目に選定されており、同年9月3日に中外製薬に移管されている。さらに、NTRK 融合遺伝子陽性の固形がんに対しては、「NTRK 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がん」を効能・効果として希少疾病指定医薬品の指定を2018年12月6日に取得

している。

本剤の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん及び *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC を適応とした製造販売承認申請を目的とした申請資料には以下の4試験を含める。

- ・ *TRK A/B/C*, *ROS1*, 又は *ALK* 遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした用量漸増第 I 相試験 (ALKA-372-001試験, 以下 ALKA 試験)
- ・ *NTRK1/2/3*, *ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした第 I 相試験 (RXDX-101-01試験, 以下 STARTRK-1試験)
- ・ *NTRK1/2/3*, *ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験 (RXDX-101-02試験, 以下 STARTRK-2試験)
- ・ 再発又は難治性の小児固形がん患者を対象とした非盲検用量漸増拡大第 I/Ib 相試験 (RXDX-101-03試験, 以下 STARTRK-NG 試験)

本剤の第 II 相試験推奨用量 (RP2D) を決定するため, ALKA 試験及び STARTRK-1試験の2つの第 I 相臨床試験を実施し, RP2D を 600 mg を1日1回投与とした。これらの試験には, *NTRK1/2/3*, *ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性で腫瘍タイプに関わらず, 局所進行又は転移性固形がん患者を組み入れた。*NTRK1/2/3*, *ROS1* 又は *ALK* 遺伝子再構成を有し, *TRK*, *ROS1* 又は *ALK* 阻害剤による治療歴のない, RP2D 以上の投与を受けた患者25例 (1例は *ALK* 阻害剤に不耐性) における予備的奏効率は, *NTRK1/2/3* 部分集団で75% (3/4), *ROS1* 部分集団で86% (12/14) 及び *ALK* 部分集団で57% (4/7) であった。さらに, 非小細胞肺癌 (14例), 結腸・直腸癌 (2例), 乳腺相似分泌癌 (MASC) (1例), 悪性黒色腫 (1例), グリア神経細胞腫瘍 (1例) 及び腎細胞癌 (1例) において抗腫瘍反応が認められ, 本剤を用いた治療がベネフィットをもたらす可能性が示唆された<sup>9)</sup>。

本剤のベネフィット・リスクプロファイルが予備的データから良好と考えられることに加え, 標的融合遺伝子の発現率が低く, かつ様々な腫瘍タイプに存在していることから, 国際共同第 II 相臨床試験 (STARTRK-2試験) では, *NTRK1/2/3*, *ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の何れかの固形がん患者を組み入れて, 本剤の有効性及び安全性を検討した。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がんに対する本剤の有効性を評価するため, STARTRK-2試験, STARTRK-1試験及び ALKA 試験の3試験に組み入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者の結果を統合し解析した。本承認申請に用いた有効性解析対象集団は, データカットオフ日 (2018年5月31日) 時点の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者54例から構成されている。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者を対象とした有効性解析対象集団54例の奏効率 (BICR 評価) は, 57.4% (95%CI : 43.21~70.77%) であり, 奏効と判定された被験者の内訳は CR が4例 (7.4%), PR が27例 (50.0%) であった。奏効期間の中央値 (BICR 評価) は10.4カ月 (95%CI : 7.1カ月~評価不能) であった。この結果, 主要評価項目である奏効率は, 95%信頼区間の下限値が閾値に設定した30%を超えており, *NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がんに対する本剤の臨床的意義のある有効性が確認された。なお, がん種別の有効性に着目した場合, 本剤はいずれのがん種でも奏効が認められていた。

また, 脳転移病変を有する11例の脳内病変の奏効率 (BICR 評価) は, 54.5% (95%CI : 23.38~83.25%), 奏効期間の中央値 (BICR 評価) は評価不能 (95%CI : 5.0カ月~評価不能), PFS (BICR 評価) の中央値は, 14.3カ月 (95%CI : 5.1カ月~評価不能) であり, 脳内病変に対する有効性も期待できる結果であった。

更に, STARTRK-2試験に登録された日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者のうち, 有効性解析対象集団に含まれた患者は1例であり, 最良総合効果は BICR 評価, 主治医評価のいずれも PR であった。奏効期間 (BICR 評価) は7.36カ月 (打ち切り), PFS (BICR 評価) は8.28カ月 (打ち切り) であった。

可能な限り多くの日本人 *NTRK* 融合遺伝子陽性患者の有効性を確認することを目的として、2018年5月31日までに STARTRK-2試験に登録され、少なくとも2回以上の腫瘍評価された4例について、追加でデータカットオフ（■■■年■■月■■日）し、有効性を確認した結果、4例中4例で奏効が認められた。

また、STARTRK-NG 試験の結果から、小児での本剤の有効性も期待できる結果であった。

安全性については、本剤の安全性プロファイルを包括的に評価するため、STARTRK-2試験、STARTRK-1試験、ALKA 試験及び STARTRK-NG 試験の4試験の2017年11月30日までに登録された患者の安全性データを、2018年5月31日にデータカットオフし、統合して分析をした。その結果、有害事象の発現頻度、重症度及び重篤度から本剤は成人、小児患者ともに忍容可能であると考えられる。本剤には、うっ血性心不全、QT 間隔延長、認知障害、失神のようなリスクはあるものの、休薬・減量や適切な治療によって管理可能であると判断した。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者に対し、本剤の有用性が示唆される結果が得られたことから、■■■年■■月■■日に医薬品申請前相談を実施した上で、医薬品製造販売承認申請を行うものである。

なお、*NTRK* 融合遺伝子陽性の患者の適応判定の補助を目的として、Local test で用いられた Foundation One および Foundation One Heme と同じプラットフォームを用いた Foundation One CDx がンゲノムプロファイルの承認事項一部変更承認申請を、2019年1月18日に実施している。

### 1.5.3 申請製剤、申請効能以外の開発の概略

該当せず

### 1.5.4 開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を図 1.5.4-1に示す。

図 1.5.4-1 開発の経緯図

試験項目		国内	海外														
品質	製造、品質に関する試験	原薬	○														
		製剤	○														
	安定性	原薬	○														
		製剤	○														
非臨床	薬効果理試験		○														
	薬物動態試験		○														
	毒性試験	単回投与毒性試験	○														
		反復投与毒性試験	○														
		遺伝毒性試験	○														
		生殖発生毒性試験	○														
		幼若毒性試験	○														
		局所刺激性試験	○														
		その他	○														
		その他	○														
	臨床	第I相試験	固形がん患者	○	ALKA試験											2012年10月	試験継続中
			固形がん患者	○	STARTRK-1試験											2014年7月	試験継続中
		第II相試験	固形がん患者	○	STARTRK-2試験											2015年11月	試験継続中
			固形がん患者(22歳以下)	○	STARTRK-N3試験											2016年5月	試験継続中
薬理試験		健康成人	○														
		健康成人	○														
		健康成人	○														
		健康成人	○														
		健康成人	○														
		健康成人	○														
	健康成人	○															
	健康成人	○															
固形がん患者	○																

### 1.5.5 参考文献

- 1) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1693-703.
- 2) Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012;18(3):378-81.
- 3) Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189-97.
- 4) Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):590-8.
- 5) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561-6.
- 6) Wai DH, Knezevich SR, Lucas T, Jansen B, Kay RJ, Sorensen PH. The ETV6-NTRK3 gene fusion encodes a chimeric protein tyrosine kinase that transforms NIH3T3 cells. *Oncogene.* 2000;19(7):906-15.
- 7) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-71.
- 8) Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25-34.
- 9) Drilon A, Siena S, Ou SHI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7(4):400-9.

**ロズリートレクカプセル100 mg**  
**ロズリートレクカプセル200 mg**  
**(エヌトレクチニブ)**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

## 目次

	<u>頁</u>
1.6 外国における使用状況等に関する資料 .....	3
1.6.1 外国における承認申請状況 .....	3
1.6.2 企業中核データシート(Core Data Sheet) .....	4

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国における承認申請状況

ロズリートレクカプセル100 mg, 同200 mg (以下, 本剤) は海外において承認を取得している国又は地域はない。

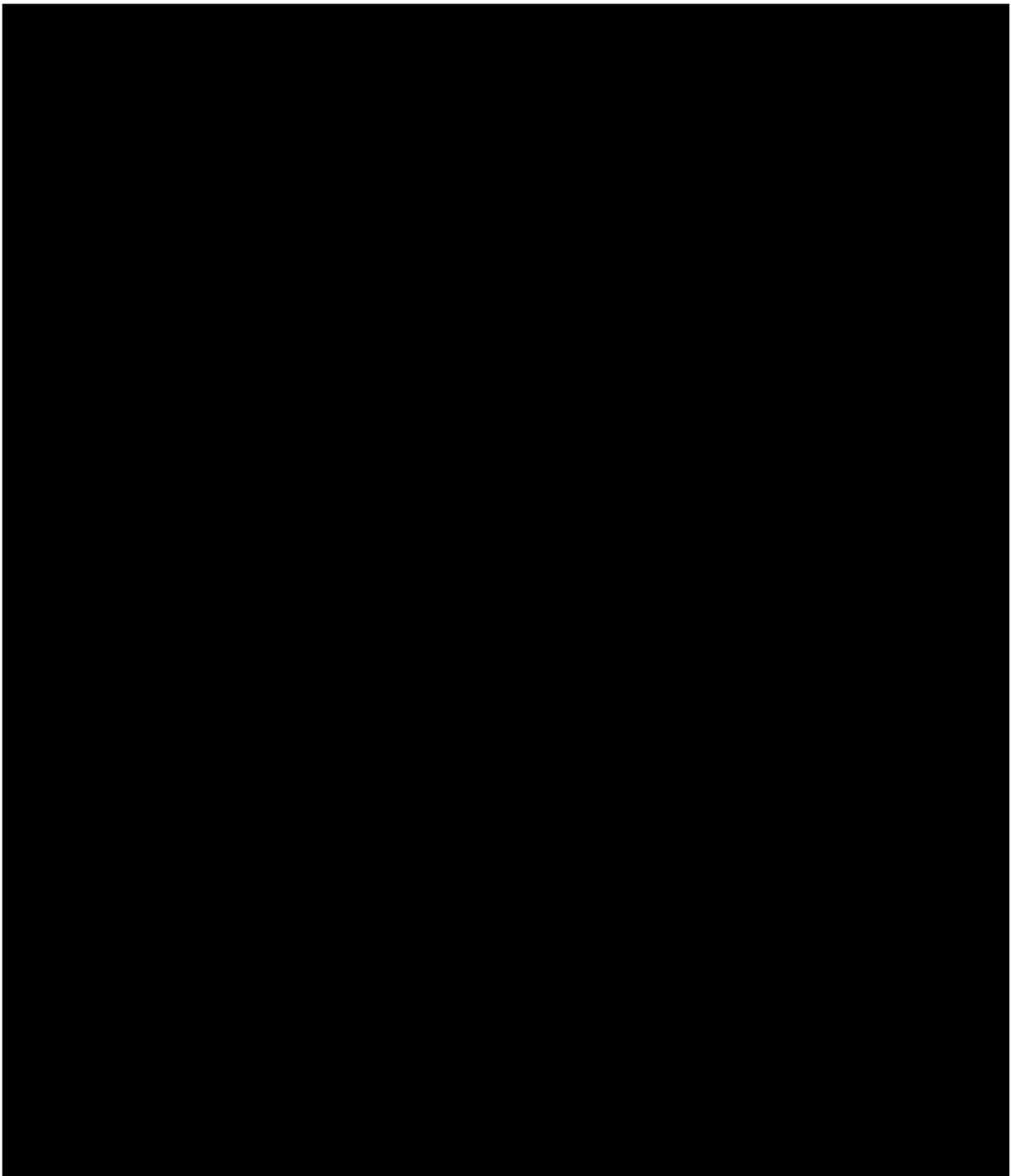
本剤の企業中核データシート(Core Data Sheet)を1.6.2に添付する。

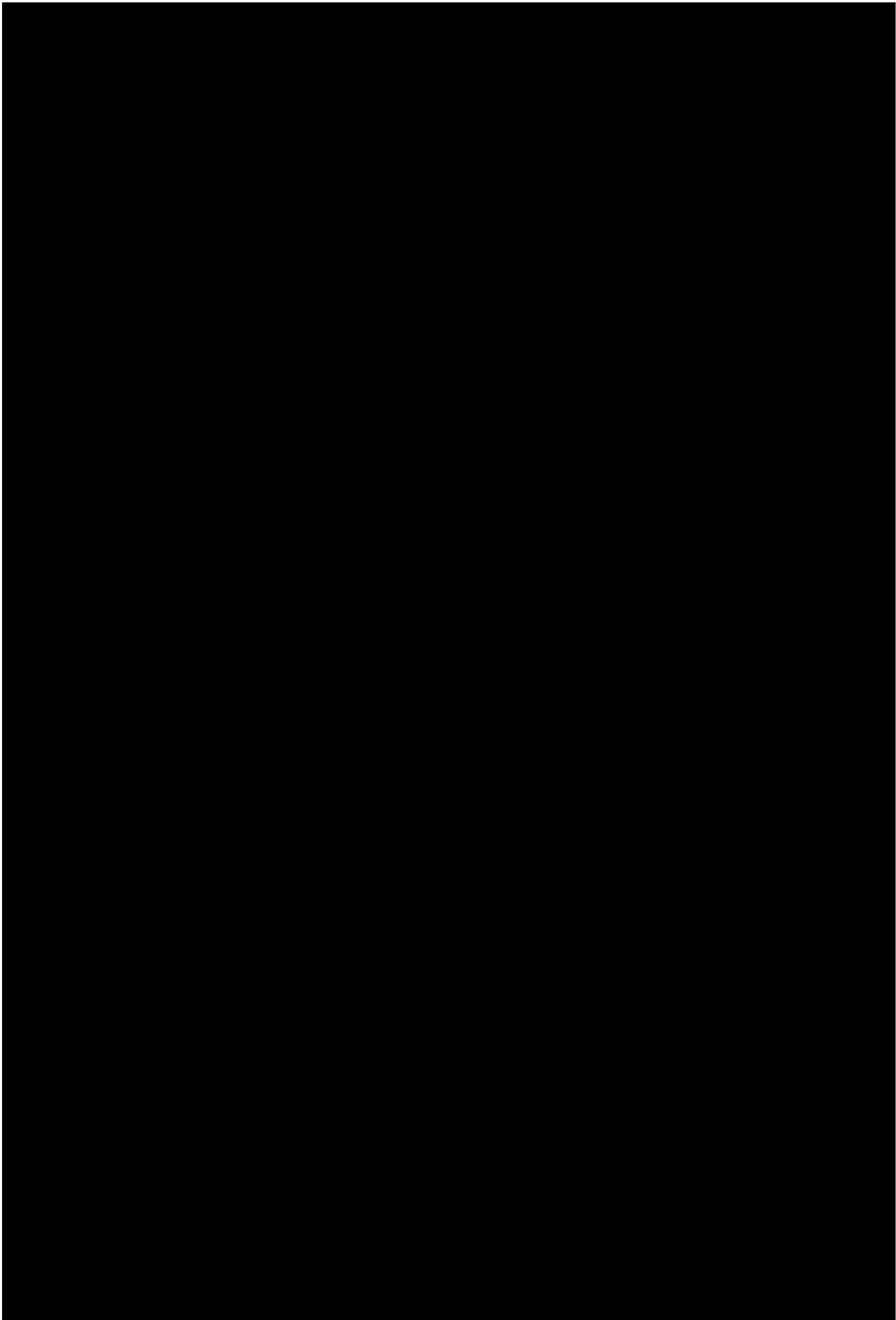
**Core Data Sheet**

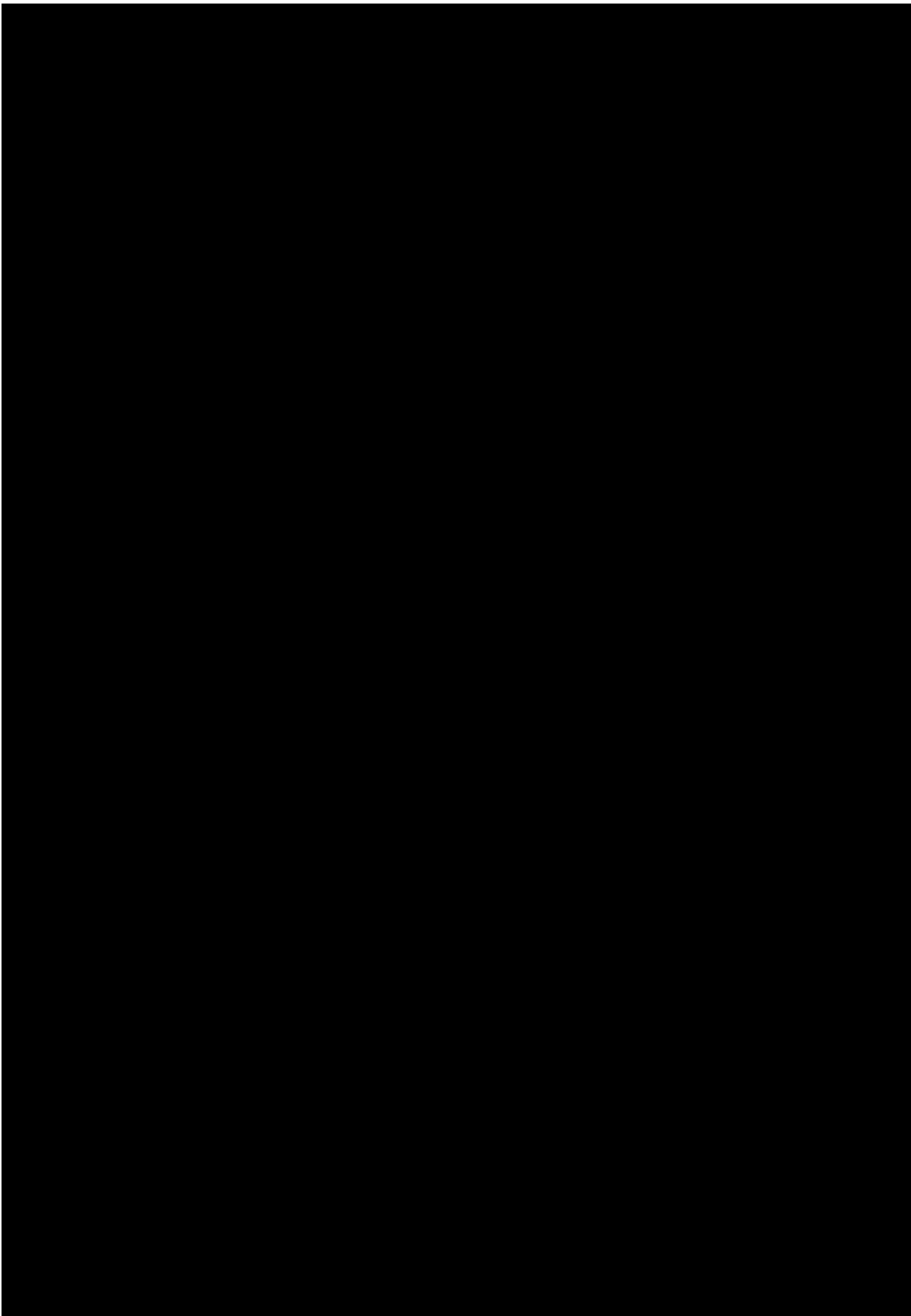
**CORE DATA SHEET**

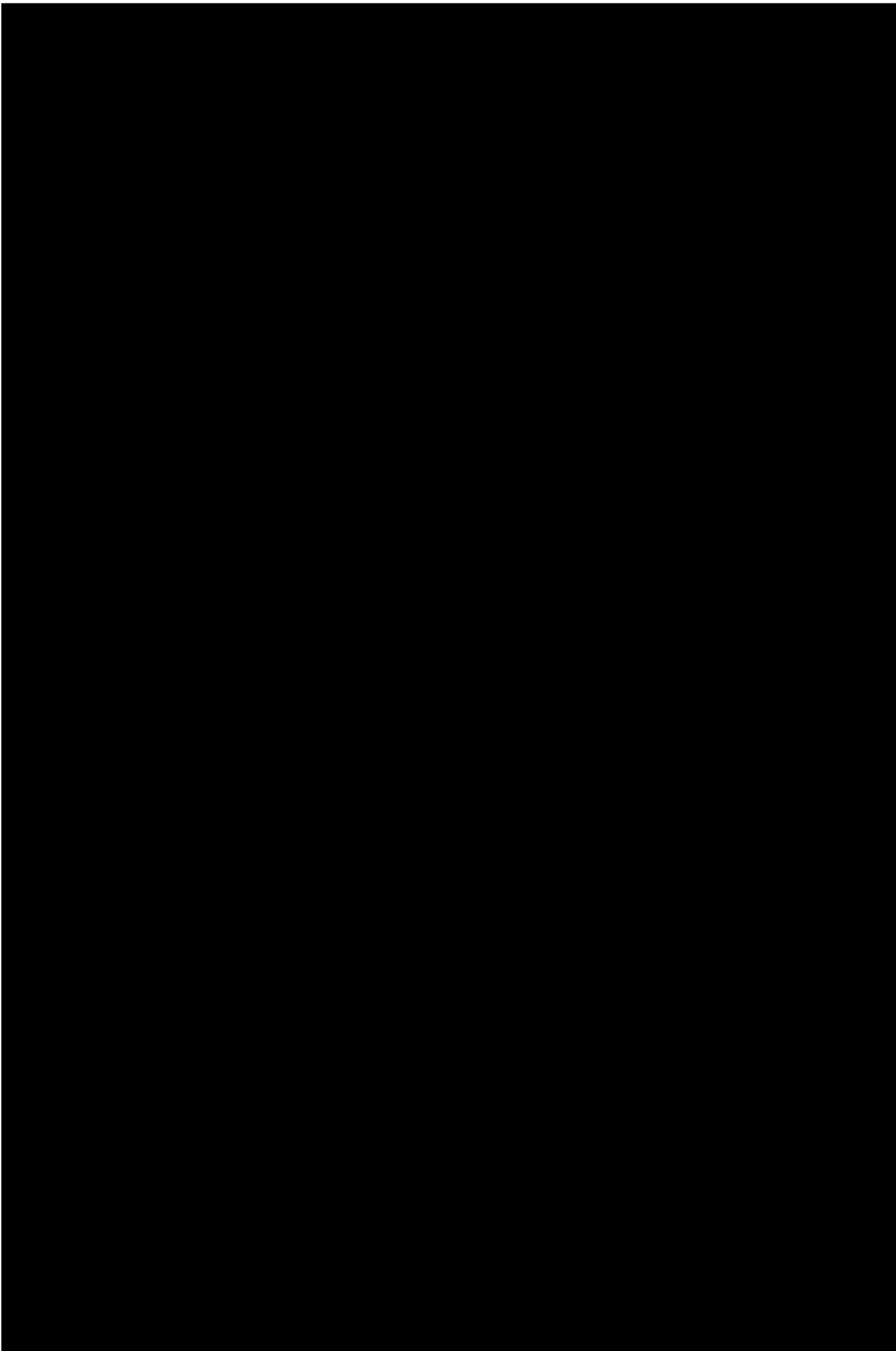


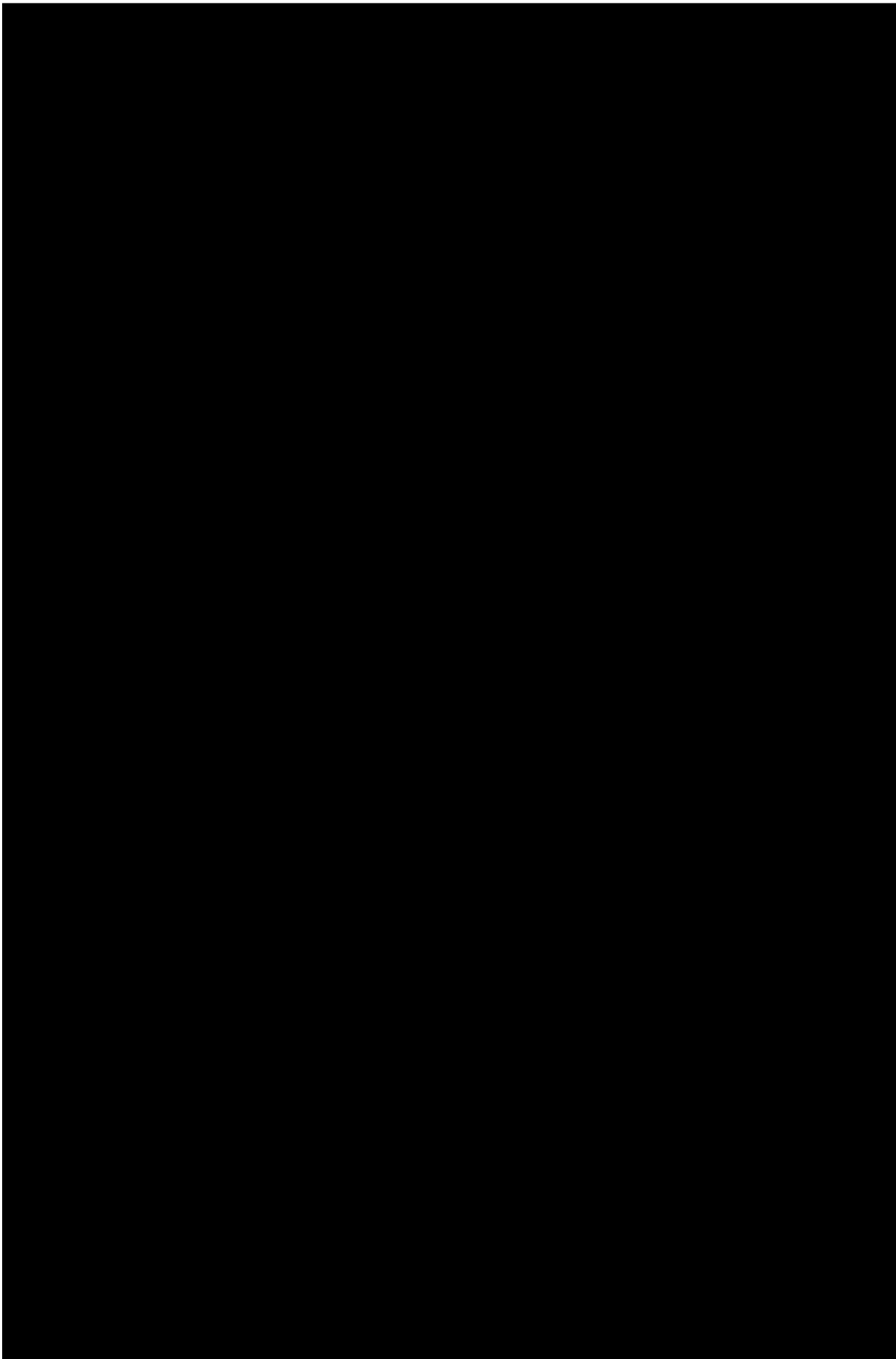
Entrectinib

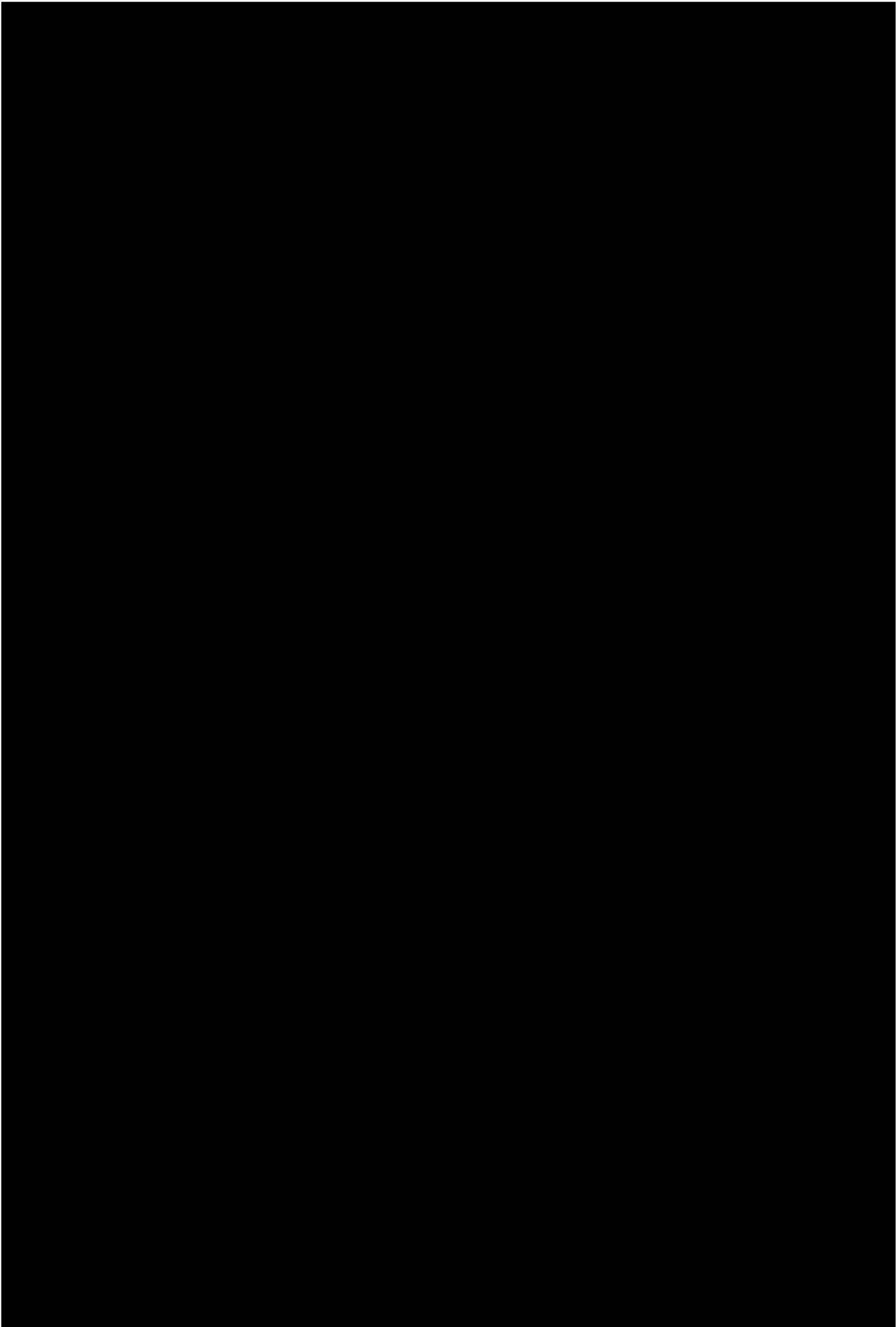


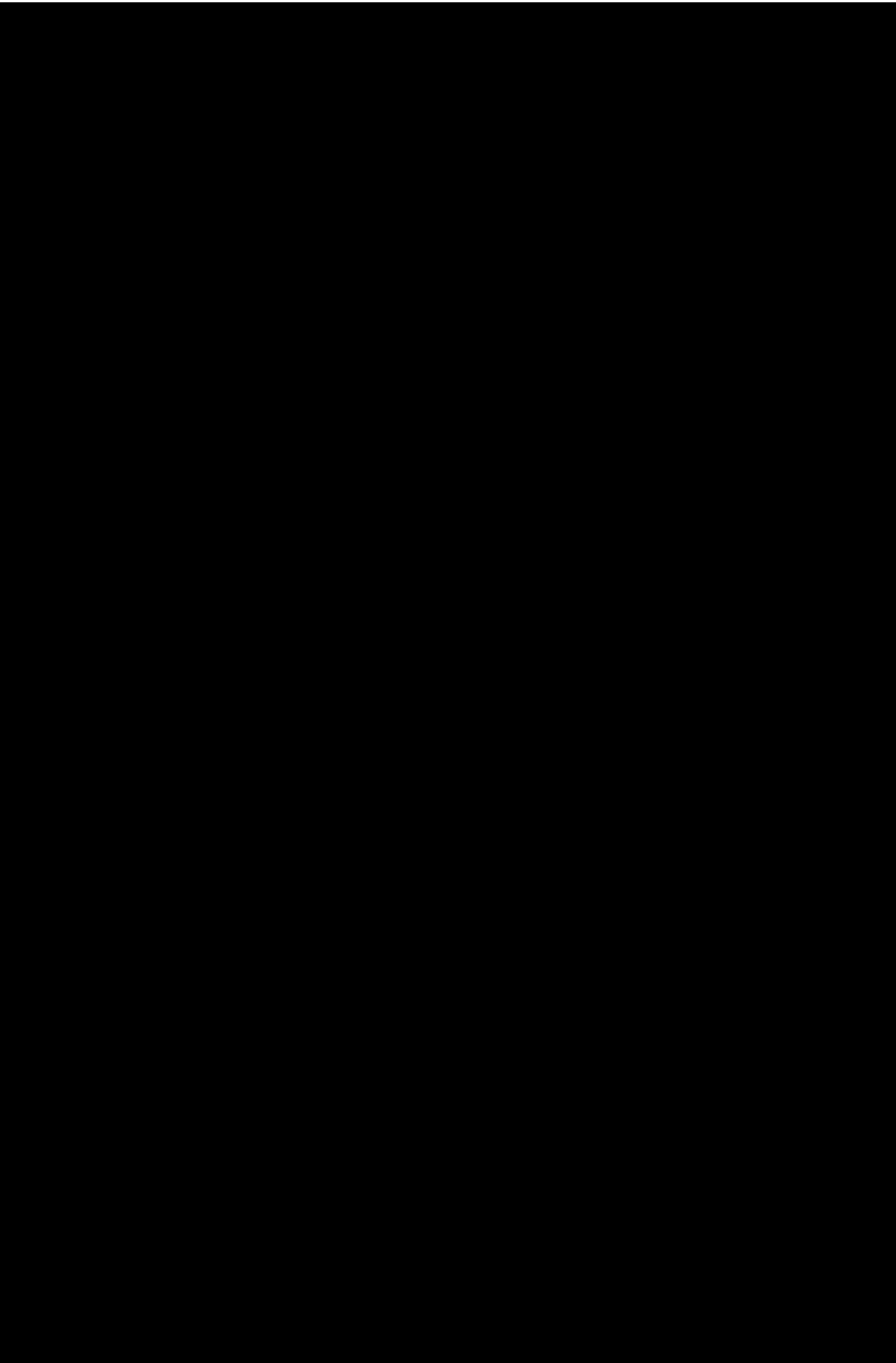


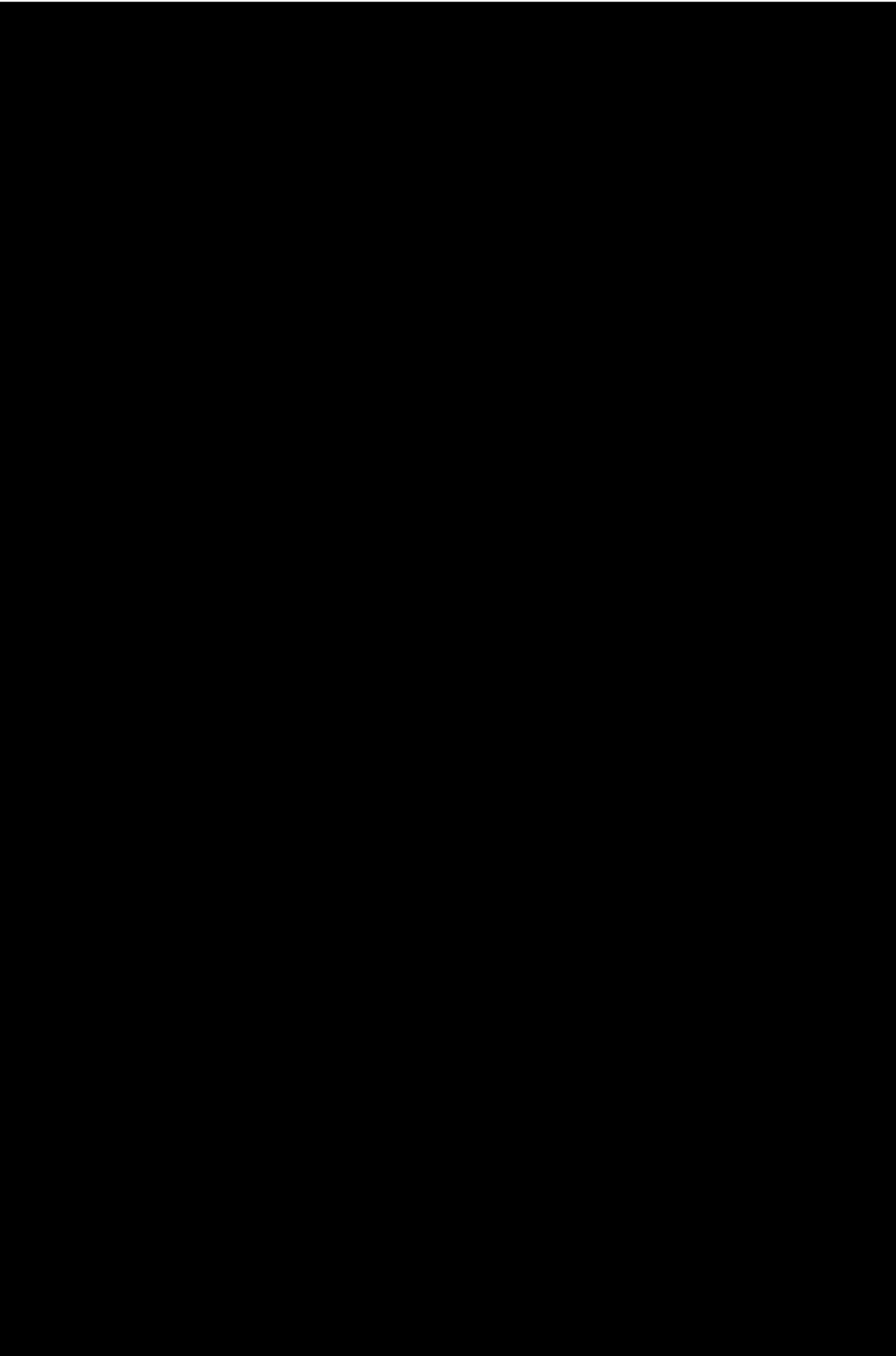


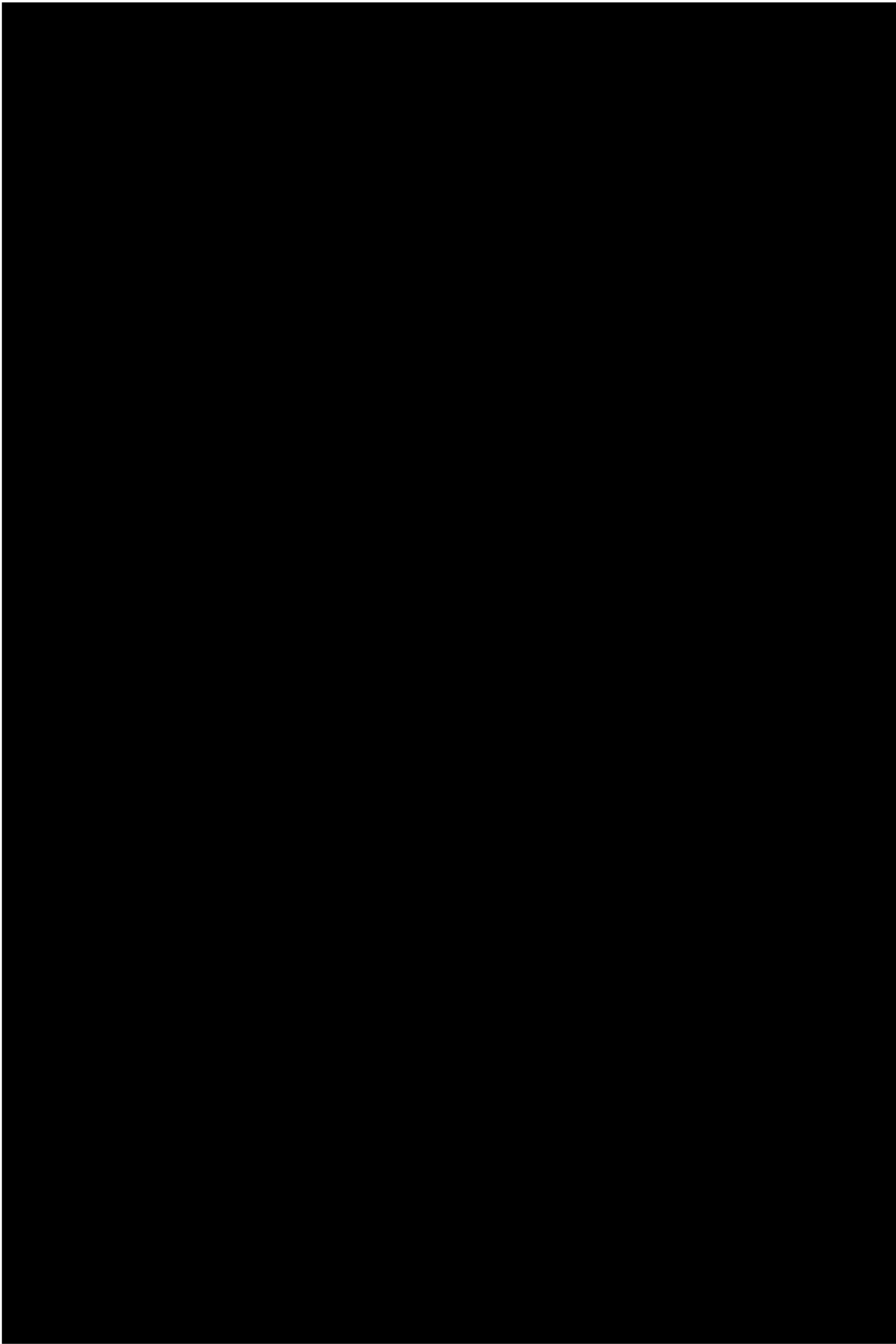


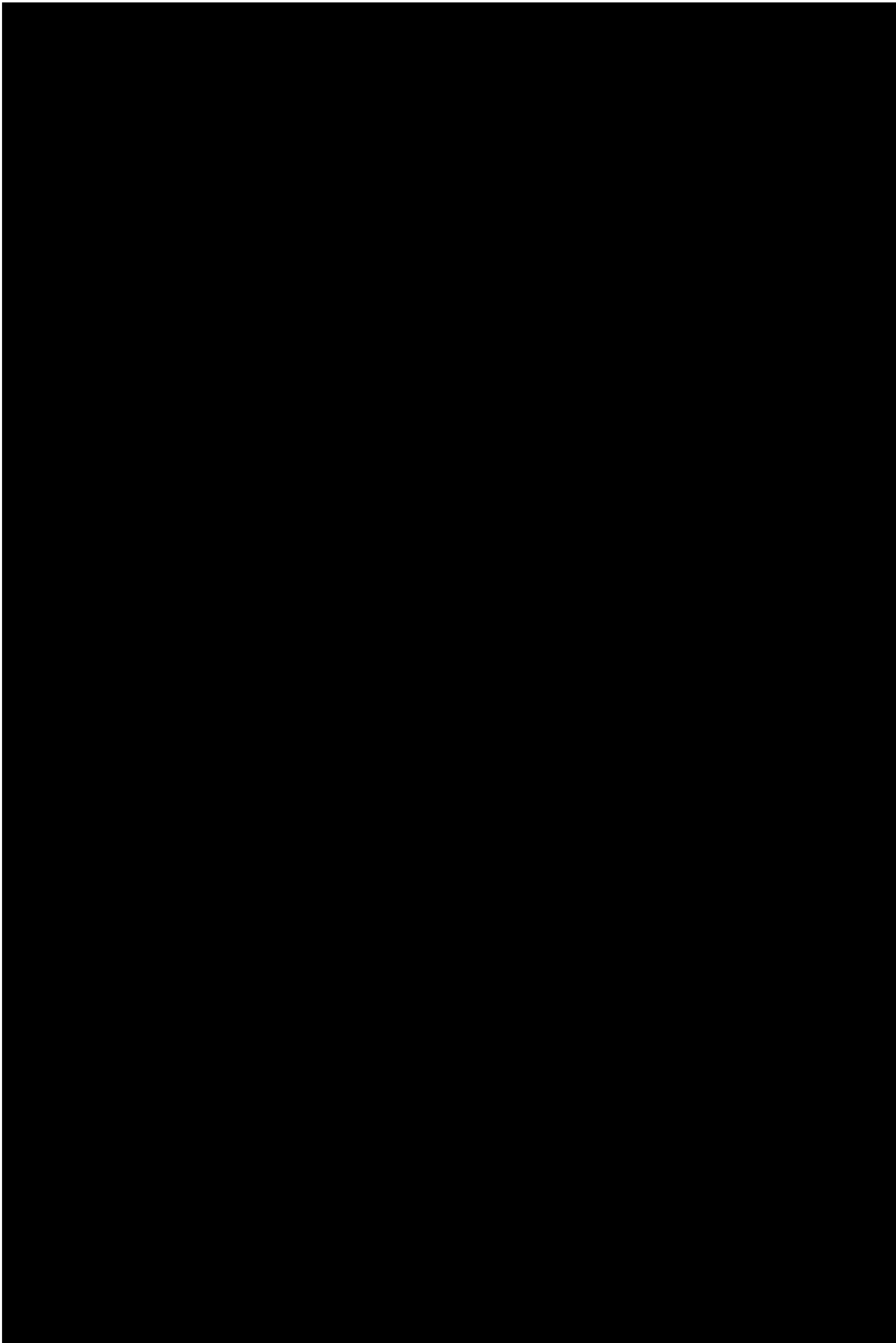


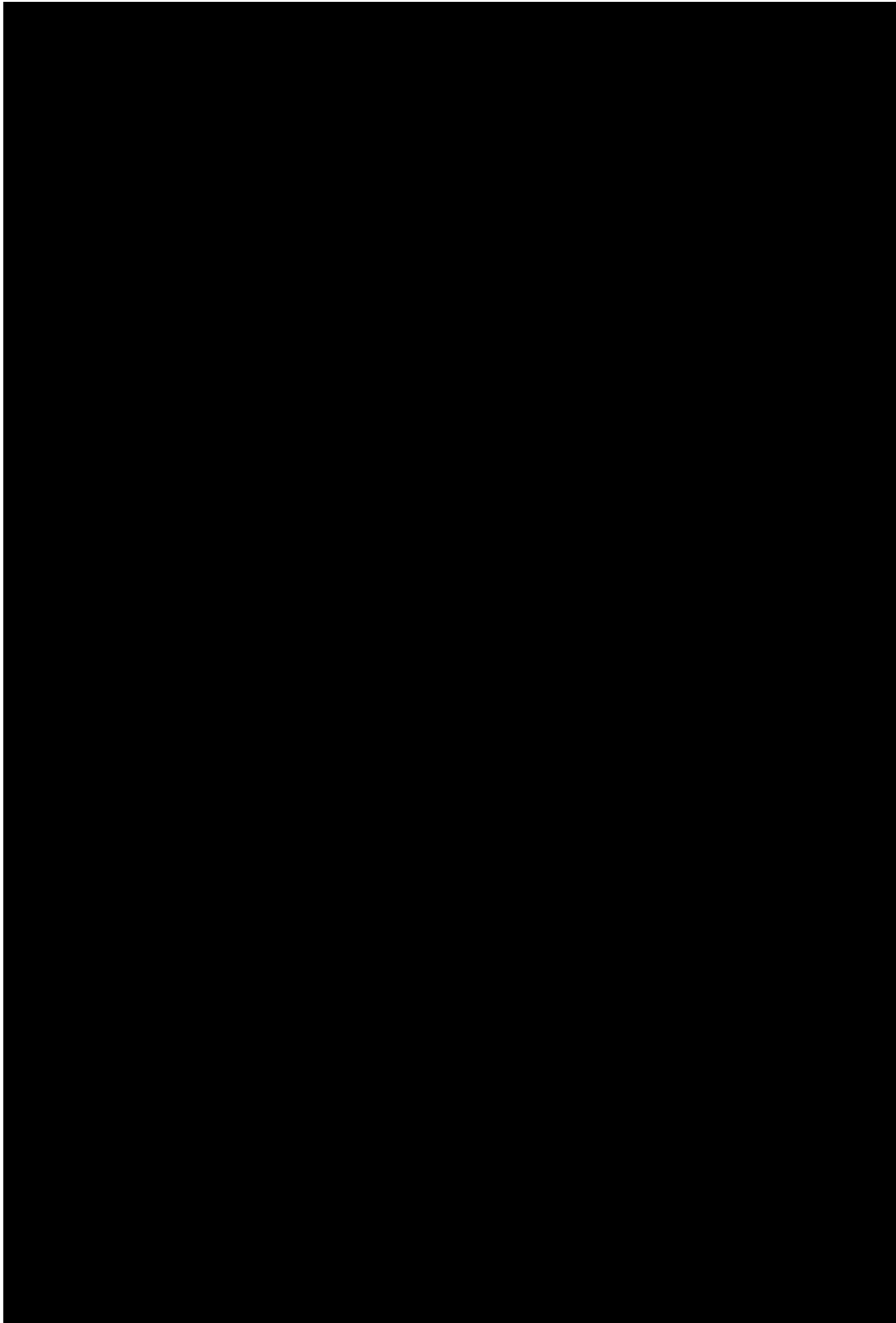


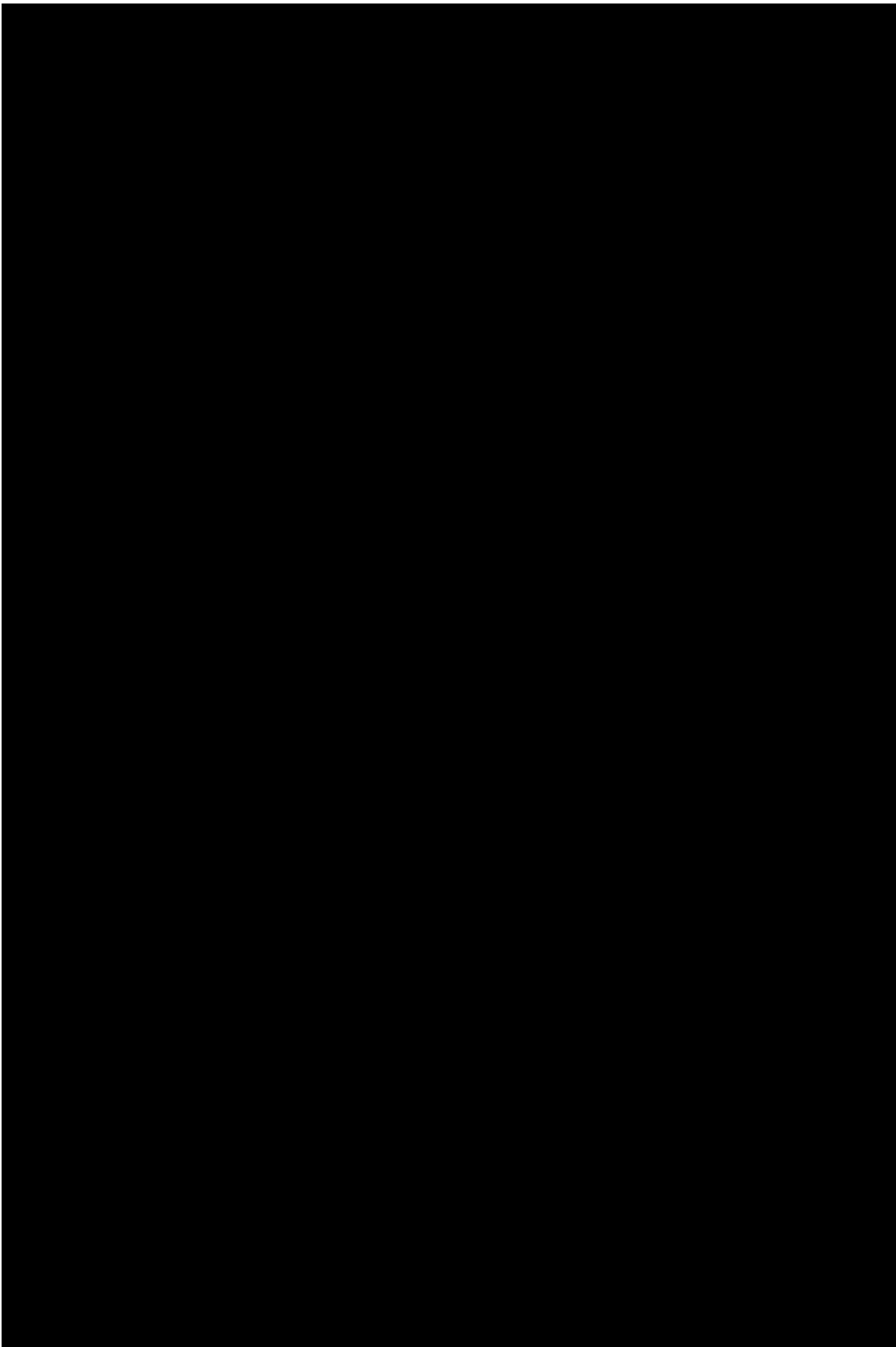


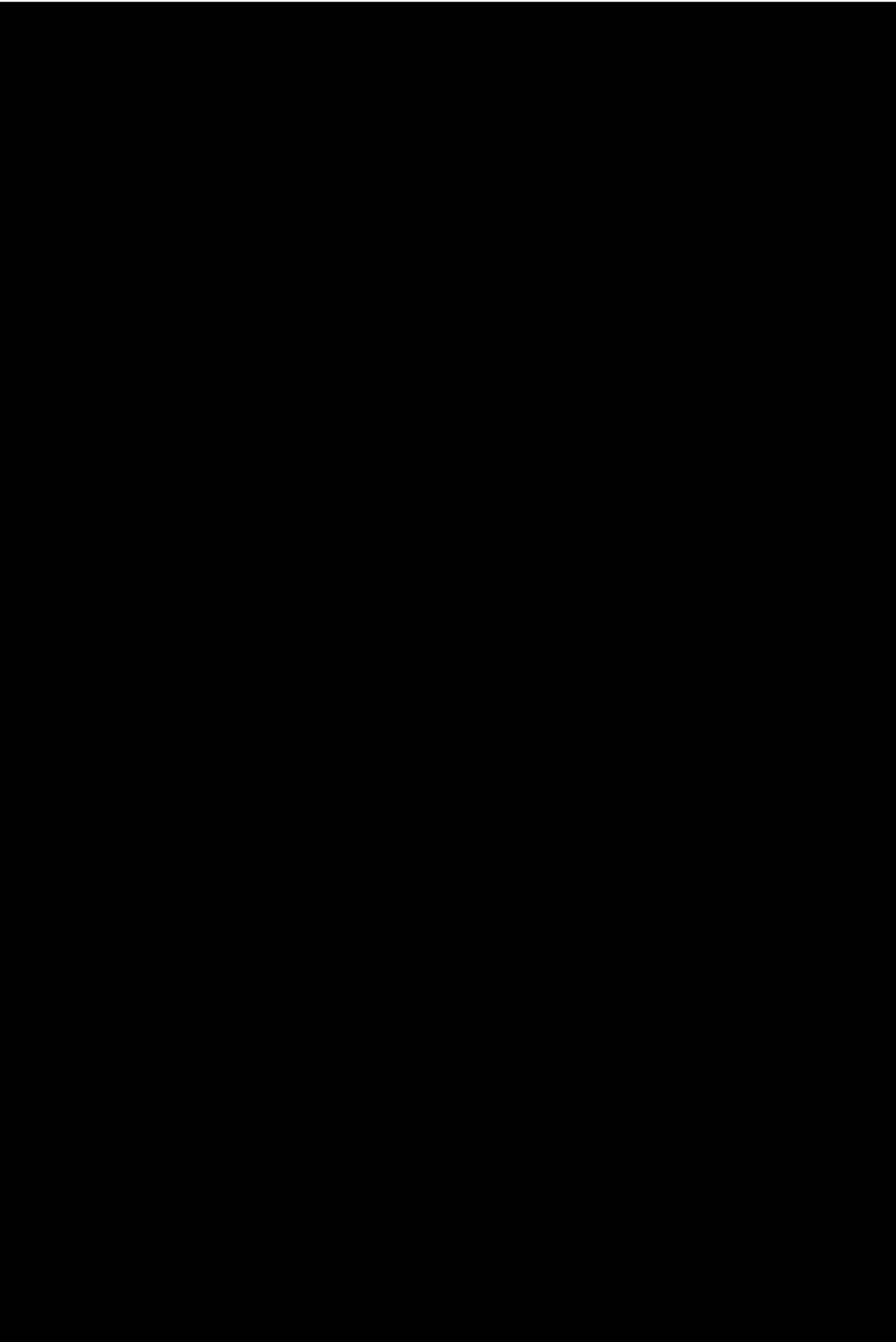


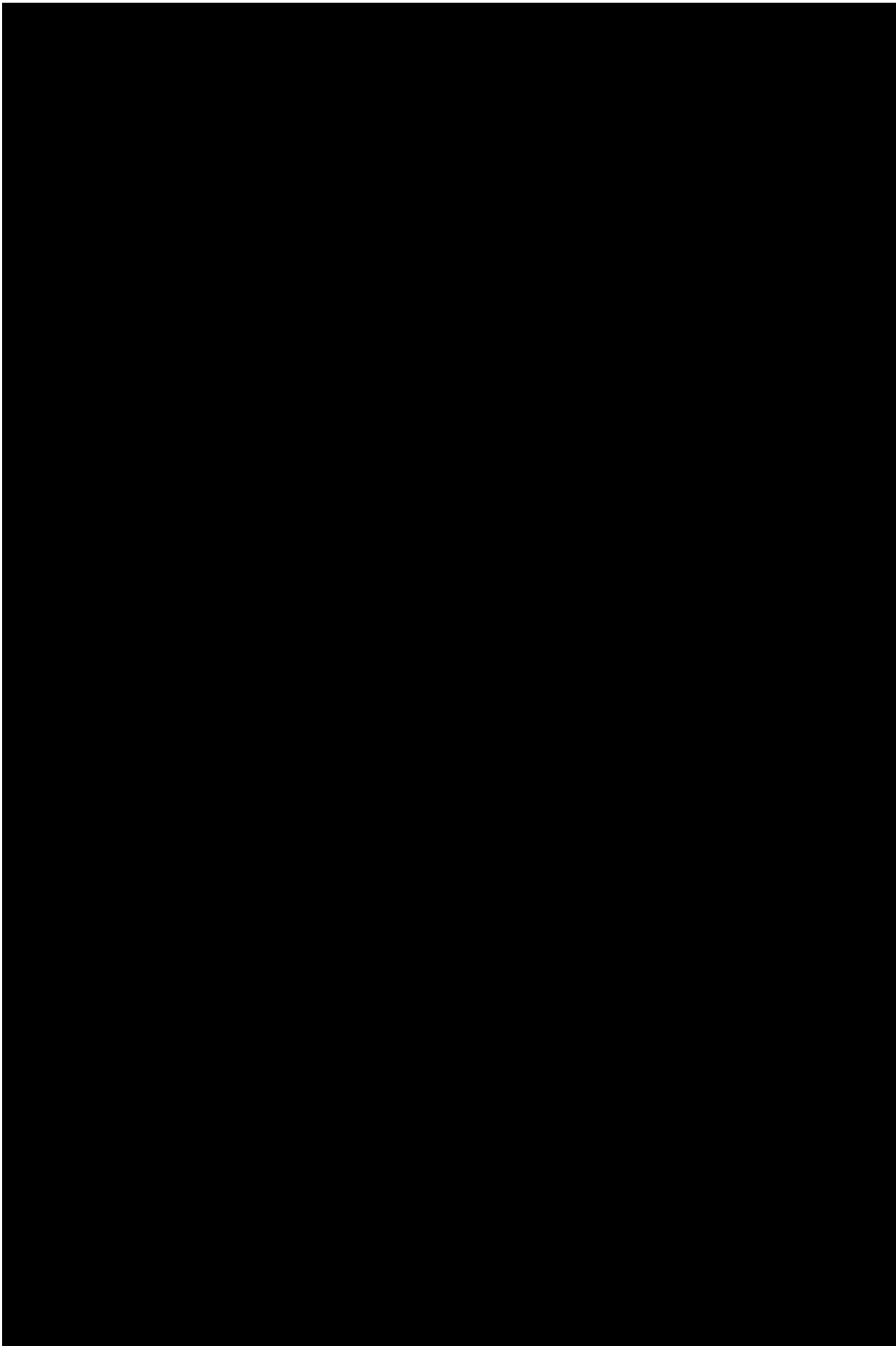


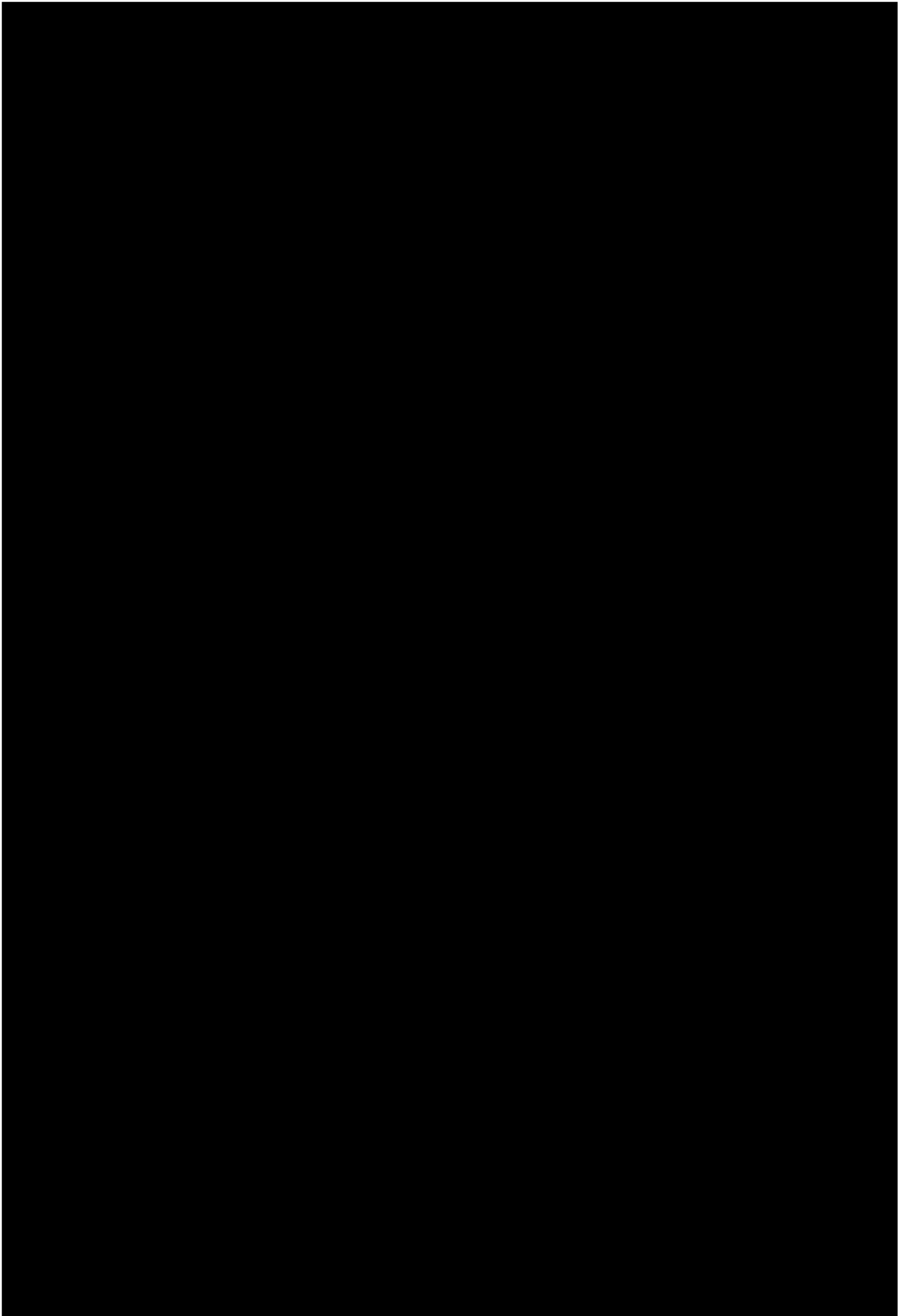


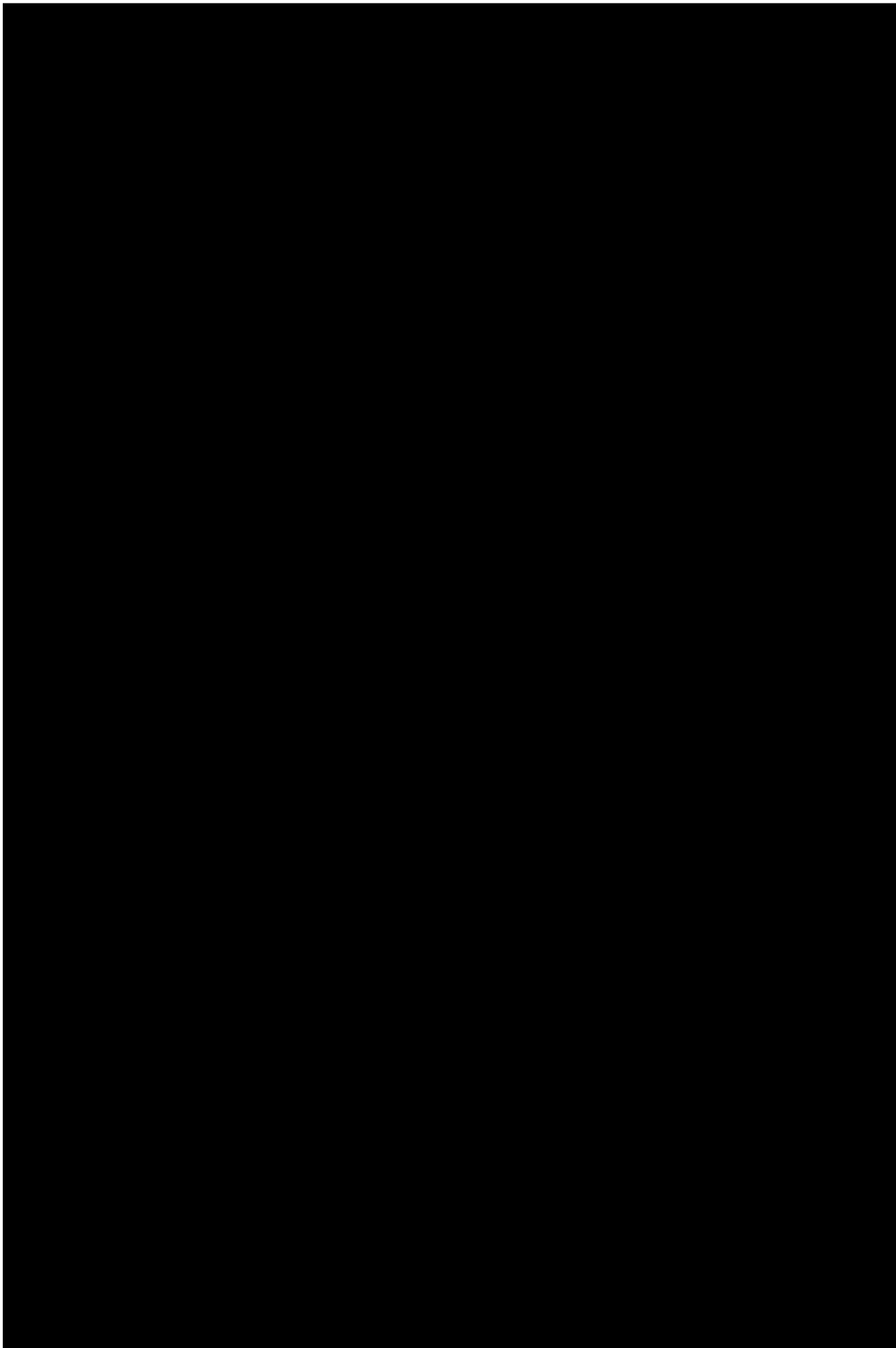


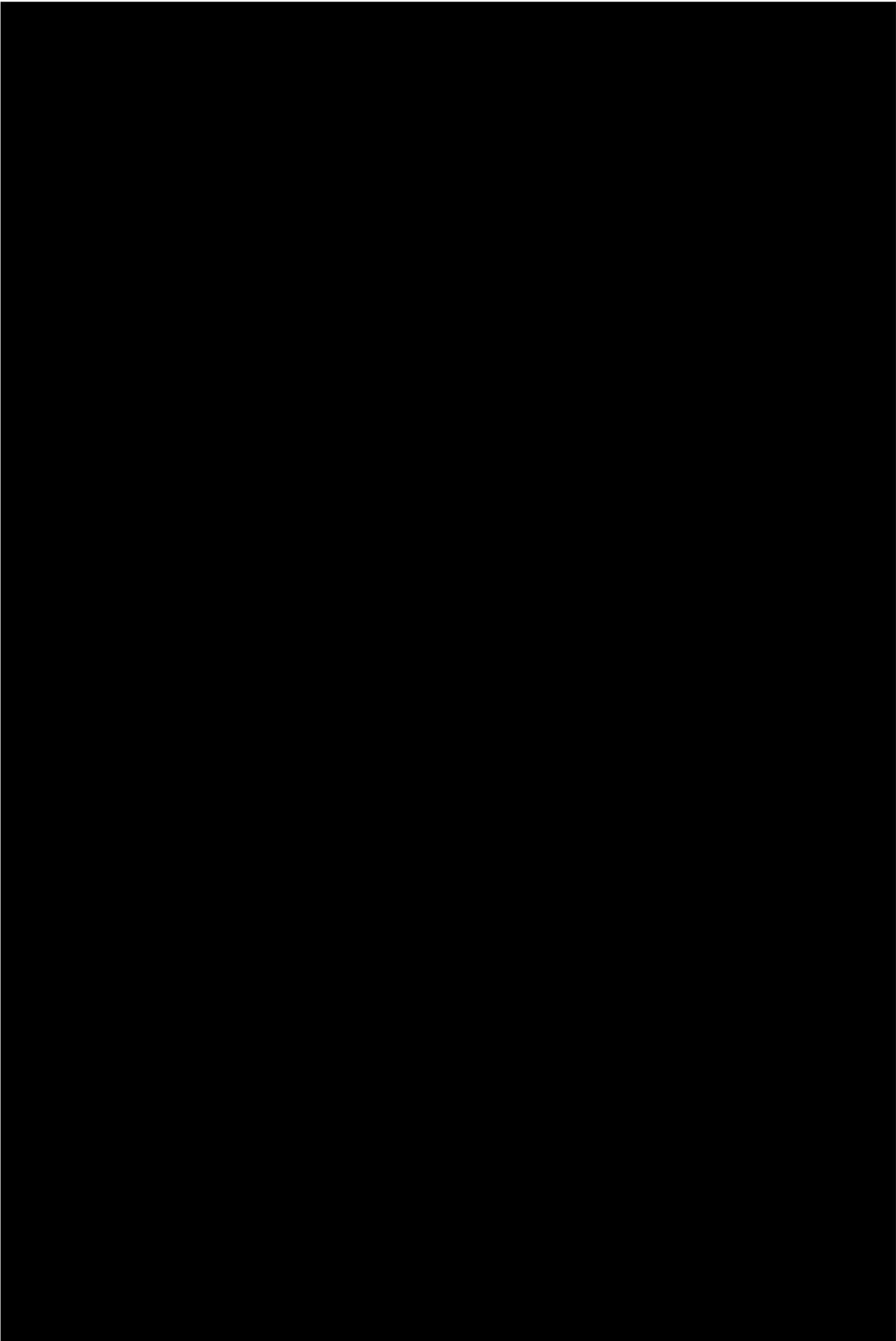


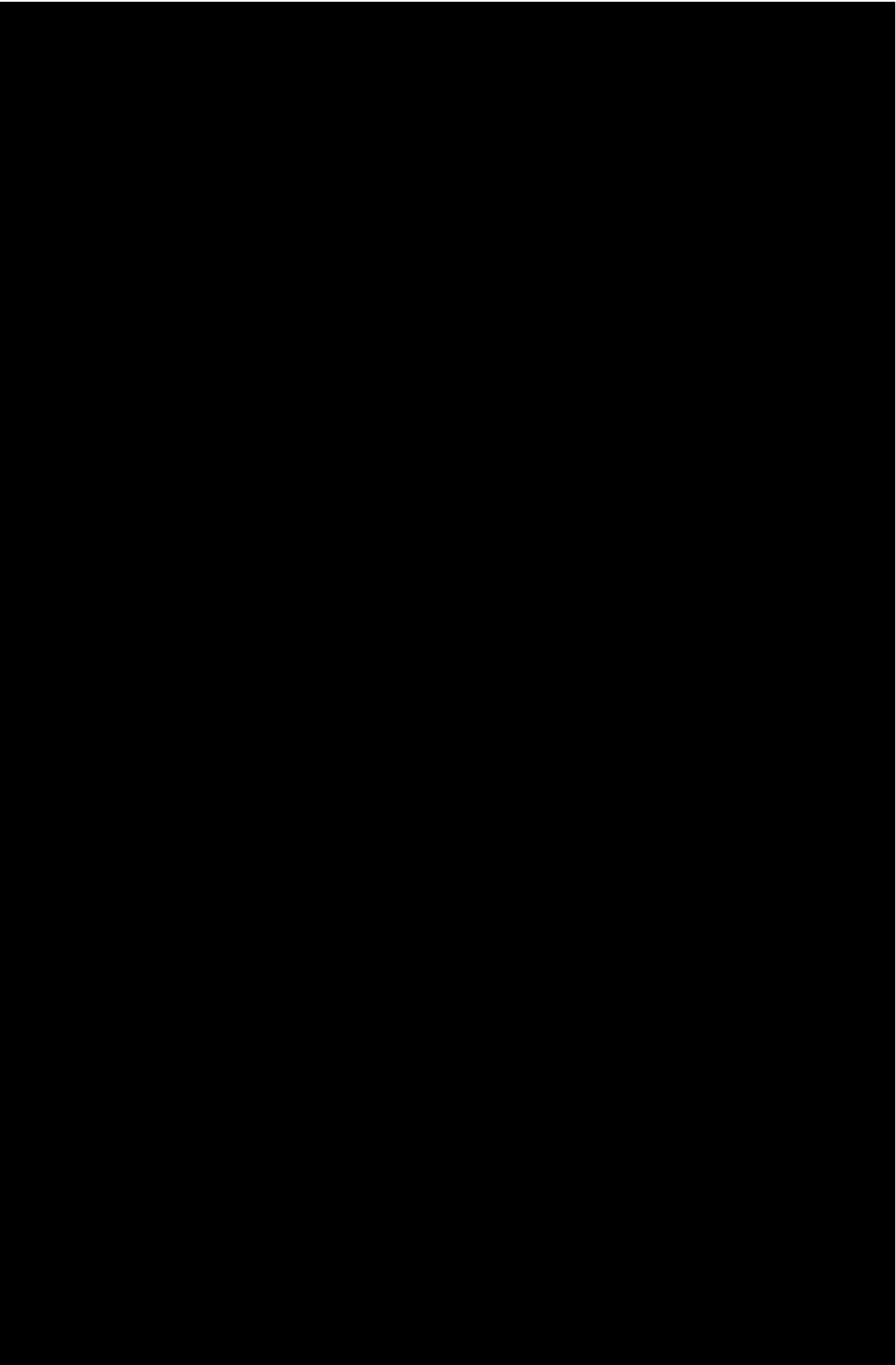


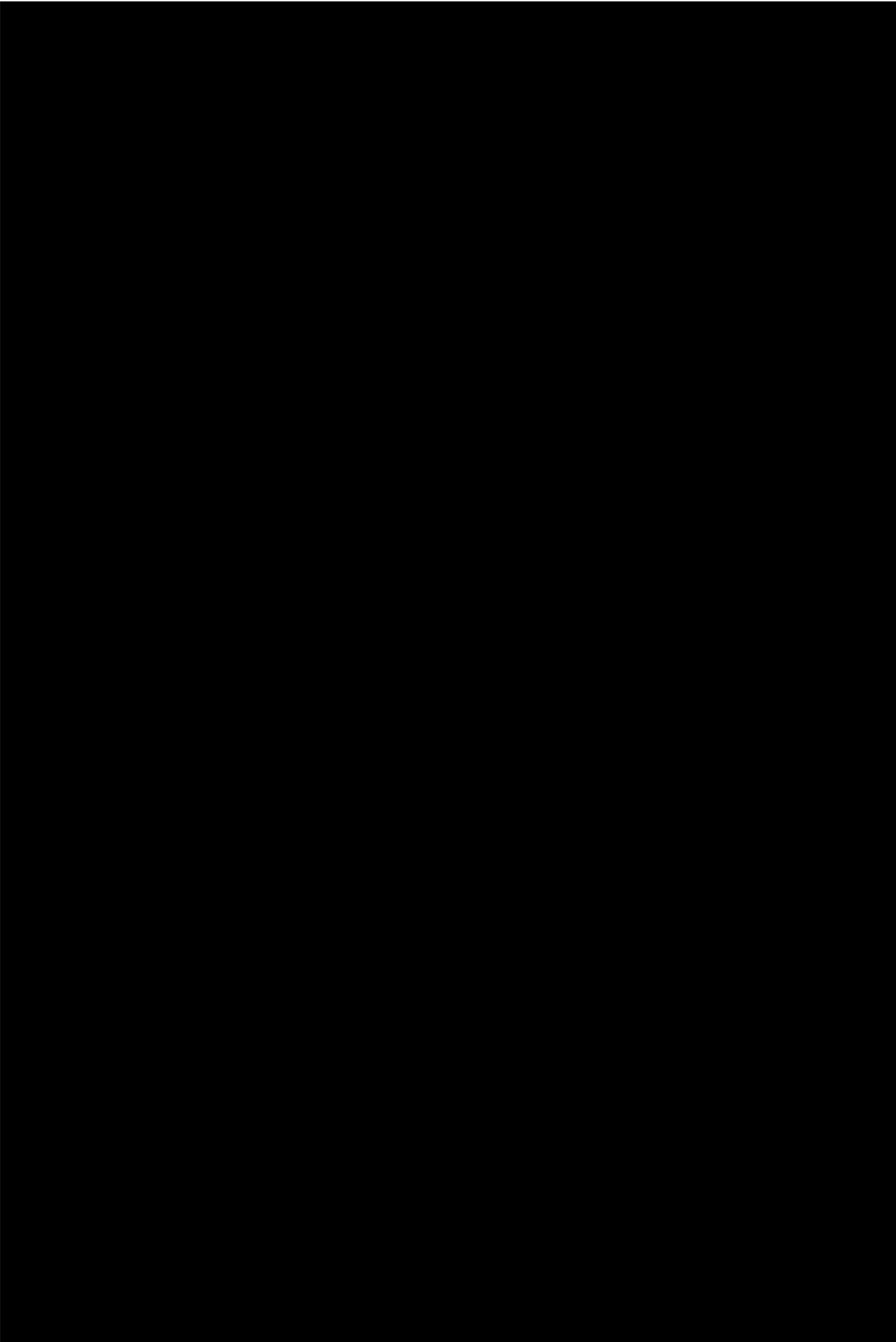


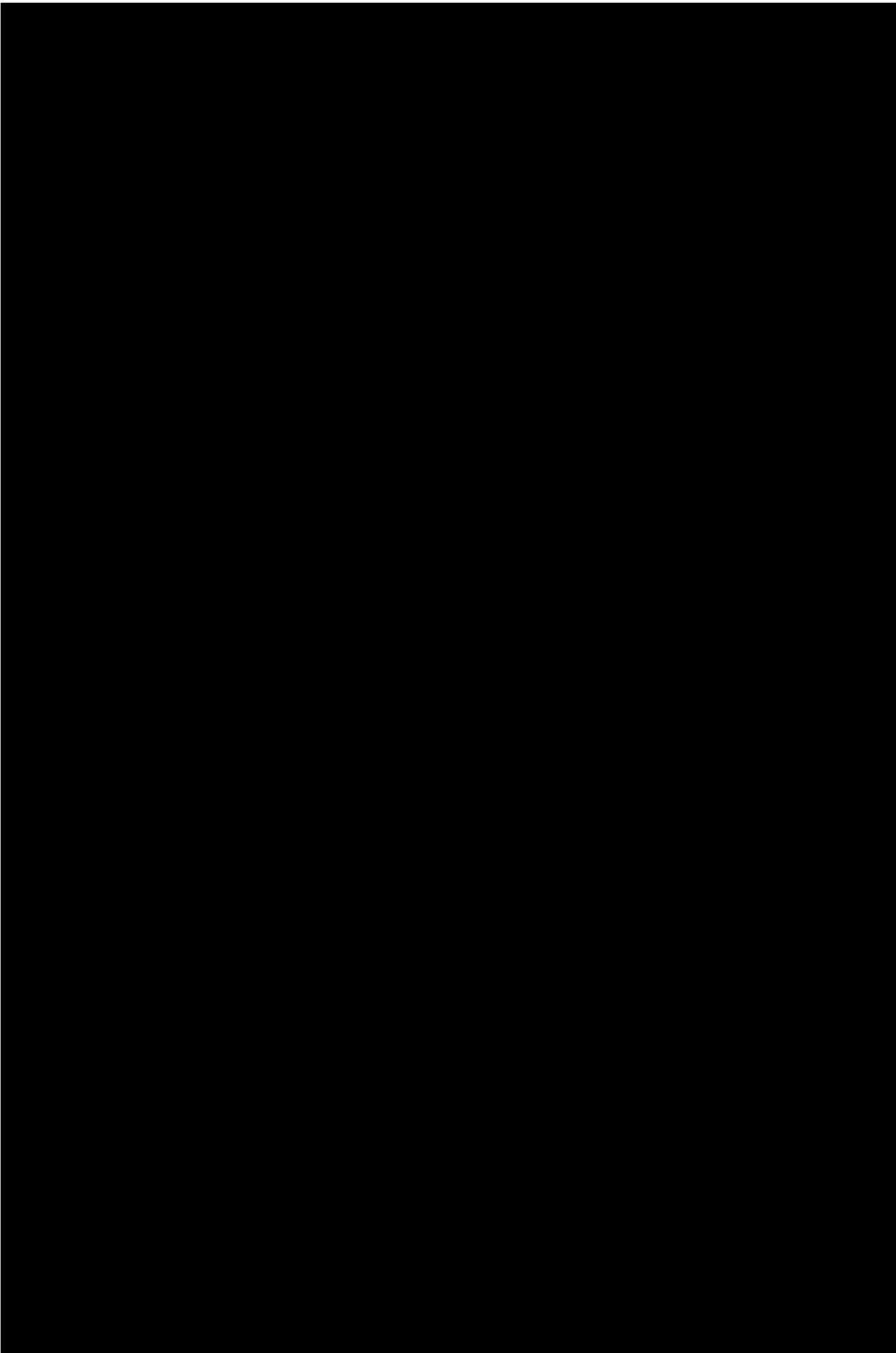


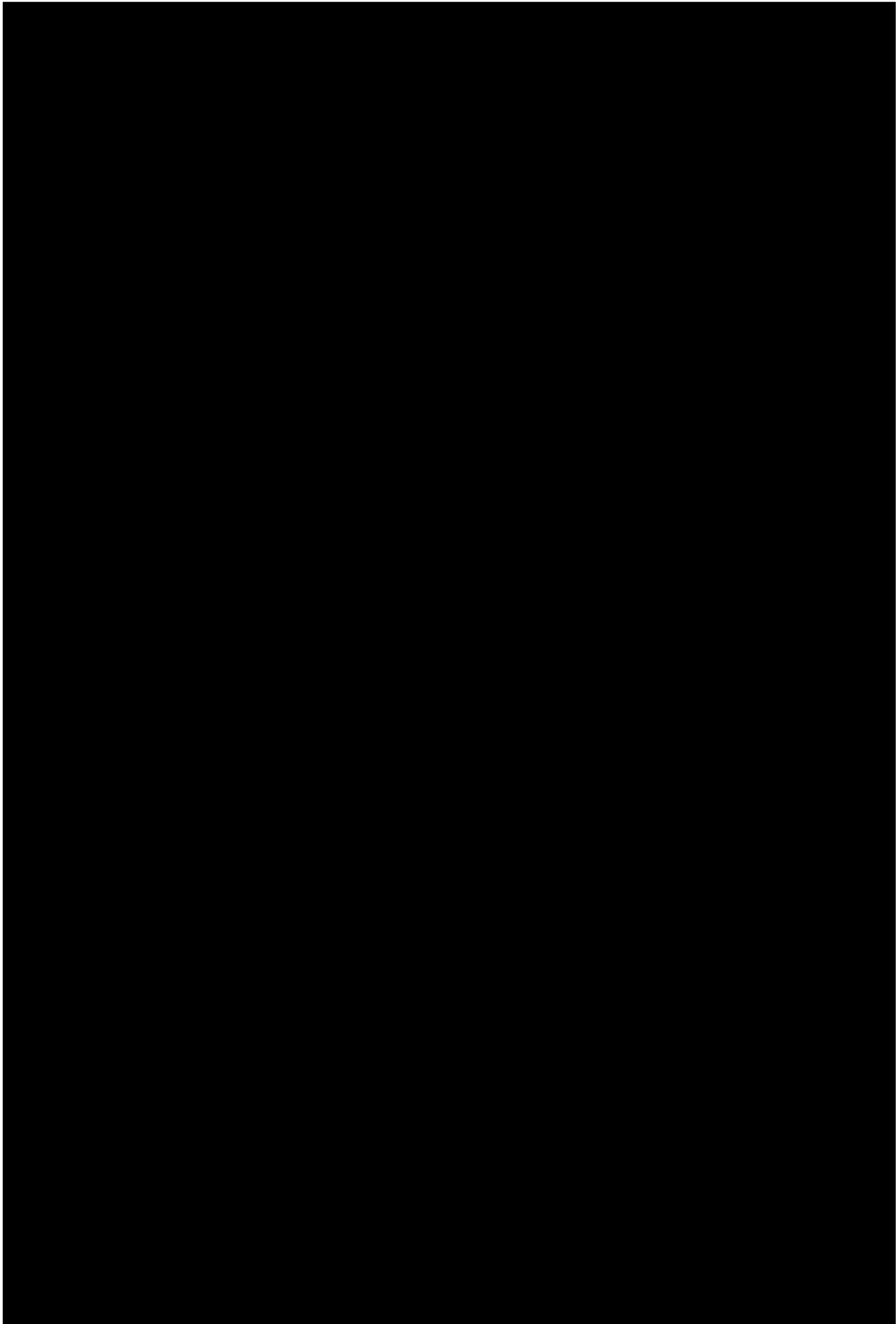


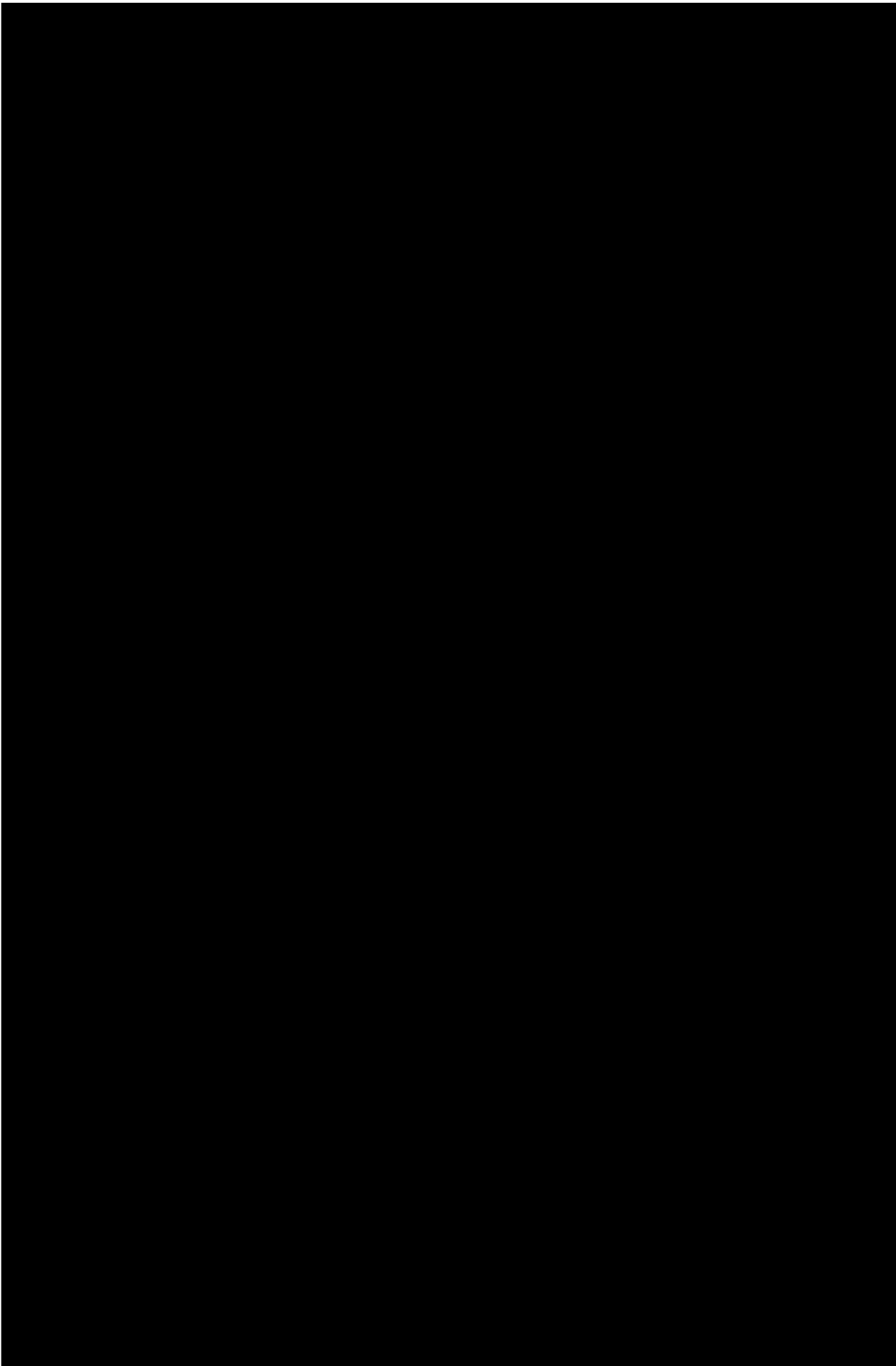


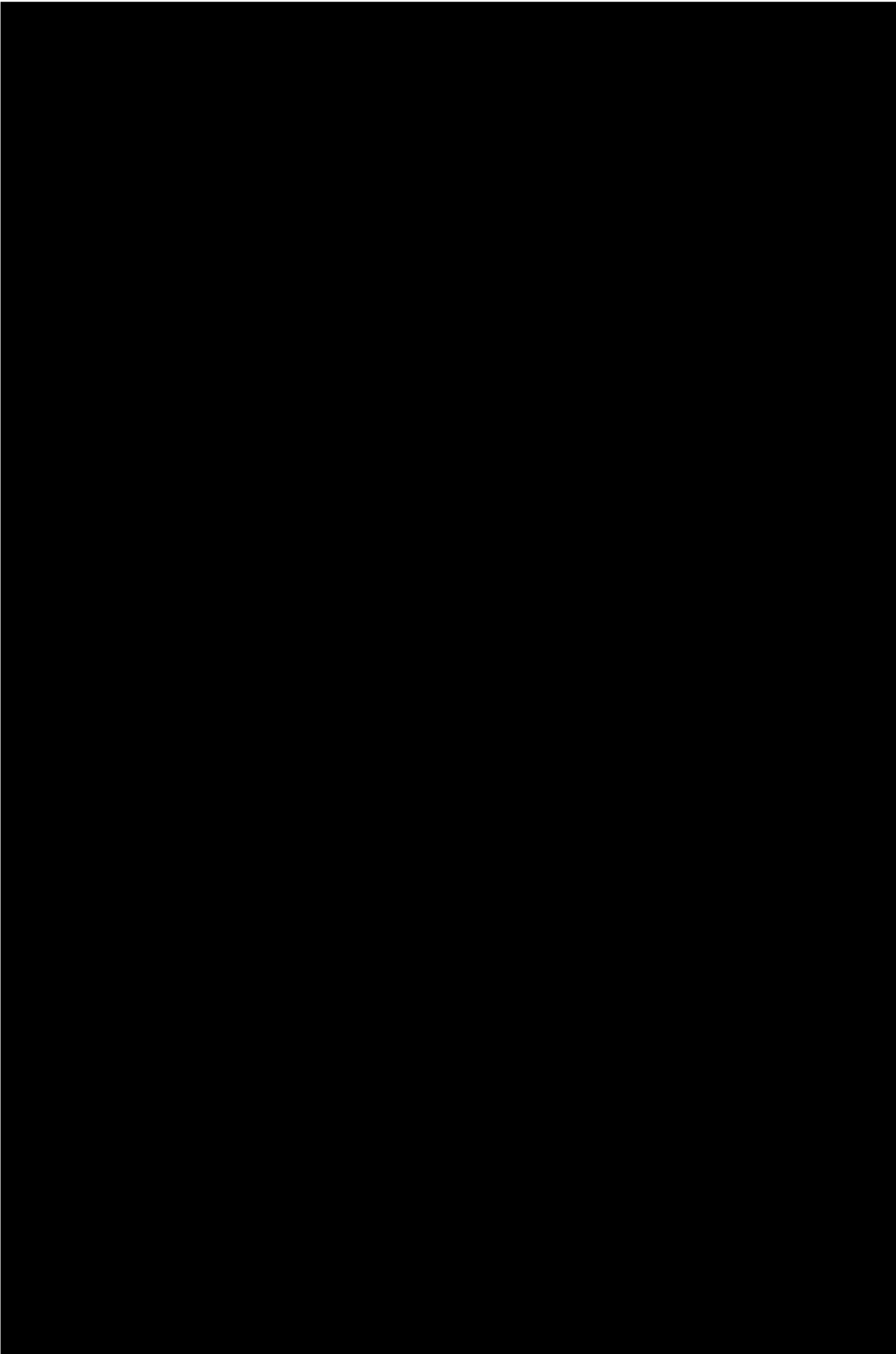


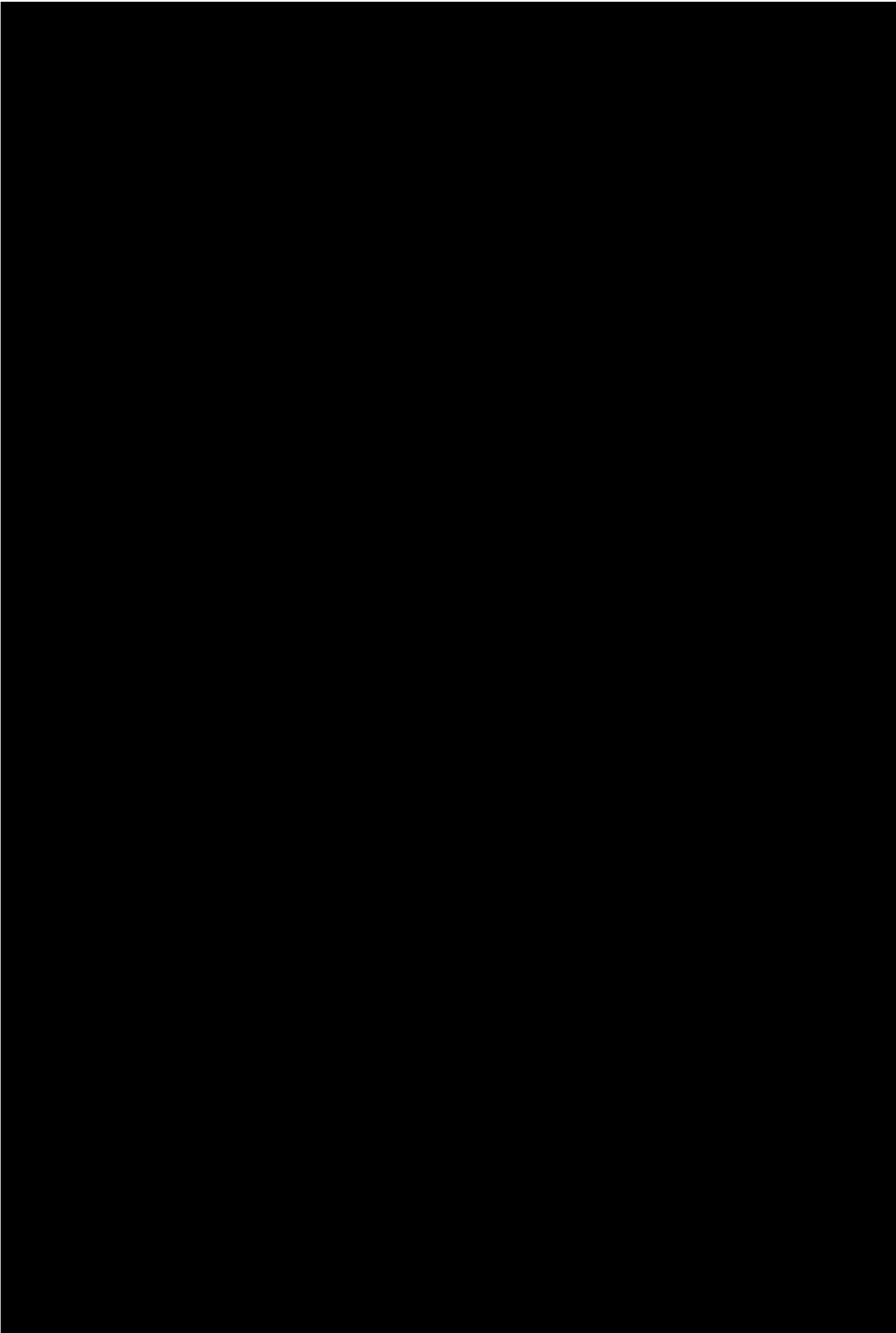


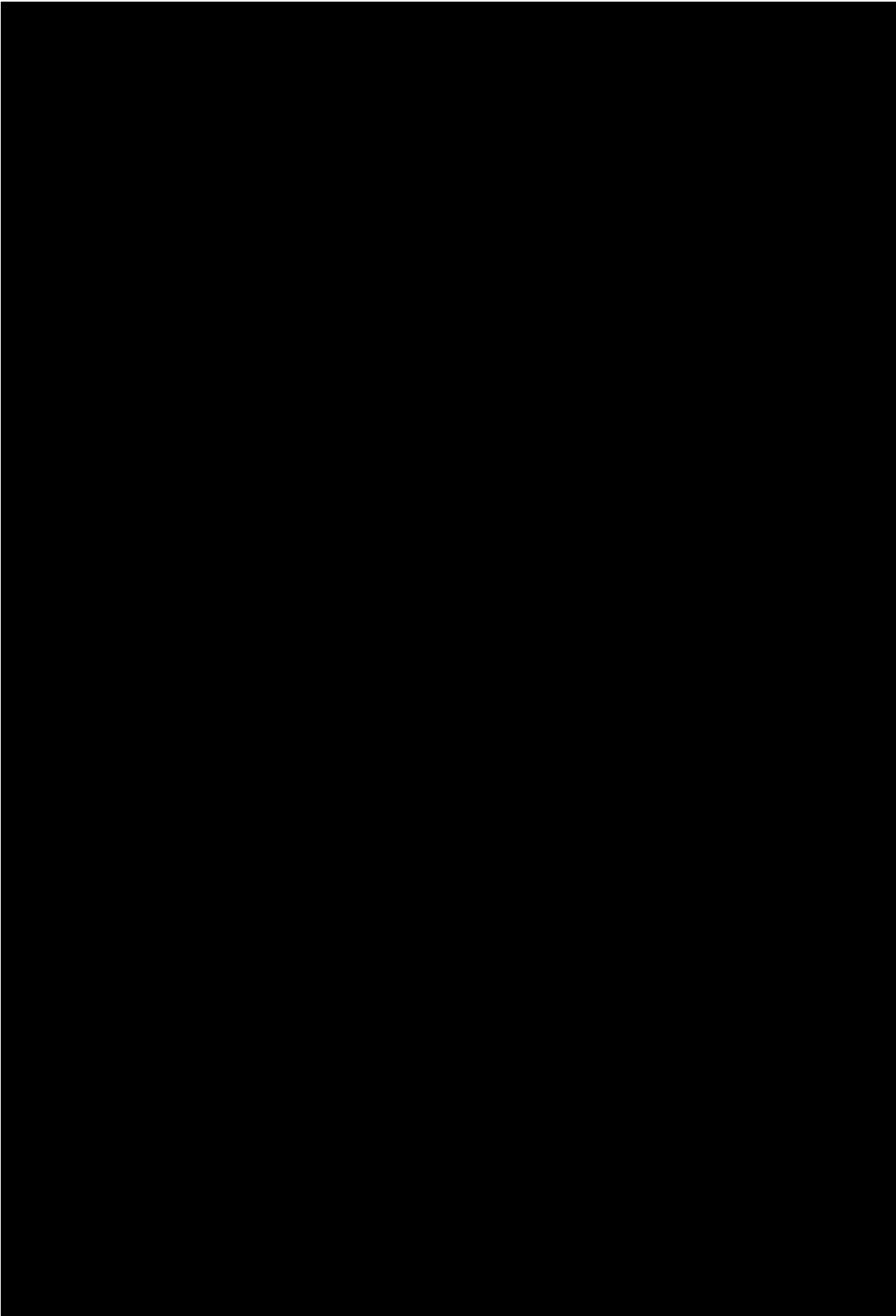


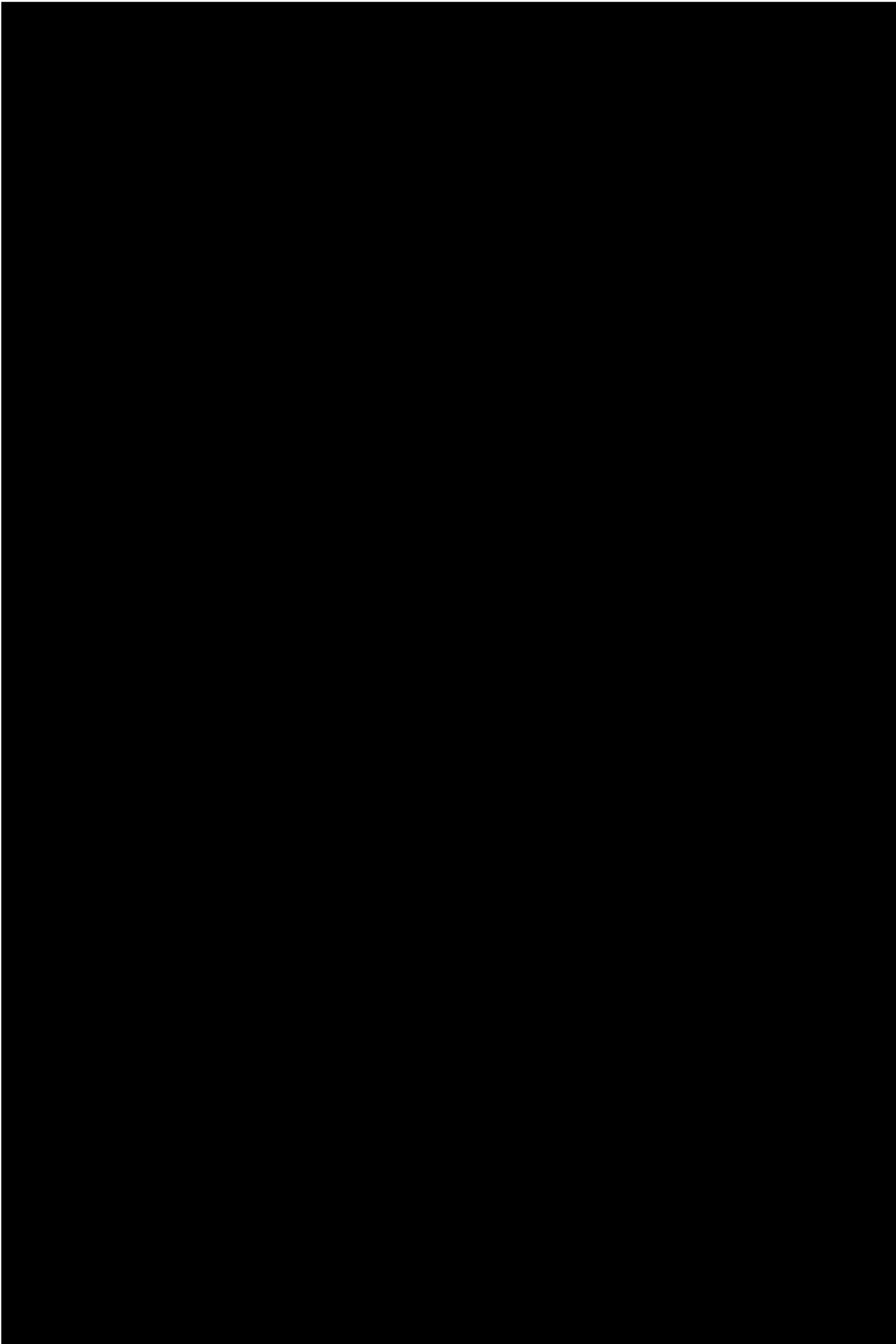


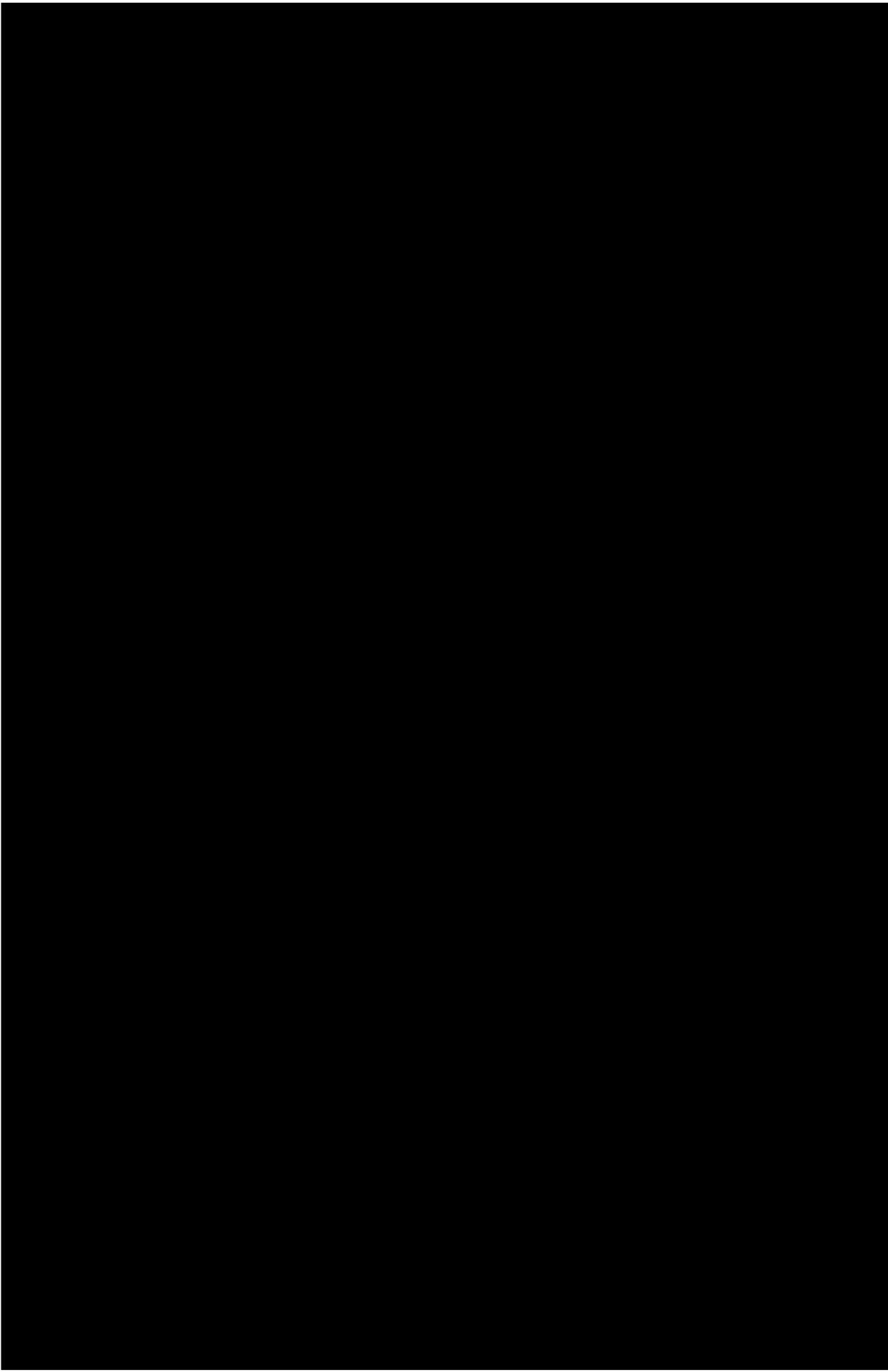


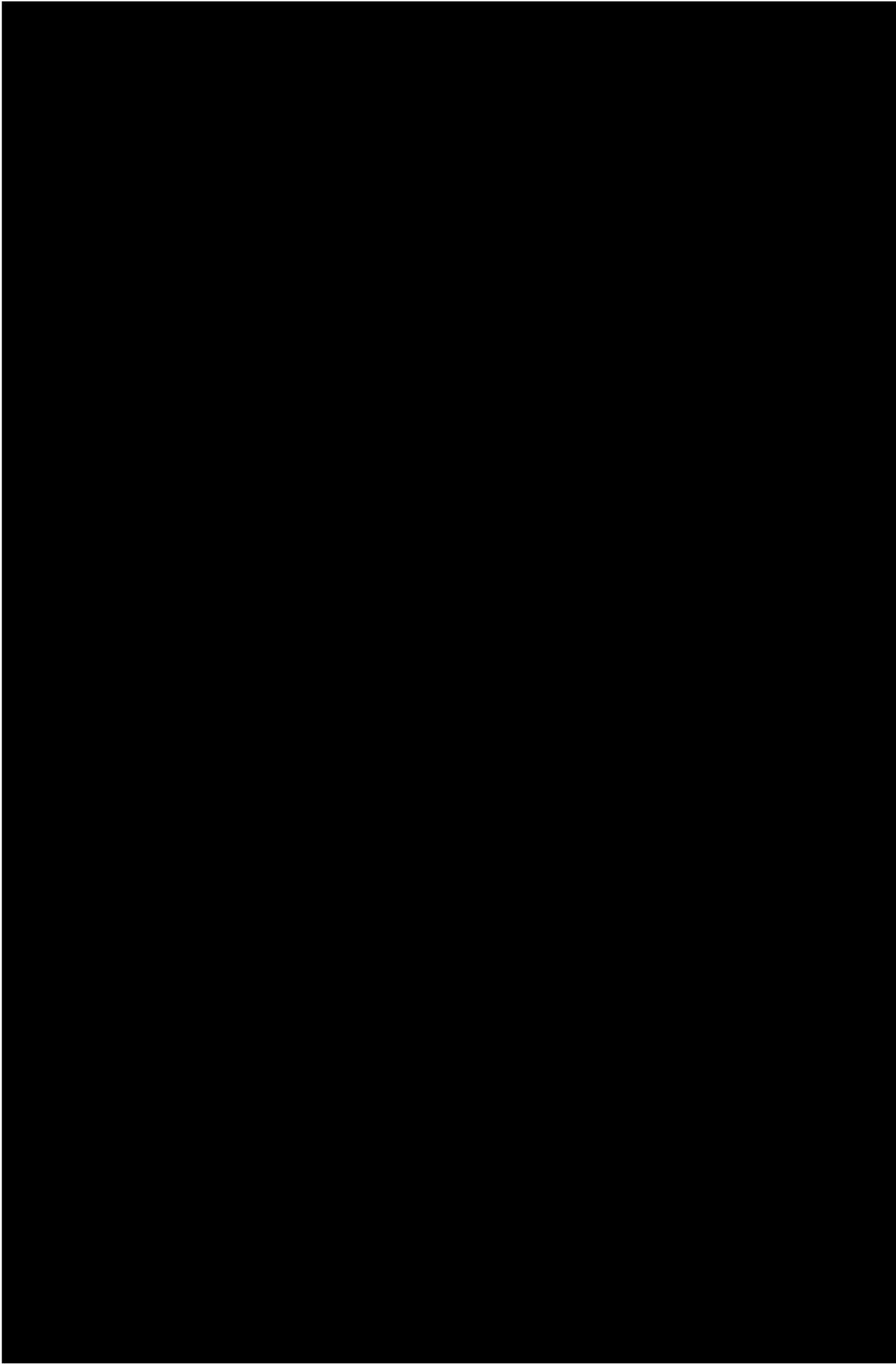


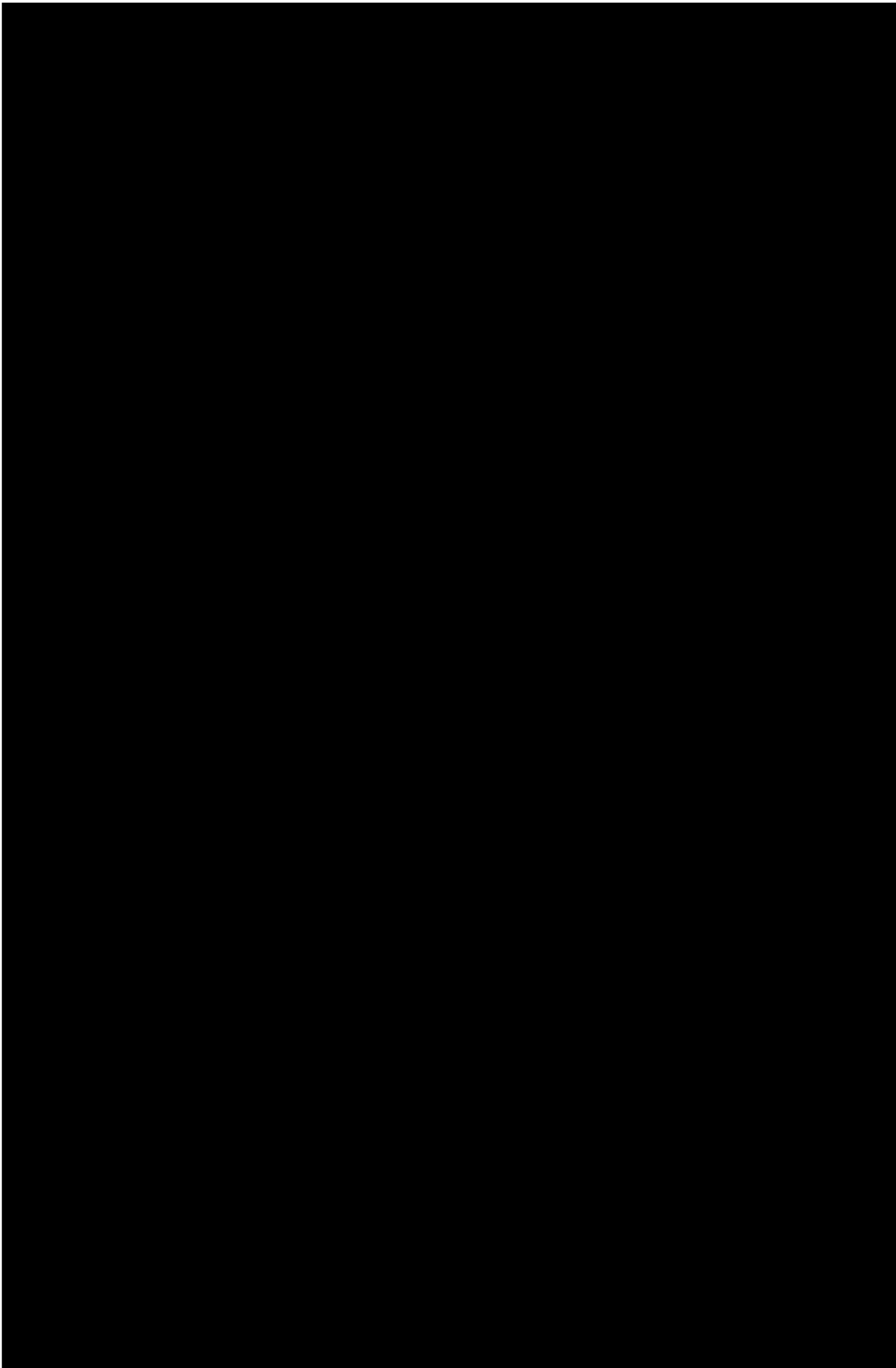


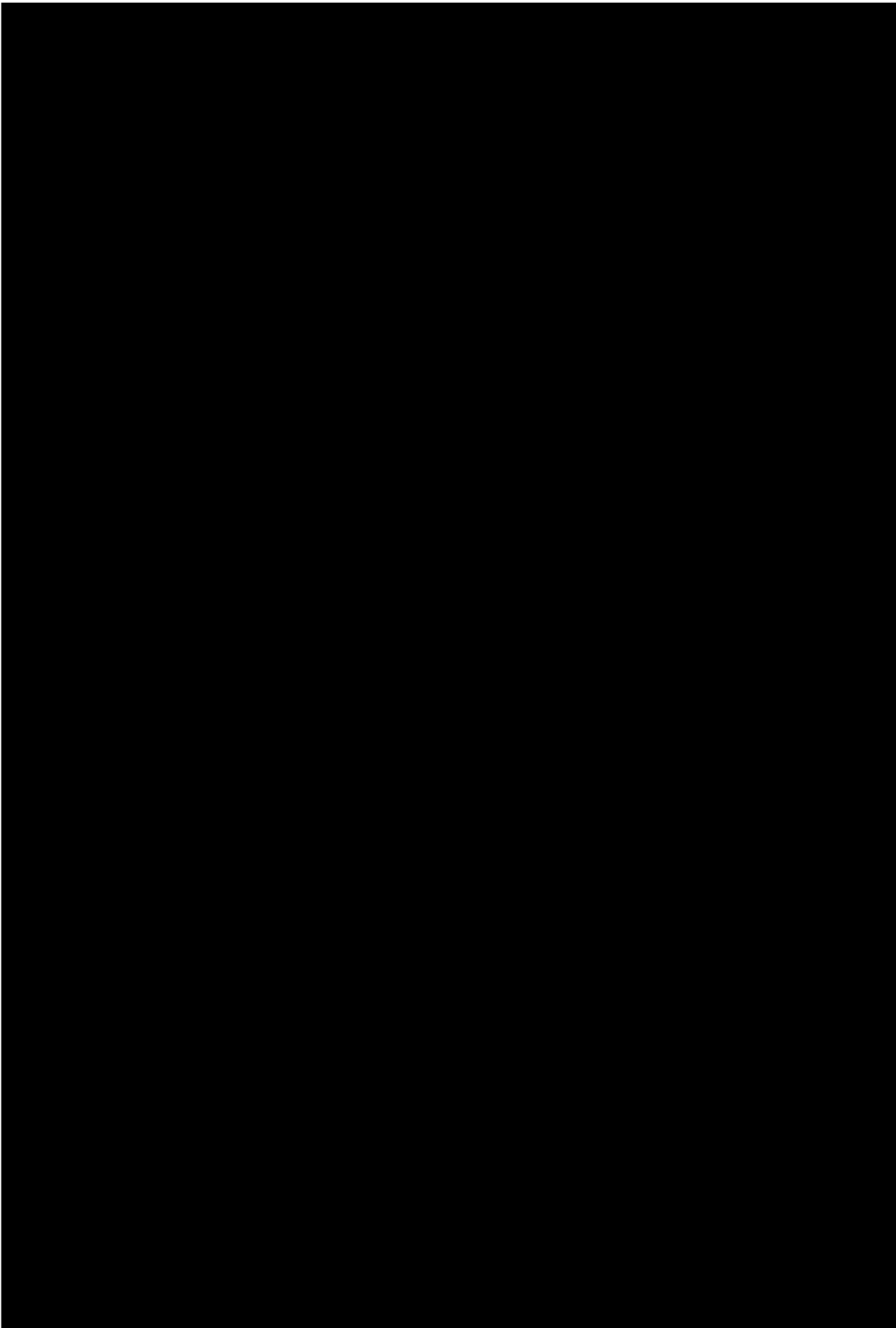


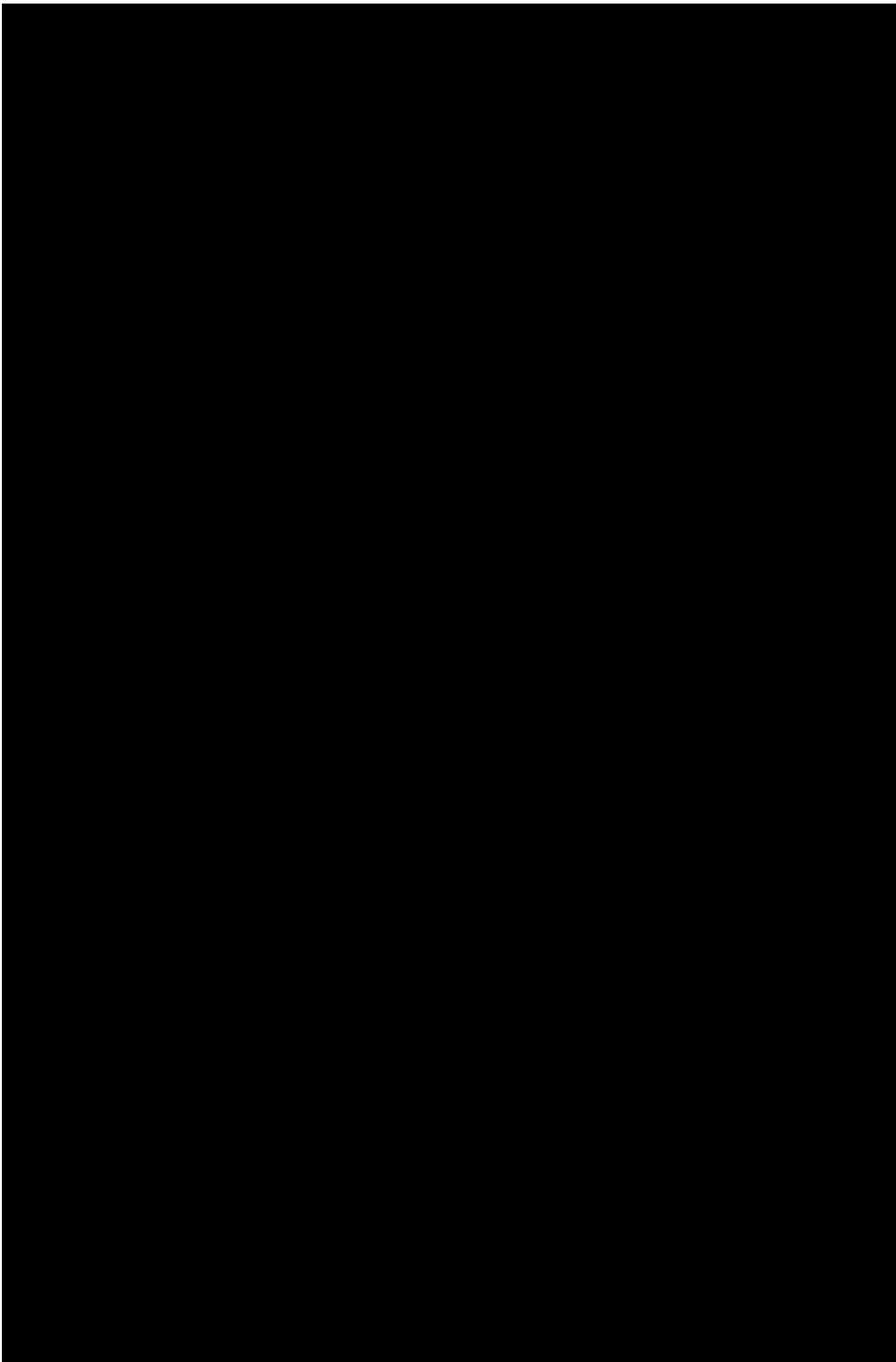


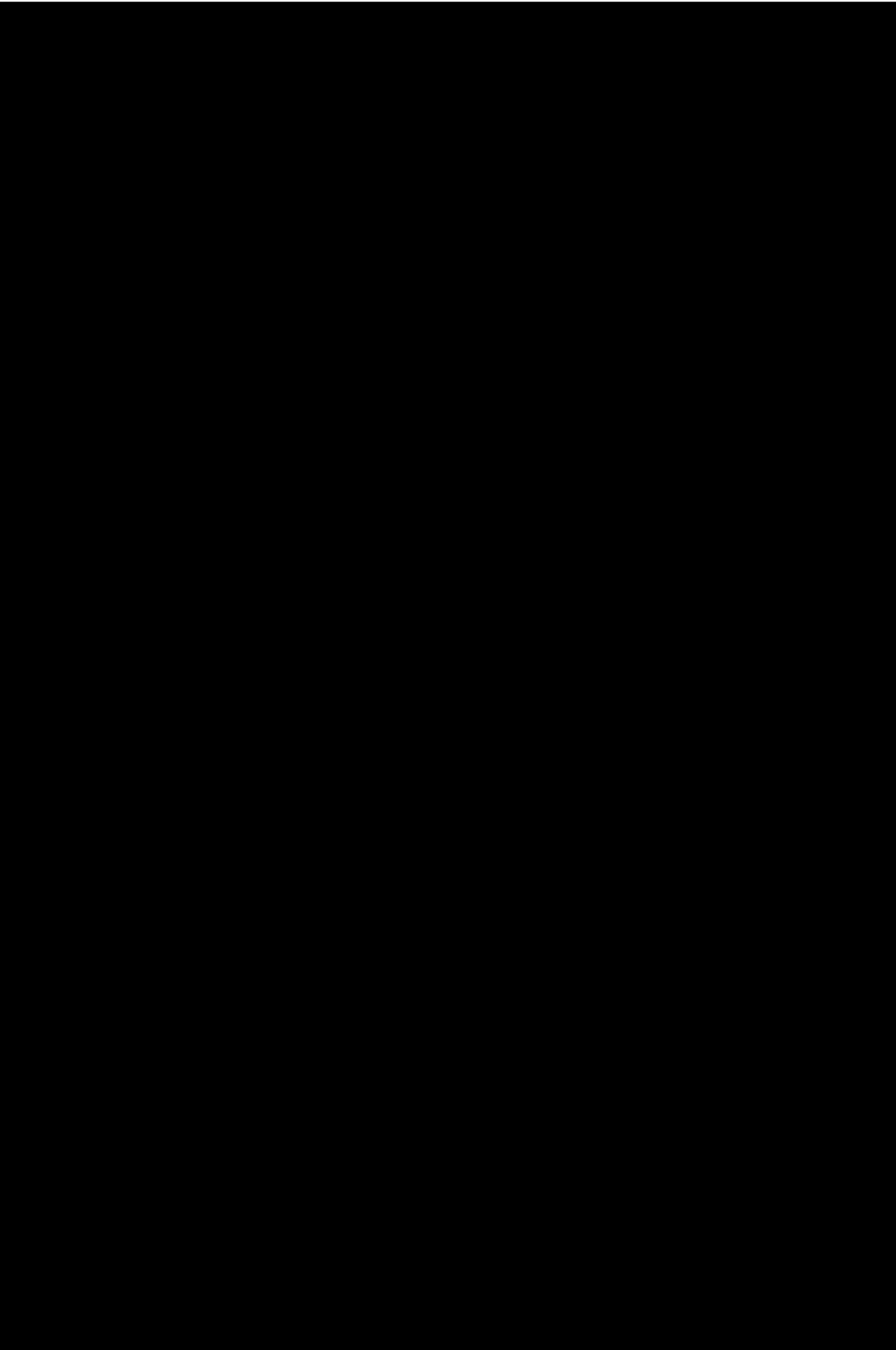


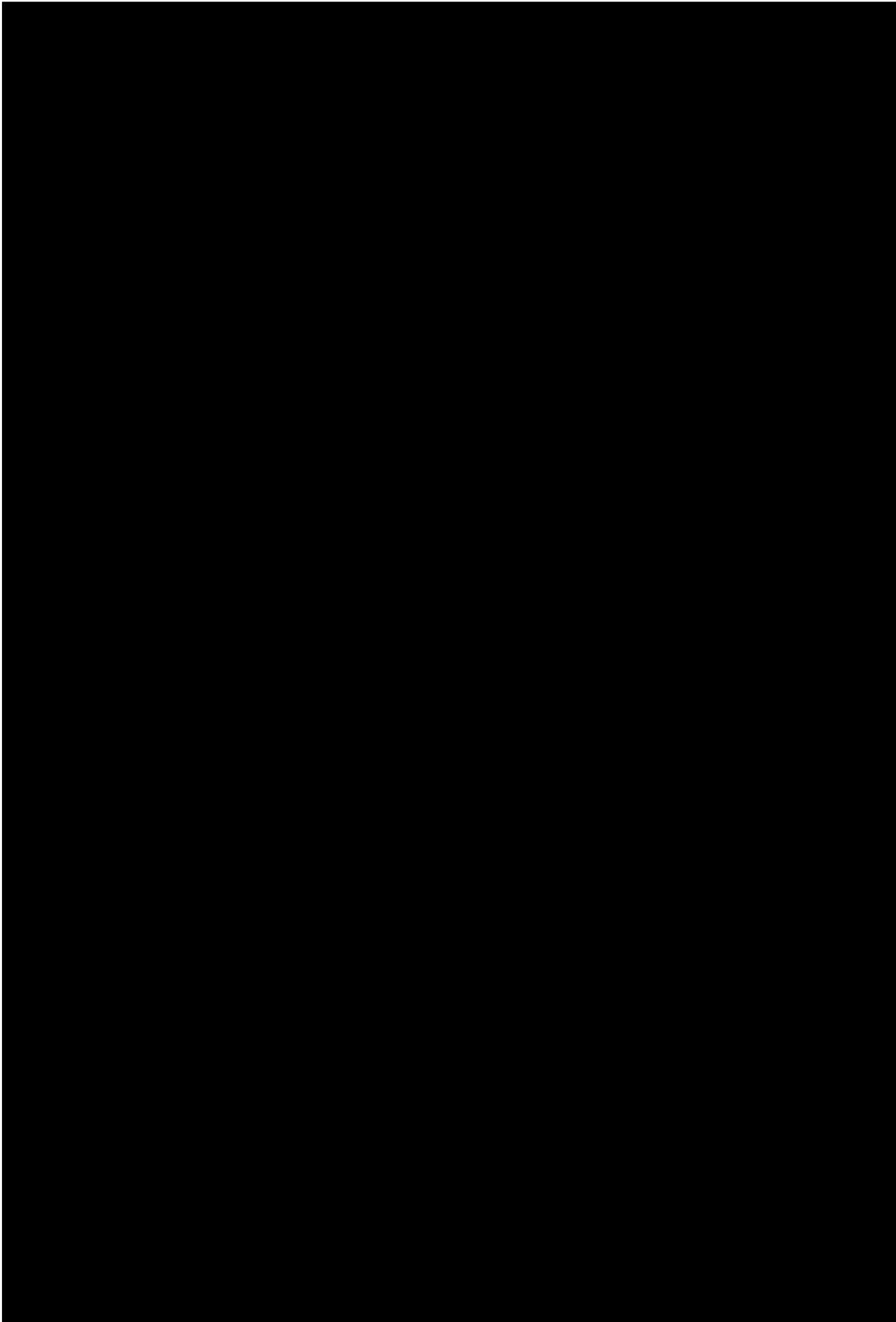












ロズリートレクカプセル100 mg  
ロズリートレクカプセル200 mg  
(エヌトレクチニブ)  
(*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん)

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を  
参照すること。

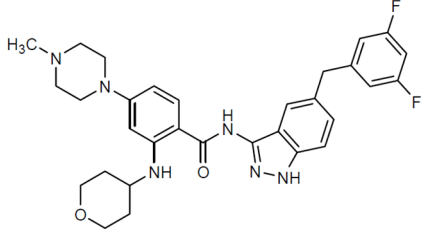
中外製薬株式会社

## 目次

	頁
1.7 同種同効品一覽表 .....	3

## 1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	エヌトレクチニブ	
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg	
会社名	中外製薬株式会社	
承認年月日	未定	
再審査年月日 再評価年月日	—	
規制区分	未定	
化学構造式		
剤形・有効成分	硬カプセル ロズリートレクカプセル100 mg 1カプセル中エヌトレクチニブ100 mg ロズリートレクカプセル200 mg 1カプセル中エヌトレクチニブ200 mg	
4. 効能又は効果	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	
5. 効能又は効果に関連する注意	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、<i>NTRK</i> 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薬等を用いること。</p> <p>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。</p>	

一般的名称	エヌトレクチニブ																																								
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg																																								
6.用法及び用量	<p>通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を経口投与する。ただし、600 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>小児患者の用量（300 mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与）</p> <table border="1" data-bbox="422 582 829 750"> <thead> <tr> <th>体表面積（m<sup>2</sup>）</th> <th>投与量（1日1回）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.43-0.50</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>0.51-0.80</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>0.81-1.10</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>1.11-1.50</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>≥1.51</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table>		体表面積（m <sup>2</sup> ）	投与量（1日1回）	0.43-0.50	100 mg	0.51-0.80	200 mg	0.81-1.10	300 mg	1.11-1.50	400 mg	≥1.51	600 mg																											
体表面積（m <sup>2</sup> ）	投与量（1日1回）																																								
0.43-0.50	100 mg																																								
0.51-0.80	200 mg																																								
0.81-1.10	300 mg																																								
1.11-1.50	400 mg																																								
≥1.51	600 mg																																								
7.用法及び用量に関連する注意	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>〈成人患者の場合〉減量・中止する場合の投与量</p> <table border="1" data-bbox="375 1030 869 1243"> <thead> <tr> <th>減量レベル</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>600mg/日</td> </tr> <tr> <td>一次減量</td> <td>400mg/日</td> </tr> <tr> <td>二次減量</td> <td>200mg/日</td> </tr> <tr> <td>中止</td> <td>200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈小児患者の場合〉減量・中止する場合の投与量</p> <table border="1" data-bbox="375 1355 869 1975"> <thead> <tr> <th>体表面積（m<sup>2</sup>）</th> <th>減量レベル</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">0.43～</td> <td>通常投与量</td> <td>100mg/日</td> </tr> <tr> <td>一次減量</td> <td>100mg/日を週5日投与</td> </tr> <tr> <td>二次減量</td> <td>100mg/日を週3日投与</td> </tr> <tr> <td>0.50</td> <td>中止</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">0.51～</td> <td>通常投与量</td> <td>200mg/日</td> </tr> <tr> <td>一次減量</td> <td>200mg/日を週5日投与</td> </tr> <tr> <td>二次減量</td> <td>100mg/日を週5日投与</td> </tr> <tr> <td>0.80</td> <td>中止</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>0.81～</td> <td>通常投与量</td> <td>300mg/日</td> </tr> <tr> <td>1.10</td> <td>一次減量</td> <td>200mg/日</td> </tr> </tbody> </table>		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。	体表面積（m <sup>2</sup> ）	減量レベル	投与量	0.43～	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	0.50	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。	0.51～	通常投与量	200mg/日	一次減量	200mg/日を週5日投与	二次減量	100mg/日を週5日投与	0.80	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。	0.81～	通常投与量	300mg/日	1.10	一次減量	200mg/日
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。																																								
体表面積（m <sup>2</sup> ）	減量レベル	投与量																																							
0.43～	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																																							
0.50	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。																																							
0.51～	通常投与量	200mg/日																																							
	一次減量	200mg/日を週5日投与																																							
	二次減量	100mg/日を週5日投与																																							
0.80	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。																																							
0.81～	通常投与量	300mg/日																																							
1.10	一次減量	200mg/日																																							

一般的名称	エヌトレクチニブ		
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg		
		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。
1. 11～ 1. 50		通常投与量	400mg/日
		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。
≥1. 51		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。
<p>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</p>			
副作用に対する休薬、減量及び中止基準			
副作用	Grade <sup>注)</sup>	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT 間 隔延長は 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。	


一般的名称	エヌトレクチニブ		
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg		
	認知障害、運動失調	Grade2以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
	失神	全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
	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。
	間質性肺疾患	Grade1又は2の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・再発した場合、投与中止する。</li> </ul>
		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) Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。		
1.警告	<p>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。</p>		

一般的名称	エヌトレクチニブ	
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg	
2.禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
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。	

一般的名称	エヌトレクチニブ	
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg	
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	設定なし	
9.2 腎機能障害患者	設定なし	
9.3 肝機能障害患者	エヌトレクチニブは主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害はエヌトレクチニブ及びその主活性代謝物 M5の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	
9.4 生殖能を有する者	妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。	
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。	

一般的名称	エヌトレクチニブ		
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg		
9.6授乳婦	授乳しないことが望ましい。乳汁以降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、乳汁移行の可能性はある。		
9.7小児等	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。		
9.8高齢者	また、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。		
	設定なし		
10.相互作用	本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤はCYP3A の阻害作用を示す。		
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
	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	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、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、本剤の代謝が阻害され、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	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、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、本剤の代謝が亢進し、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	副作用の発現頻度及び重症度が増加	CYP3A の基質となる薬剤との併用

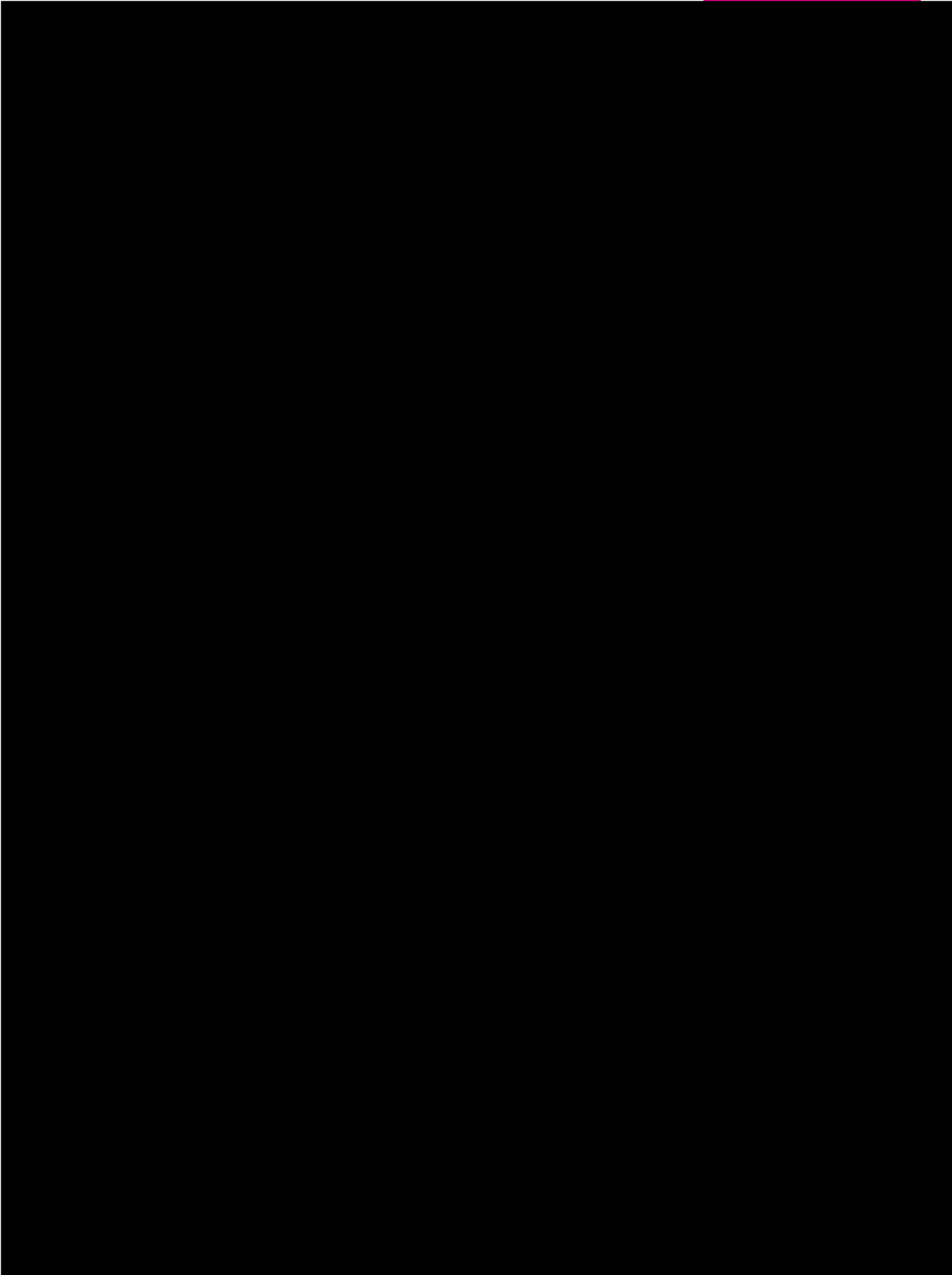
一般的名称	エヌトレクチニブ		
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg		
	ミダゾラム、シンバスタチン、リパーロキサパン等	するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
11.副作用  11.1重大な副作用	<p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.1 心臓障害（4.8%） 心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.2 QT 間隔延長（頻度不明）</p> <p>11.1.3 認知障害、運動失調（28.6%） 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。</p> <p>11.1.4間質性肺疾患（1.6%）</p>		

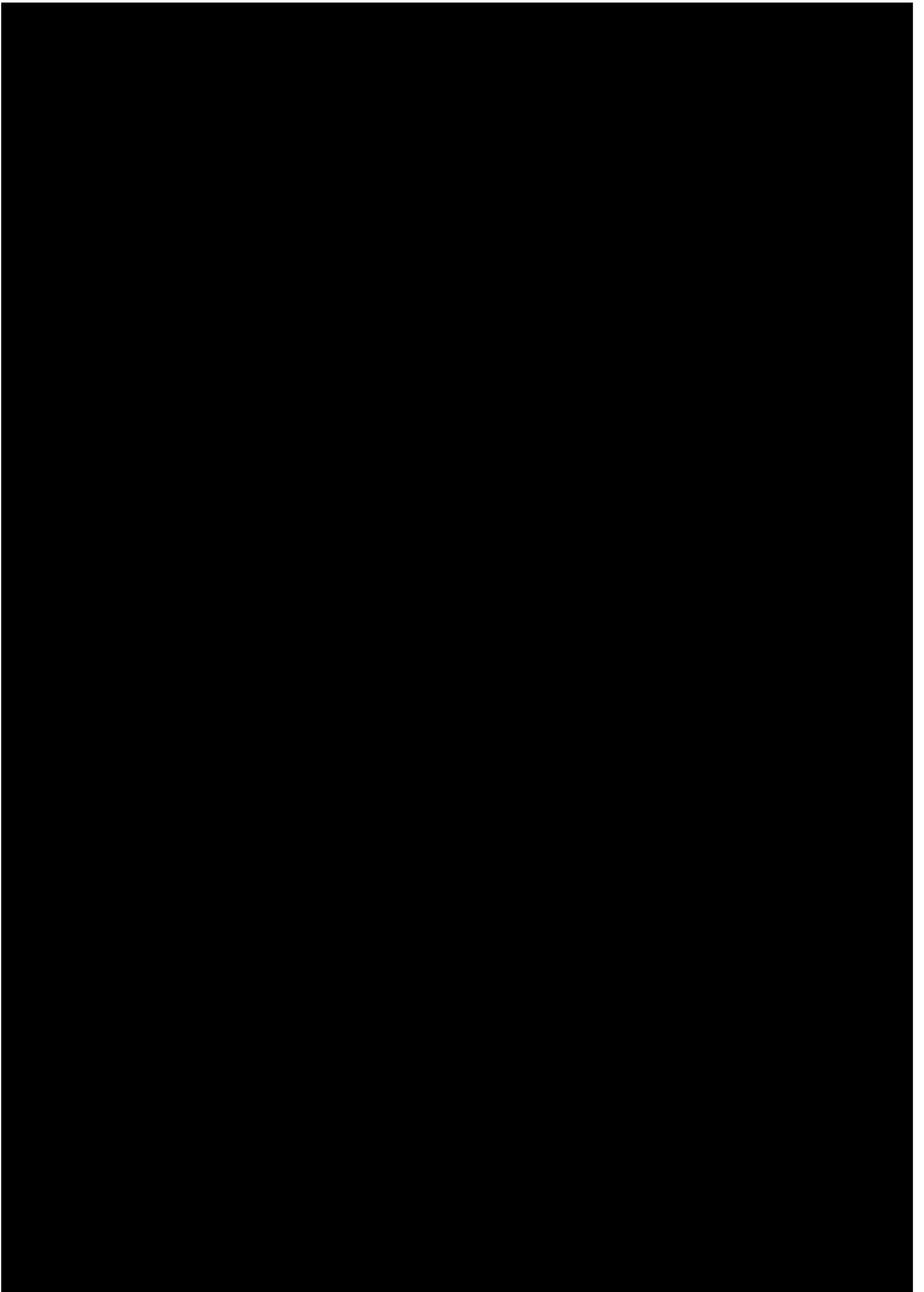
一般的名称	エヌトレクチニブ	
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg	

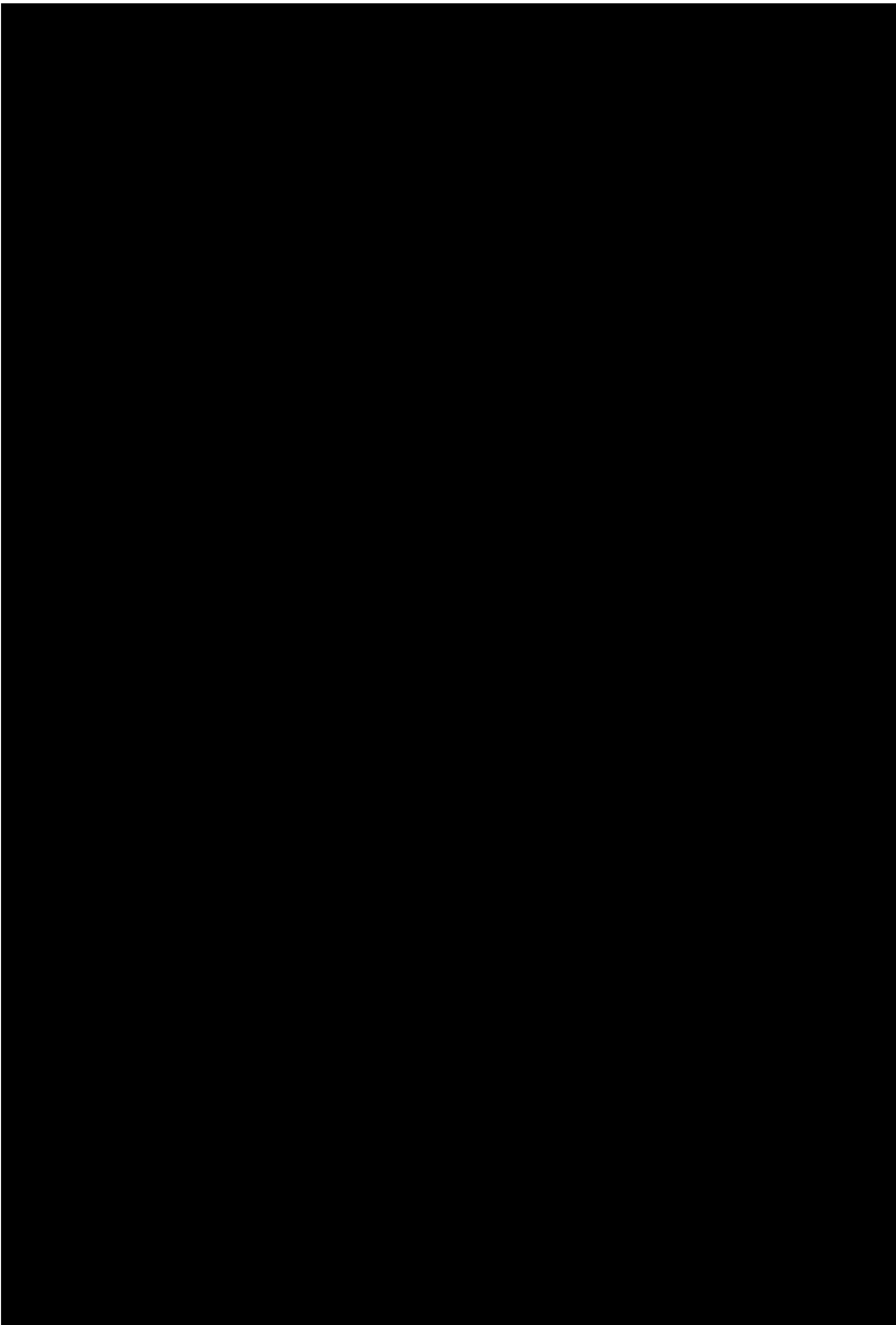
一般的名称	エヌトレクチニブ				
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg				
11.2その他の副作用		15%以上	5%以上 ～15%未 満	5%未満	頻度不明
	精神神経系	味覚異常 (46.0%)、めまい (30.2%)、錯感覚、末梢性ニューロパチー	感覚鈍麻、不眠症	失神、知覚過敏、頭痛	
	消化器	便秘 (28.6%)、下痢 (27.0%)	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛	胃食道逆流性疾患、消化不良、腹部膨満、放屁、嘔下障害、食欲減退	
	泌尿器	血中クレアチニン増加		尿失禁、尿路感染	
	肝臓		AST 増加、ALT 増加、ALP 増加	血中乳酸脱水素酵素増加	
	血液	貧血 (20.6%)	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	光線過敏性反応、皮膚疼痛、皮膚乾燥	
	筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下	筋骨格痛、筋痙縮	
	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		
	内分泌系			甲状腺機能低下症	
その他	疲労 (38.1%)、浮腫 (27.0%)、体重増加		腫脹、疼痛、脱水、体重減少、発熱		

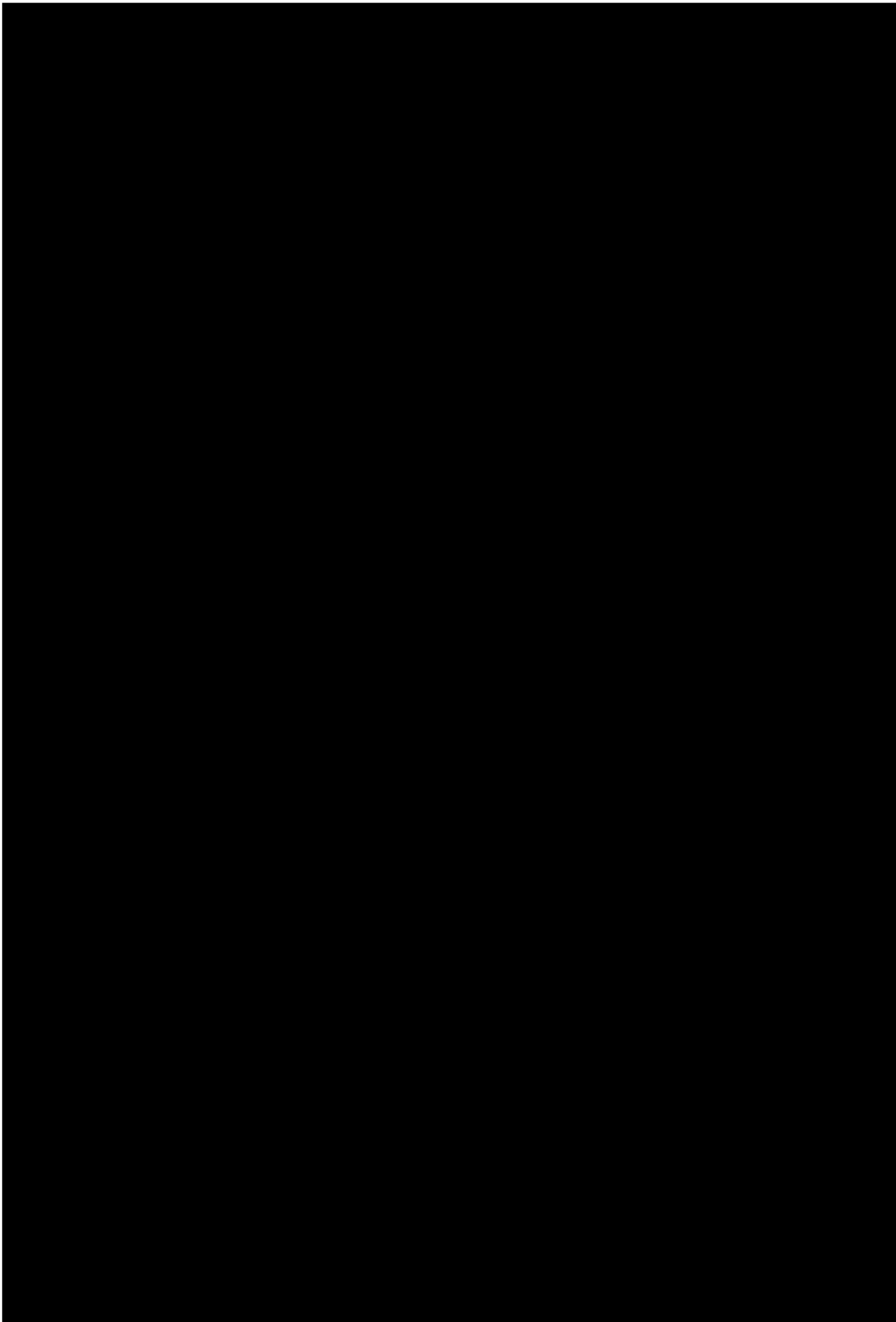
一般的名称	エヌトレクチニブ			
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg			
		(22.2% )		
	注) 発現頻度は国際共同第Ⅱ相試験 (RXDX-101-02 試験) の <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の固形癌患者の結果より算出した			
13.過量投与	設定なし			
14.適用上の注意 14.1薬剤交付時の注意	設定なし			

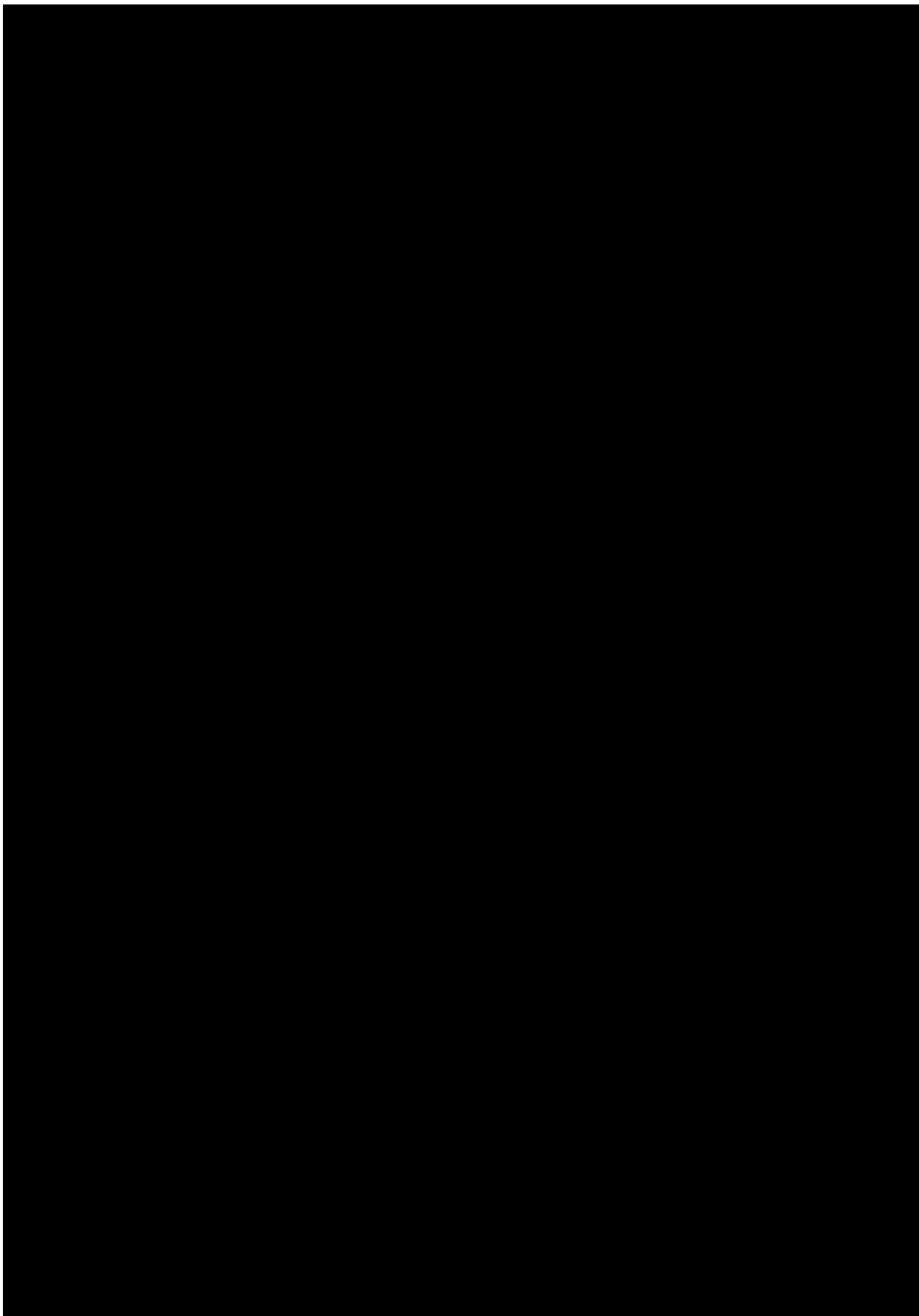
一般的名称	エヌトレクチニブ	
販売名	ロズリートレクカプセル100 mg ロズリートレクカプセル200 mg	
15. その他の注意 15.2非臨床試験に基づく情報	ラットを用いた小核試験において臨床曝露量の約3.7倍に相当する用量で陰性であったが、 <i>in vitro</i> 染色体異常試験において臨床曝露量の約8.6倍に相当する濃度で異数性誘発が報告されている。	

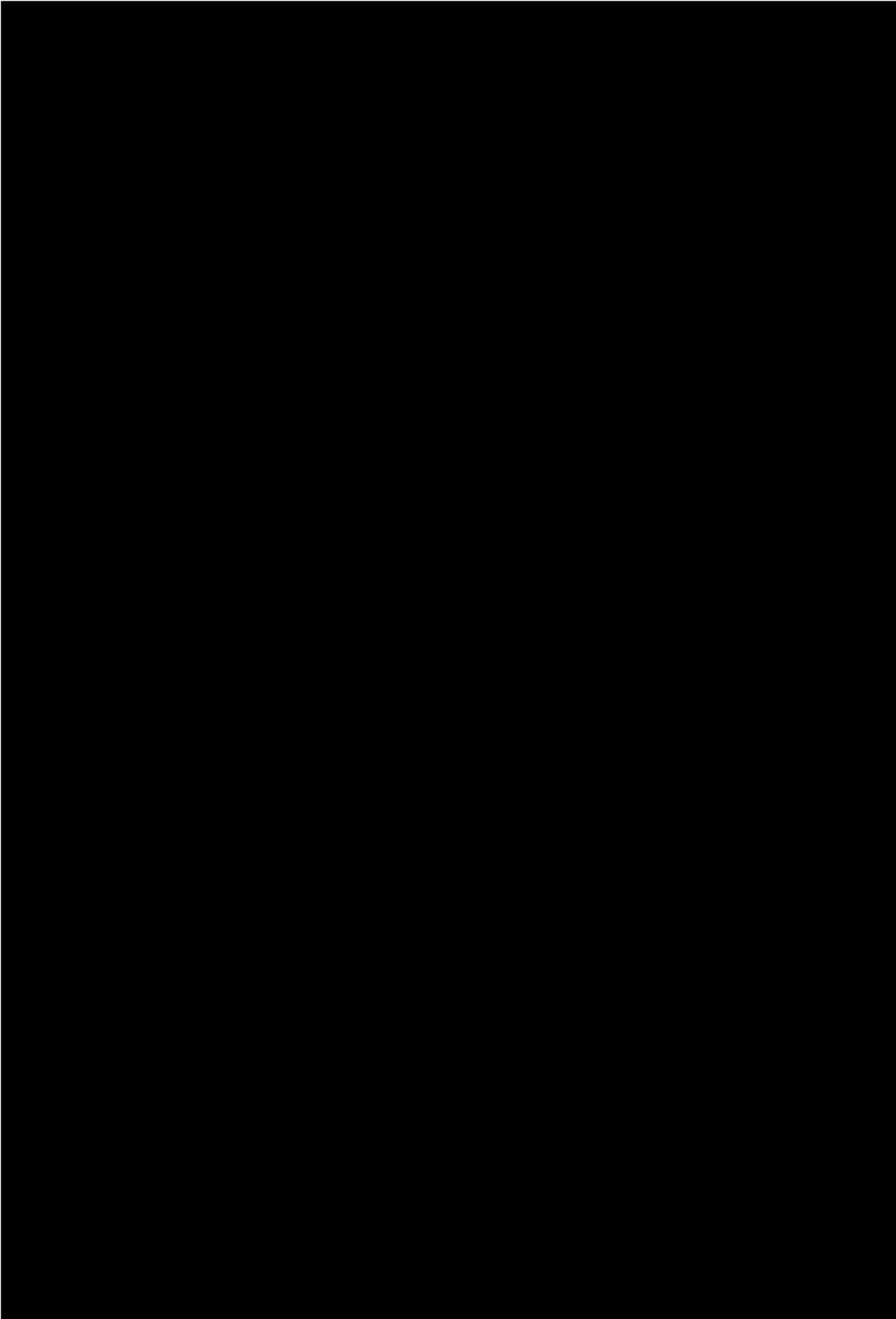












ロズリートレクカプセル100 mg  
ロズリートレクカプセル200 mg  
（エヌトレクチニブ）  
（*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん）

第1部 （モジュール1）：  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

## 目次

	<u>頁</u>
1.8 添付文書（案）	
1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠.....	3
1.8.1.1 効能又は効果，及びその設定根拠.....	3
1.8.1.1.1 効能又は効果.....	3
1.8.1.1.2 効能又は効果の設定根拠.....	3
1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意とその設定根拠.....	4
1.8.1.2 用法及び用量，及びその設定理由.....	5
1.8.1.2.1 用法及び用量.....	5
1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠.....	6
1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠.....	7
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠.....	10

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠

#### 1.8.1.1 効能又は効果，及びその設定根拠

##### 1.8.1.1.1 効能又は効果

*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がん

＜効能又は効果に関連する注意＞

- 承認された体外診断薬等を用いて、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。
- 「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適応患者の選択を行うこと。

##### 1.8.1.1.2 効能又は効果の設定根拠

*NTRK* 融合遺伝子は、主要ながん（大腸癌，非小細胞肺癌など）から，希少ながん（乳腺分泌癌，卵巣癌，乳腺相似分泌癌，軟部組織肉腫など）及び小児がん（先天性線維肉腫，軟部組織肉腫のサブタイプなど）まで様々ながんで確認されている。一般に，*NTRK* 融合遺伝子の発現頻度は主要ながんでは低く，希少ながんでは高い傾向にある。

*NTRK* 融合遺伝子を特異的に標的とする承認された薬剤は国内では上市されておらず，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者は，がんの種類ごとに推奨される治療法（化学療法，免疫療法など）で治療されている。

本剤は，トロポミオシン受容体キナーゼ（*TRK*）A/B/C，*c-ros* 遺伝子1（*ROS1*）チロシンキナーゼ及び未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）を選択的に阻害する活性を有し，*CNS* 活性を有する薬剤である。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がんに対する本剤の有効性を評価するため，国際共同第II相試験の*STARTRK-2*試験，海外第I相試験の*STARTRK-1*試験及び海外第I相試験の*ALKA*試験の3試験に組み入れられた*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者の結果を統合し解析した。また，小児の*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんに対する本剤の有効性は，海外第I/b相試験の*STARTRK-NG*試験の結果に基づき評価した。

統合解析の*NTRK* 有効性評価集団は，*TRK* 阻害剤投与歴がなく，*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんを脳以外に有し，ベースライン時に主治医が*RECIST v1.1*に基づく測定可能病変を認めた患者を対象とした。また，統合解析の主要評価項目は奏効率，奏効期間及び最良総合効果とした。

*NTRK* 有効性評価集団54例の奏効率（*BICR* 評価）は，57.4%（95%CI：43.2～70.8%）であり，奏効と判定された被験者の内訳は*CR* が4例（7.4%），*PR* が27例（50.0%）であった。また，*SD* は9例（16.7%），*PD* は4例（7.4%）であった。奏効期間の中央値（*BICR* 評価）は10.4カ月（95%CI：7.1カ月～評価不能）であった。主要評価項目である奏効率は，95%信頼区間の下限値が事前に閾値に設定した30%を超えており，*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がんに対する本剤の臨床的意義のある有効性が確認された。

脳転移病変を有している被験者11例における統合解析の副次的評価項目である脳転移病変の奏効率（*BICR* 評価）は，54.5%（95%CI：23.4～83.3%），奏効期間の中央値は評価不能（95%CI：5.0カ月～評価不能）であった。脳転移病変に対する抗腫瘍活性が認められた。

がん種別の奏効率の要約を表 1.8.1.1.2-1に示す。いずれのがん種においても奏効例が認められた。

表 1.8.1.1.2-1 がん種別の奏効率の要約（BICR 評価）

がんの種類	例数	奏効例	奏効率	(95%CI)	最良総合効果	
					CR	PR
乳癌	6	5	83.3%	(35.9~99.6%)	2	3
大腸癌	4	1	25.0%	(0.6~80.6%)	0	1
乳腺相対分泌癌	7	6	85.7%	(42.1~99.6%)	1	5
非小細胞肺癌	10	7	70.0%	(34.8~93.3%)	1	6
神経内分泌腫瘍	3	1	33.3%	(0.8~90.6%)	0	1
婦人科癌	2	1	50.0%	(1.3~98.7%)	0	1
胆管細胞癌	1	1	100.0%	(2.5~100.0%)	0	1
膝癌	3	2	66.7%	(9.4~99.2%)	0	2
肉腫	13	6	46.2%	(19.2~74.9%)	0	6
甲状腺癌	5	1	20.0%	(0.5~71.6%)	0	1

また、前治療の数別の奏効率の結果を表 1.8.1.1.2-2 に示す。なお、補助療法（術前、術後）は治療ライン数に含めていない。

表 1.8.1.1.2-2 前治療の数別の奏効率

前治療の数	例数	奏効例数	奏効率% (95%CI)
0	20	13	65.0 (40.78-84.61)
1	11	5	45.5 (16.75-76.62)
2	14	9	64.3 (35.14-87.24)
3	4	1	25.0 (0.63-80.59)
4	4	3	75.0 (19.41-99.37)
>4	1	0	0.0 (0.00-97.50)
全体	54	31	57.4 (43.21-70.77)

例数が1例のみである前治療数が4超え（前治療の数が ██████████ 1例）を除き、いずれの治療ラインにおいても抗腫瘍活性が示された。

更に、小児を対象とした STARTRK-NG 試験に登録された評価対象の16例の内、*NTRK* 融合遺伝子陽性であった4歳女児の肉腫患者における最良総合効果（主治医評価）はPRであり、臨床的有用と確認された。加えて、小児解析対象集団に含まれなかった STARTRK-NG 試験の観察期間が6カ月未満の小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者4例のうち、原発性脳腫瘍の患者を対象としたパート B に組み入れられた1例の最良総合効果（主治医評価）はCR、カプセル剤が服用できない患者を対象としたパート E に組み入れられた3例の最良総合効果（主治医評価）は、PR2例、SD1例であったことから、小児での本剤の有効性も期待できると考える。

以上の試験成績を総合的に判断し、本剤は *NTRK* 融合遺伝子陽性の全ての固形がんに対して臨床上的有用性があると考えられたことから、本申請効能・効果を「*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がん」と設定した。

なお、審査の結果、効能・効果は「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」となった。

### 1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意とその設定根拠

本剤の作用機序を考慮すると、本剤により期待される効果を得るためには、*NTRK* 融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え、「承認された体外診断薬等を用いて、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。」を効能又は効果に関連する注意に記載することにした。なお、ALKA 試験、STARTRK-1試験及び STARTRK-2試験におい

て、*NTRK* 融合遺伝子陽性患者の選択には *NTRK* 融合遺伝子を検出するための RNA ベースの NGS 検査 (Trailblaze Pharos™) を用いた中央検査を受けるか、中央検査が受けられるように検体を別途送付することを条件に核酸ベースの Local test ( ) による被験者選択を許容していた。しかしながら、今後は FoundationOne CDx® がゲノムプロファイルを用いることとして承認申請を行う予定であることから、既承認の薬剤の記載に準じて設定した。更に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが必要と考えられたため、効能又は効果に関連する注意として注意喚起することとした。

なお、審査の結果、効能又は効果に関連する注意の記載は以下となった。

- ・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。
- ・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。
- ・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薬等を用いること。
- ・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。

### 1.8.1.2 用法及び用量, 及びその設定理由

#### 1.8.1.2.1 用法及び用量

通常、18歳以上の患者にはエヌトレクチニブとして1日1回600 mg 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、18歳未満の患者にはエヌトレクチニブとして1日1回300 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を経口投与する。ただし、600 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

18歳未満の患者の用量 (300 mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与)

体表面積(m <sup>2</sup> )	投与量 (1日1回)
0.43-0.50	100 mg
0.51-0.80	200 mg
0.81-1.10	300 mg
1.11-1.50	400 mg
≥1.51	600 mg

<用法及び用量に関連する注意>

副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。また、2段階減量で投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。

【18歳以上の患者】

減量の目安

通常投与量	1段階減量	2段階減量
600 mg	400 mg	200 mg

【18歳未満の患者】

## 減量の目安

体表面積 (m <sup>2</sup> )	通常投与量	1段階減量	2段階減量
0.43-0.50	1日1回100 mg	1日1回100 mgを週5日投与 <sup>注1</sup>	1日1回100 mgを週3日投与 <sup>注2</sup>
0.51-0.80	1日1回200 mg	1日1回200 mgを週5日投与 <sup>注1</sup>	1日1回100 mgを週5日投与 <sup>注1</sup>
0.81-1.10	1日1回300 mg	1日1回200 mg	1日1回100 mg
1.11-1.50	1日1回400 mg	1日1回300 mg	1日1回200 mgを週5日投与 <sup>注1</sup>
≥1.51	1日1回600 mg	1日1回400 mg	1日1回200 mg

注1) 月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与。

注2) 月曜、木曜、土曜に投与。

副作用	程度	処置
うっ血性心不全	Grade は問わない	Grade1以下に回復するまで、本剤を休薬する。回復後、1段階減量して再開可能。临床上必要と判断された場合には、本剤を中止する。
QT 間隔延長	Grade2の場合	ベースラインの状態に回復するまで、本剤を休薬する。回復後、同一用量で再開可能。
	Grade3の場合	ベースラインの状態に回復するまで、本剤を休薬する。回復後、1段階減量して再開可能。
	Grade4の場合	ベースラインの状態に回復するまで、本剤を休薬する。回復後、1段階減量して再開可能。重篤な不整脈の徴候等が認められる場合には、本剤を中止する。
認知障害	Grade2以上の場合	Grade1以下、もしくはベースラインの状態に回復するまで、本剤を休薬する。回復後、1段階減量して再開可能。再発した場合には、さらに1段階減量する。長期にわたる場合、重度の場合、忍容できない場合において、临床上必要と判断された場合には、本剤を中止する。
失神	Grade は問わない	回復するまで、本剤を休薬する。回復後、1段階減量して再開可能。再発した場合には、さらに1段階減量、もしくは本剤の中止を考慮する。
貧血・好中球減少症	Grade3または4の場合	Grade2以下、もしくはベースラインの状態に回復するまで、本剤を休薬する。回復後、同一用量で再開可能。临床上必要と判断された場合には、1段階減量して再開する。

## 1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠

## 【18歳以上の患者】

TRKA/B/C, ROSI又は ALK 遺伝子変異を有する進行・転移の固形がん患者を対象とした第 I 相臨床試験 (ALKA 試験) で、初回サイクルの Dose Limiting Toxicity (DLT) 及び Maximum Tolerated Dose (MTD) を検討し、NTRK1/2/3, ROSI又は ALK 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした第 I 相臨床試験 (STARTRK-1試験) の用量漸増コホートにおいて、DLT, MTD 及び第 II 相臨床試験の推奨用量 (Recommended Phase II Dose ; RP2D) を決定し、拡大コホートでは RP2D を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。検討した投与レジメンについては以下のとおりである。

- スケジュール A (ALKA 試験) : 4日間連日1日1回 (空腹時) 投与、休薬3日間を3週間行

い、1週間休薬する。検討用量は、用量制限毒性 (DLT) の発現がなければ、 $100 \text{ mg/m}^2$  から  $1600 \text{ mg/m}^2$  の範囲とした。

- スケジュール B (ALKA 試験) : 4週間を1サイクルとして連日投与 (食後)。検討用量は、DLT の発現がなければ、 $200 \text{ mg/m}^2$ 、 $400 \text{ mg/m}^2$ 、及び固定用量  $600 \text{ mg}$  とした。
- スケジュール C (ALKA 試験) : 4週間を1サイクルとして4日間連日1日1回 (食後) 投与、3日間休薬する。検討用量は、DLT の発現がなければ、 $400 \text{ mg/m}^2$  及び  $800 \text{ mg/m}^2$  とした。
- 連日投与 (STARTRK-1試験) : 4週間を1サイクルとして連日1日1回 (食後) 投与する。検討用量は、 $100 \text{ mg/m}^2$ 、 $200 \text{ mg/m}^2$ 、 $400 \text{ mg/m}^2$ 、固定用量  $600 \text{ mg}$ 、固定用量  $800 \text{ mg}$  とした。固定用量  $800 \text{ mg/日}$  では DLT が3件 (グレード3の注意力障害1件、グレード3の疲労2件) 観察された。治験薬の投与中断により両事象とも回復した。

これら3件の DLT を基に、体表面積に基づく RP2D として  $400 \text{ mg/m}^2$  1日1回食後投与レジメンが選択された。その後、拡大コホートに組入れを行ない、さらに固定用量投与レジメンにおいて薬物動態及び安全性を検討し、STARTRK-2試験の RP2D として  $600 \text{ mg/日}$  が選択された。

また、STARTRK-2試験の良好な有効性及び安全性の結果から、NTRK 融合遺伝子陽性の固形がんに対しては、用法用量として  $600 \text{ mg}$  1日1回投与を設定した。

日本人患者の RP2D での忍容性及び安全性を確認することを目的としたサブスタディーは STARTRK-2試験に日本人を登録する前に実施することとし、3 + 3デザインで実施した。3例の日本人固形がん患者に RP2D である本剤  $600 \text{ mg}$  を1日1回連日経口投与した。1サイクル (28日間) 目を DLT 評価期間とし、この間での DLT 発現を確認した。登録した3例中2例の患者は、病勢進行のため DLT 評価期間中に中止したため、新たに2例を登録した。DLT 評価期間を完了した3例に DLT の発現は認められなかった。また、DLT 評価期間中に中止した2例にも DLT に該当する有害事象等は認められなかった。この結果、日本人での RP2D は外国人と同じ本剤  $600 \text{ mg}$  を1日1回連日経口投与と確認された。

#### 【18歳未満の患者】

小児対象試験である STARTRK-NG 試験の Phase 1 part (F1製剤使用) において、小児の RP2D は、安全性データに基づき MTD 用量である  $550 \text{ mg/m}^2$  に設定された。 $550 \text{ mg/m}^2$  投与時における本剤の曝露量 (AUC) は、成人の推奨用量である  $600 \text{ mg}$  投与時 (STARTRK-1試験 F2A 製剤使用時) の曝露とほぼ同様であった。

一方、商用の小児用製剤は、成人と同じ F06製剤を適用する予定である。そこで、小児に F06製剤を適用した場合の推奨用量を、患者対象試験である STARTRK-1試験、STARTRK-2試験及び STARTRK-NG 試験の PK データに基づき母集団薬物動態解析モデル (PopPK モデル) を構築し、modeling & simulation により予測した。尚、F06製剤はこれらの臨床試験には使用されていないため、F06製剤との生物学的同等性が確認されている F2A 製剤の PK データを用いて解析を行った。

その結果、成人に  $600 \text{ mg}$  を投与したときの曝露範囲と同様 (成人に対する小児の推定 AUC 比が  $0.8-1.2$  の範囲内) になるときの小児 (4歳以上) 用量は、 $300 \text{ mg/m}^2$  と推定された。但し、成人の曝露量を超えないように、最大用量を  $600 \text{ mg}$  とする必要がある。4歳未満の小児用量については、主代謝酵素である CYP3A の発達過程における発現量変化を考慮した PBPK モデルによる予測を行い、この場合、生後6カ月以上の小児に対して、 $300 \text{ mg/m}^2$  が成人と同様の曝露を与える用量であることが示唆された。

#### 1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

本剤を使用する場合、患者の副作用等の症状により、適宜、休薬、減量又は中止の判断をするため、参考として国内外の臨床試験で報告されている副作用に対する休薬減量基準を記載し、「副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。また、2段階減量で投与継続が困難な場合は、本剤を中止するこ

と。」とした。

なお、審査の結果、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意の記載は、以下となった。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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与)

体表面積(m <sup>2</sup> )	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

用法及び用量に関連する注意

- ・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。
- ・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

体表面積 (m <sup>2</sup> )	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。
0.51~0.80	通常投与量	200mg/日
	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。
0.81~1.10	通常投与量	300mg/日
	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。
1.11~1.50	通常投与量	400mg/日
	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。
≥ 1.51	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。

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 <sup>注)</sup>	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT 間隔延長は除く)	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>	
失神	全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>	
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。	
間質性肺疾患	Grade1又は2の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・再発した場合、投与中止する。</li> </ul>	
	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) Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

## 1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>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。</p>	<p>本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。</p>
<p>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</p>	<p>医薬品の一般的な注意として設定した。</p>
<p>8.重要な基本的注意 8.1認知機能に関わる有害事象、失神、霧視、めまいがあらわれることがあるので、このような症状がある場合、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 [11.1.3、11.1.4、11.2参照] 8.2QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には心電図検査及び電解質測定を行うこと。本剤投与期間中は必要に応じて心電図検査及び電解質測定を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [11.1.2参照] なお、審査の結果、重要な基本的注意の記載は、以下となった。 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]</p>	<p>8.1 国内外の臨床試験において、認知機能に関わる有害事象、失神、霧視、めまいが報告されており、自動車の運転等への注意喚起を促すため、設定した。 8.2 国内外の臨床試験において、QT 間隔延長が報告されており、投与開始前と必要に応じて投与期間中は検査を実施する必要があると判断し設定した。</p>
<p>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 9.1.1QT 延長症候群のある患者 QT 延長症候群を合併している患者への投与は避けること。QT 間隔延長を悪化させるおそれがある。 [11.1.2参照] 9.3肝機能障害患者 エヌトレクチニブは主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害はエヌトレクチニブ及びその主活性代謝物 M5の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。 9.4生殖能を有する者 妊娠可能な女性及びそのパートナーに対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。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。遺伝毒性試験で、異数性誘発性作用が報告されている。 [15.2.1参照] 9.5妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ラットを用いた</p>	<p>9.1.1 国内外の臨床試験において、QT 間隔延長が報告されており、QT 延長症候群を合併している患者ではQT 間隔延長を悪化させる可能性があるため設定した。 9.3 本剤は肝臓で代謝されて排泄されるが、肝機能障害の合併を有する患者に対する安全性は確立していないため設定した。 9.4 非臨床試験において胎児毒性が確認されている。また、<i>in vitro</i> 試験において遺伝毒性</p>

<p>試験において、外表及び骨格異常等が報告されている。</p> <p>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。</p> <p>9.7小児等 本剤を服用可能な小児等に対して処方すること。</p> <p>なお、審査の結果、特定の背景を有する患者に関する注意の記載は以下となった。</p> <p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.3肝機能障害患者 エヌトレクチニブは主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害はエヌトレクチニブ及びその主活性代謝物 M5の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.4生殖能を有する者 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5、15.2参照]</p> <p>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。 [9.4参照]</p> <p>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、乳汁移行の可能性はある。</p> <p>9.7小児等 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。 また、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<sup>1)</sup>。</p>	<p>が確認されているため、設定した。</p> <p>9.5 非臨床試験において胎児毒性が確認されているため、設定した。</p> <p>9.6 本剤の乳汁移行等に関する情報はなく、薬生発0608第1号に基づき設定した。</p> <p>9.7 本剤はカプセル剤であり、脱カプセル、溶解せずに服用する必要があるため、設定した。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>10.相互作用          本剤は、チトクローム P450 (主に CYP3A4) によって代謝される。          [16.4参照] <i>In vitro</i> 試験において、CYP3A の阻害、CYP3A、CYP2C8及び CYP2C9の弱い誘導作用が認められている。また、本剤は P-gp の弱い基質である。<i>In vitro</i> 試験において、P-gp, BCRP, OATP1B1及び MATE1を阻害する作用が認められている。</p>			<p>非臨床試験の結果から、CYP3A との相互作用が認められたことから、設定した。          また、国内外の臨床試験において、QT 間隔延長が報告されており、QT 間隔延長を引き起こす可能性がある薬剤との併用により QT 間隔延長作用が増強される可能性があるため、設定した。</p>
<p>10.2併用注意 (併用に注意すること)</p>			
<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因子</p>	
<p>CYP3A 阻害剤          イトラコナゾール等          [16.4, 16.7.1参照]</p>	<p>本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A 阻害作用のない又は弱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。</p>	<p>本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が増加する可能性がある。</p>	
<p>CYP3A 誘導剤          リファンピシン等          [16.4, 16.7.2参照]</p>	<p>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</p>	<p>本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため、CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</p>	
<p>CYP3A の基質となる薬剤          ミダゾラム等          [16.7.3参照]</p>	<p>併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、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。</p>	<p>本剤は CYP3A の阻害作用を有していることから、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、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。</p>	
<p>QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤          イミプラミン          ピモジド等          [11.1.2参照]</p>	<p>QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。</p>	<p>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ため、併用により作用が増強する可能性がある。</p>	
<p>なお、審査の結果、相互作用の記載は、以下となった。</p>			

<p><b>10. 相互作用</b>          本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤はCYP3Aの阻害作用を示す。 [16.4参照]</p> <p><b>10.2併用注意 (併用に注意すること)</b></p>			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<p>CYP3A 阻害剤</p> <p>イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム等</p> <p>グレープフルーツジュース</p> <p>[16.4、16.7.1参照]</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。</p>	
<p>CYP3A 誘導剤</p> <p>リファンピシン、フェニトイン、モダフィニル等</p> <p>[16.4、16.7.2参照]</p>	<p>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。</p>	<p>CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、血漿中濃度が低下する可能性がある。</p>	
<p>CYP3A の基質となる薬剤</p> <p>ミダゾラム、シンバスタチン、リバーロキサバン等</p> <p>[16.7.3参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	
<p><b>11. 副作用</b>          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。</p>			<p>11.1.1 国内外の臨床試験において、うっ血性心不全が報告されてお</p>

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 うっ血性心不全 (1.4%) 息切れや浮腫等の心不全の徴候の観察を十分に行うこと。</p> <p>11.1.2 QT 間隔延長 (1.7%) [8.2、9.1.1、10.2参照]</p> <p>11.1.3 認知障害 (17.5%) 認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚等があらわれることがある。[8.1参照]</p> <p>11.1.4 失神 (0.6%) 低血圧、脱水、QT 間隔延長の有無に関わらず失神があらわれることがある。[8.1参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p>				<p>り、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p> <p>11.1.2 国内外の臨床試験において、QT 間隔延長が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p> <p>11.1.3 国内外の臨床試験において、認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚等が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p> <p>11.1.4 国内外の臨床試験において、失神が報告されており、十分な観察及び適切な処置を促すため設定した。</p> <p>11.2 国内外の臨床試験に基づき設定した。なお、発現頻度が15%以上の副作用は、かっこ内に数値 (%) を示した。</p>			
	10%以上	3%以上～10%未満	3%未満				
精神神経系	味覚異常 (41.7%)、めまい (27.9%)、錯感覚 (22.0%)、末梢性ニューロパチー	無力症、感覚鈍麻、知覚過敏、歩行障害、傾眠、平衡障害、頭痛、運動失調	構語障害、振戦、気分変化、不眠症				
消化器	便秘 (25.6%)、下痢 (23.7%)、悪心 (22.0%)、嘔吐	食欲減退、腹痛、嚥下障害、口内乾燥、腹部膨満、消化不良、胃食道逆流性疾患	口内炎、食欲亢進、リパーゼ増加、アミラーゼ増加				
泌尿器	血中クレアチニン増加 (15.5%)		尿失禁、排尿困難				
肝臓	AST 増加	ALT 増加	Al-P 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	光線過敏性反応、皮膚疼痛、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症				
筋骨格系	筋肉痛 (15.5%)、関節痛	筋力低下、筋骨格痛	筋痙縮				
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、発声障害、鼻閉、気道感染、肺感染				
眼		霧視、羞明	複視				
代謝		高尿酸血症	高ナトリウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症				
その他	疲労 (28.7%)、浮腫 (20.0%)、体重増加 (19.7%)	発熱	腫脹、倦怠感、転倒、脱水、胸痛、疼痛				

なお、審査の結果、副作用の記載は以下となった。

### 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 (4.8%)

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 (頻度不明)

##### 11.1.3 認知障害、運動失調 (28.6%)

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 (1.6%)

#### 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 (46.0%)、めまい (30.2%)、錯感覚、末梢性ニューロパチー	感覚鈍麻、不眠症	失神、知覚過敏、頭痛	
消化器	便秘 (28.6%)、下痢 (27.0%)	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛	胃食道逆流性疾患、消化不良、腹部膨満、放屁、嚥下障害、食欲減退	
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、Al-P 増加	血中乳酸脱水素酵素増加	
血液	貧血 (20.6%)	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	光線過敏性反応、皮膚疼痛、皮膚乾燥	
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下	筋骨格痛、筋痙縮	
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		
内分泌系			甲状腺機能低下症	
その他	疲労 (38.1%)、浮腫 (27.0%)、		腫脹、疼痛、脱水、体重減少、発熱	

	体重増加 (22.2%)				
<p>注) 発現頻度は国際共同第Ⅱ相試験 (RXDX-101-02 試験) の <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の固形癌患者の結果より算出した</p>					
<p>14.適用上の注意 14.1薬剤交付時の注意 脱カプセル及び溶解はしないこと。</p> <p>なお、審査の結果、本項の記載は削除することとなった。</p>					<p>14.1 脱カプセル及び溶解した際の身体への影響について確認されていないため、設定した。</p>
<p>15.その他の注意 15.2非臨床試験に基づく情報 15.2.1遺伝毒性試験 <i>In vitro</i> 試験で小核誘発 (異数性誘発) が認められたが、ラットを用いた試験において小核誘発能及び DNA 傷害性は認められなかった。また、<i>in vitro</i> 試験で細菌に対する遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。[9.4参照] 15.2.2新生児を用いた毒性試験 幼若ラットにおいて、体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長を含む成長発達遅延が認められた。</p> <p>なお、審査の結果、その他の注意の記載は以下となった。</p> <p><b>15. その他の注意</b> <b>15.2非臨床試験に基づく情報</b> 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、<i>in vitro</i> 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<sup>2)</sup>。 [9.4参照]</p>					<p>遺伝毒性試験及び幼若ラットを用いた一般毒性試験の結果に基づき設定した。</p>

貯法：室温保存

有効期間：24箇月

エヌトレクチニブカプセル

ロズリートレクカプセル100mg

ロズリートレクカプセル200mg

Rozlytrek Capsules

	100mg	200mg
承認番号		
販売開始		

**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 エヌトレクチニブ 100mg	1カプセル中 エヌトレクチニブ 200mg
添加剤	内容物：無水乳糖、酒石酸、クロスポビドン、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、黄色三二酸化鉄	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

**5. 効能又は効果に関連する注意**

- 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。
- 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。
- 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薬等を用いること。
- 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。

**6. 用法及び用量**

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/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与）

体表面積(m <sup>2</sup> )	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

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 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。
- 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

体表面積(m <sup>2</sup> )	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。
0.51~0.80	通常投与量	200mg/日
	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。
0.81~1.10	通常投与量	300mg/日
	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。
1.11~1.50	通常投与量	400mg/日

	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 <sup>注)</sup>	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害 (QT 間隔延長は除く)	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。	
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) 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

エヌトレクチニブは主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害はエヌトレクチニブ及びその主活性代謝物 M5 の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5、15.2 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 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、乳汁移行の可能性はある。

9.7 小児等

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。また、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<sup>1)</sup>。

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4 によって代謝される。また、本剤は 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、本剤の代謝 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 イニル等 [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、本剤の代謝 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、 リバーロ キサバン 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 (4.8%)

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 (頻度不明)

#### 11.1.3 認知障害、運動失調 (28.6%)

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 (1.6%)

### 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 (46.0%)、 めまい (30.2%)、 錯感覚、末梢性ニュー ロパチー	感覚鈍麻、 不眠症	失神、知覚過 敏、頭痛	

消化器	便秘 (28.6%)、 下痢 (27.0%)	悪心、嘔 吐、口内乾 燥、腹痛	胃食道逆流性 疾患、消化不 良、腹部膨 満、放屁、嚥 下障害、食欲 減退	
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、 Al-P 増加	血中乳酸脱水 素酵素増加	
血液	貧血 (20.6%)	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	光線過敏性反 応、皮膚疼 痛、皮膚乾燥	
筋骨格系		関節痛、筋 肉痛、筋力 低下	筋骨格痛、筋 痙縮	
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		
内分泌系			甲状腺機能低 下症	
その他	疲労 (38.1%)、 浮腫 (27.0%)、 体重増加 (22.2%)		腫脹、疼痛、 脱水、体重減 少、発熱	

注) 発現頻度は国際共同第Ⅱ相試験 (RXDX-101-02 試験) の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者の結果より算出した

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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<sup>2)</sup>。[9.4参照]

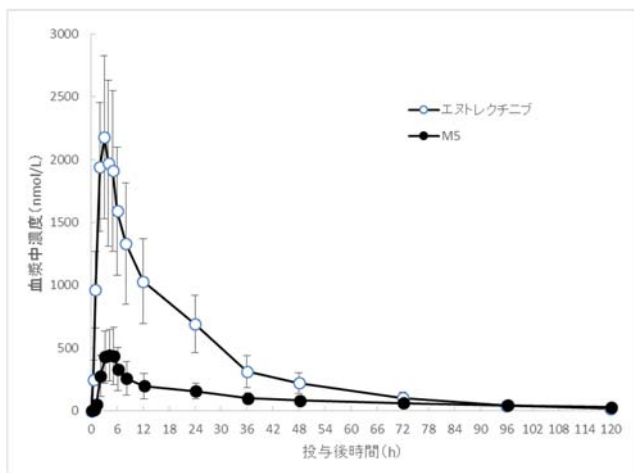
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤 600mg を空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>3)</sup>。

日本人健康成人男性に本剤 600mg を空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, n=12)



日本人健康成人男性に本剤 600mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の薬物動態パラメータ<sup>注1)</sup>

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (nmol/L·h)
エヌトレクチニブ (n=12)	3.00 (2.00 - 5.00)	2170 (39.6)	18.3 (19.6)	40800 (47.2)
M5 (n=12)	3.50 (3.00 - 5.00)	430 (48.4)	40.6 (20.5)	12600 (47.0)

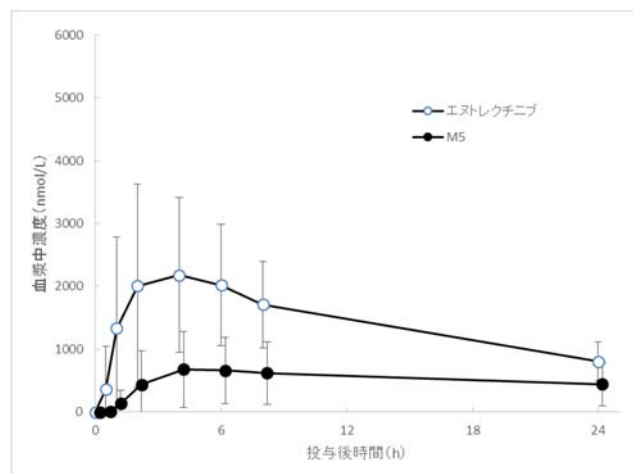
注1) T<sub>max</sub> は中央値 (範囲) で示し、その他のパラメータは幾何平均値 (%幾何変動係数) で示した。

### 16.1.2 反復投与

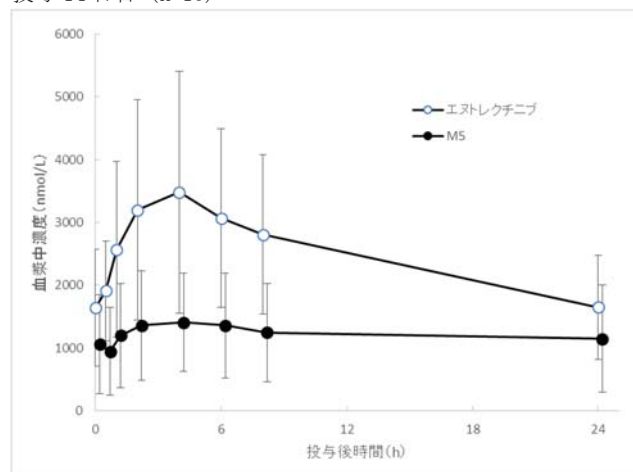
NRK1/2/3、ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第 I 相試験 (STARTRK-1) において、癌患者に本剤 600mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>4)</sup> (外国人データ)。投与 1 日目及び 14 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ 1.35 (47.0%) 及び 1.55 (49.1%)、M5 の蓄積率はそれぞれ 2.08 (81.7%) 及び 2.84 (93.1%) であり、中程度～高度のばらつきを示した。

癌患者に本剤 600mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

投与 1 日目 (n=18)



投与 14 日目 (n=15)



癌患者に本剤 600mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の薬物動態パラメータ<sup>注1)</sup>

		T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>0-24</sub> (nmol/L·h)
投与 1 日目	エヌトレクチニブ (n=18)	4.00 (2.00 - 8.00)	2250 (57.5)	31800 <sup>注2)</sup> (47.7)
	M5 (n=18)	4.00 (2.00 - 24.0)	622 (79.2)	10200 <sup>注2)</sup> (81.5)
投与 14 日目	エヌトレクチニブ (n=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000 <sup>注3)</sup> (76.5)
	M5 (n=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000 <sup>注3)</sup> (97.4)

注2) n=16

注3) n=9

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性 45 例に本剤 600mg を食後 (高脂肪、高カロリー食) に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するエヌトレクチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投

与) [90%CI] は、それぞれ 1.06 [0.989, 1.15] 及び 1.15 [1.07, 1.24] であった<sup>5)</sup> (外国人データ)。

### 16.3分布

エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 の血漿蛋白結合率はいずれも 99%以上であり、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった<sup>6)</sup> (*in vitro*)。

健康成人男性 6 例に<sup>14</sup>C-エヌトレクチニブ 600mg を空腹時に単回経口投与したときの分布容積 ( $V_z/F$ ) は、961L であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。

### 16.4代謝

本剤は、肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、エヌトレクチニブと同程度のキナーゼ阻害活性を示すM5が生成する<sup>8),9)</sup> (*in vitro*)。[10. 参照]

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-エヌトレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中に主にエヌトレクチニブの未変化体、N-グルクロン酸抱合体及びM5が検出された (血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ68.6、18.6 及び11.5%)<sup>7)</sup> (外国人データ)。

### 16.5排泄

健康成人男性 6 例に<sup>14</sup>C-エヌトレクチニブ 600mg を単回経口投与したとき、投与後 312 時間までに糞中へ 82.9%、尿中へ 3.06% の放射能が排泄された。また、投与後 264 時間までに糞中へ排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及び M5 の割合は、投与量に対してそれぞれ 35.7%及び 22.1%であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。

### 16.6特定の背景を有する患者

#### 16.6.1小児

国際共同第Ⅱ相試験 (RXDX-101-02試験)、海外第Ⅰ相試験 (RXDX-101-01試験) 及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (RXDX-101-03試験) に組み入れられた4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤300mg/m<sup>2</sup>を1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC (エヌトレクチニブ及びM5の和) の比は、0.8~1.2の範囲内であった。また、上記の母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤を体表面積の区分ごとの用量で1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するエヌトレクチニブのAUCの比は、体表面積が0.43~0.50m<sup>2</sup>の範囲では0.65~0.74であった一方、体表面積が0.51~1.50 m<sup>2</sup>の範囲では0.85~1.28であった<sup>10)</sup>。

### 16.7薬物相互作用

#### 16.7.1イトラコゾール

健康成人男性 9 例に、本剤 100mg<sup>注4)</sup>を CYP3A 阻害剤であるイトラコゾールと併用投与したとき、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ 1.73 [1.37, 2.18] 及び 6.04 [4.54, 8.04] であった<sup>11)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

注4) 本剤の承認された用法及び用量は、エヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

#### 16.7.2リファンピシン

健康成人男性 10 例に、本剤 600mg を CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ 0.444 [0.353, 0.559] 及び 0.233 [0.184, 0.295] であった<sup>11)</sup>

(外国人データ)。[10.2 参照]

#### 16.7.3ミダゾラム

固形癌患者 10 例に、本剤 600mg を 1 日 1 回反復投与時に CYP3A の基質であるミダゾラム 2mg を単回併用投与したとき、ミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ 0.786 [0.659, 0.937] 及び 1.50 [1.29, 1.73] であった<sup>12)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

#### 16.7.4その他

健康成人男性 10 例に、本剤 600mg を P-gp 基質薬であるジゴキシシン 0.5mg と単回併用投与したとき、ジゴキシシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ 1.28 [0.982, 1.67] 及び 1.18 [1.06, 1.32] であった<sup>13)</sup> (外国人データ)。

健康成人男性 19 例に、本剤 600mg をプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと単回併用投与したとき、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ 0.765 [0.676, 0.866] 及び 0.745 [0.647, 0.859] であった<sup>14)</sup> (外国人データ)。

エヌトレクチニブはP-gpの基質であり、BCRP、OATP1B1及びMATE1を阻害した。また、M5はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した<sup>15)</sup> (*in vitro*)。

## 17. 臨床成績

### 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (RXDX-101-02試験)

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

注1) NTRK融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認された FoundationOne<sup>®</sup>CDx がんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。  
©Foundation Medicine, Inc. (米国) 登録商標

NTRK 融合遺伝子陽性患者の奏効率 (癌腫別)

癌腫	奏効例数/実施例数	奏効率 (%) (95%信頼区間)
肉腫	6/13	46.2 (19.22-74.87)
非小細胞肺癌	6/9	66.7 (29.93-92.51)
乳癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
乳腺相似分泌癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
甲状腺癌	1/5	20.0 (0.51-71.64)
結腸・直腸癌	1/3	33.3 (0.84-90.57)
神経内分泌腫瘍	1/3	33.3 (0.84-90.57)
膵癌	2/3	66.7 (9.43-99.16)

婦人科癌	1/2	50.0 (1.26-98.74)
胆管細胞癌	1/1	100.0 (2.50-100.0)

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

### 17. 1.2 海外第 I / I b 相試験 (RXDX-101-03試験)

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

年齢	癌腫	用量 <sup>注2)</sup> (mg/m <sup>2</sup> )	最良総合効果 <sup>注3)</sup>
0	乳児型線維肉腫	400	SD
3	類表皮性膠芽腫	550	CR
4	高グレード神経膠腫	400	PR
4	悪性黒色腫	400	PR
4	乳児型線維肉腫	750	PR

注2) 本剤との生物学的同等性が示されていない製剤が用いられた。小児患者に対する本剤の用法及び用量は、4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定された。

注3) 類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫以外は RECIST ver. 1.1、類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫は RANO 規準に基づき、治験責任医師により判定した。

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

## 18. 薬効薬理

### 18. 1 作用機序

エヌトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) 等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。エヌトレクチニブは、TRK融合蛋白等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>17-19)</sup>。

### 18. 2 抗腫瘍作用

エヌトレクチニブは、*in vitro*において、TRK融合蛋白を発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来KM12細胞株等の複数のヒト悪性腫瘍由来細胞株の増殖を抑制した。また、エヌトレクチニブは、*in vivo*において、TRK融合蛋白を発現するCUTO-3及びKM12細胞株、頭頸部癌患者由来CTG-0798腫瘍組織片、肉腫患者由来G002腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウス又は重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>20-22)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エヌトレクチニブ (Entrectinib) (JAN)

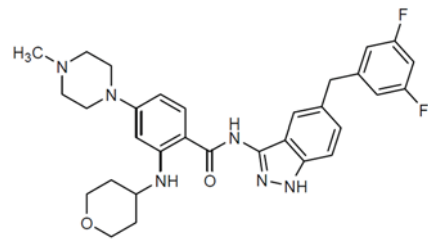
化学名：N-[5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1H-indazol-3-yl]-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

分子式：C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：560.64

性状：白色～帯赤白色の粉末又は塊のある粉末である。エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリル及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融点：198～201℃

## 20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいので、開栓後は湿気を避けて保存すること。

## 21. 承認条件

### 22. 包装

<ロズリートレクカプセル100mg>

30カプセル (バラ、乾燥剤入り)

<ロズリートレクカプセル200mg>

90カプセル (バラ、乾燥剤入り)

## 23. 主要文献

- 1) 幼若ラットを用いた13週間試験 (4週間回復性試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.6.7.3)
- 2) 遺伝毒性試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.6.4)
- 3) 社内資料：日本人 (健康成人) における薬物動態
- 4) RXDX-010-01試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.1.1)
- 5) RXDX-010-15試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.1.2.2.5)
- 6) *In vitro* 蛋白結合 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 7) RXDX-101-05試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)
- 8) 代謝 (動物種間の比較) (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5)
- 9) キナーゼ阻害活性 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 10) 社内資料：小児の用法用量
- 11) RXDX-101-12試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.2)
- 12) RXDX-101-14試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.4)
- 13) RXDX-101-13試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.3)
- 14) RXDX-101-09試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
- 15) トランスポーターを介した *in vitro* 輸送 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7.5)
- 16) *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.5.4)

- 17) Ardini E, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15:628-39.
- 18) Menichincheri M, et al. J Med Chem. 2016;59:3392-408.
- 19) Smith KM, et al. Mol Cancer Ther. 2018;17:455-63.
- 20) TRK 融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.4.1)
- 21) Cook PJ, et al. Nat Commun. 2017;8:15987.
- 22) 頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍効果 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.4.3)

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1  
電話 : 0120-189706  
Fax : 0120-189705  
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

#### 25. 保険給付上の注意

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元



**中外製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋室町2-1-1



**ロズリートレクカプセル100 mg**  
**ロズリートレクカプセル200 mg**  
**(エヌトレクチニブ)**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

## 目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書 .....	3
1.9.1 JAN.....	3
1.9.2 INN.....	3
別添1 平成30年10月25日付け 薬生薬審発1025第3号 .....	4
別添2 WHO Drug Information Vol.30, No.1, 2016, Recommended INN List 75 .....	15

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

平成30年10月25日付薬生薬審発1025第3号により以下のように通知された。

JAN（日本名）： エヌトレクチニブ

JAN（英名）： Entrectinib

### 1.9.2 INN

WHO Drug Information Vol.30, No.1, 2016, Recommended INN List 75の114頁に以下のように収載された。

r-INN: entrectinib

**ロズリートレクカプセル100 mg**  
**ロズリートレクカプセル200 mg**  
**(エヌトレクチニブ)**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

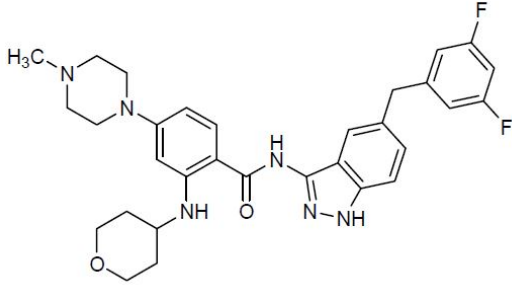
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

## 目次

	<u>頁</u>
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	3

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	エヌトレクチニブ <i>N</i> -{5-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル}-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[(オキサソ-4-イル)アミノ]ベンズアミド													
構造式	エヌトレクチニブの構造式 													
効能・効果	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌													
用法・用量	<p>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。</p> <p>通常，小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>（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。</p> <p>小児患者の用量（300mg/m<sup>2</sup> 1日1回経口投与）</p> <table border="1" data-bbox="360 1070 1394 1272"> <thead> <tr> <th>体表面積(m<sup>2</sup>)</th> <th>投与量 (1日1回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.43～0.50</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>0.51～0.80</td> <td>200mg</td> </tr> <tr> <td>0.81～1.10</td> <td>300mg</td> </tr> <tr> <td>1.11～1.50</td> <td>400mg</td> </tr> <tr> <td>≥1.51</td> <td>600mg</td> </tr> </tbody> </table>		体表面積(m <sup>2</sup> )	投与量 (1日1回)	0.43～0.50	100mg	0.51～0.80	200mg	0.81～1.10	300mg	1.11～1.50	400mg	≥1.51	600mg
体表面積(m <sup>2</sup> )	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													
劇薬等の指定														
市販名及び有効成分・分量	原薬：エヌトレクチニブ 製剤：ロズリートレクカプセル100 mg（1カプセル中エヌトレクチニブ 100 mg含有） ロズリートレクカプセル200 mg（1カプセル中エヌトレクチニブ 200 mg含有）													

毒 性	【急性毒性】					
	概略の致死量			経口		
	ラット♂・♀			≥ 240 mg/kg		
	イヌ♂・♀			≥ 300 mg/kg		
マウス♀			≥ 240 mg/kg			
【亜急性毒性】						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	間欠投与4週間 (投与2週間 / 休薬2週間 / 投与2週間)	経口	0, 50, 100, 200	最大耐量 = 100	<p>≥50: 皮膚における痂皮・潰瘍, 鼻周囲の赤色物質, 赤血球<sup>ハ</sup>ラメータの減少, 網状赤血球の増加, リン<sup>ハ</sup>球の減少, 好中球及び単球の増加, AST・ALT・ビリルビンの増加, 脾臓におけるリン<sup>ハ</sup>球枯渇及び髄外造血の亢進, 赤脾髄のうっ血など</p> <p>≥100: 切歯の退色, 血小板の増加, 角膜混濁, 泡沫マクロファージ<sup>シ</sup>の蓄積 (腸間膜リン<sup>ハ</sup>節), 顎下腺病変 (腺房細胞のアポトーシスの発現増加, 腺房肥大) など</p> <p>200: 雌3例15日目の臨床病理採血用麻酔中に死亡 (全身状態の悪化が原因), 協調運動障害, 異常歩行, アミラーゼ<sup>セ</sup>の増加, 肝臓の胆管上皮の空胞化及び過形成, 肝細胞空胞化及び単細胞壊死, 泡沫マクロファージ<sup>シ</sup>の蓄積 (脾臓, 下顎リン<sup>ハ</sup>節, 肝臓, 歯周組織) など</p>
	ラット	4週間	経口	0, 25, 50, 100*	25未満	<p>≥25: 皮膚における痂皮・炎症, 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少, MCV・MCHの増加, 血小板・網状赤血球, 白血球・好中球の増加, アルブミン, A/G比の減少, グロブリンの増加, 脾重量の増加, 顎下腺重量の減少, 脾臓におけるリン<sup>ハ</sup>球枯渇, 赤脾髄のうっ血, 髄外造血の亢進など</p> <p>≥50: 皮膚における潰瘍性湿潤病変, 角膜病変 (剥離又は多巣性の白色沈着物), 精嚢重量の減少など</p> <p>100: 体重増加量の減少, 摂餌量の軽度の減少, リン<sup>ハ</sup>球・単球・好塩基球の増加, 尿素窒素・トリグリセリド<sup>ト</sup>・カルシウム・無機リン・ALT・ALP・γ-GTP活性の増加及び塩素の減少, 顎下腺病変 (分泌物の増加) など</p>
	ラット	13週間	経口	0, 7.5, 15*, 30*	7.5	<p>≥7.5: 皮膚における痂皮・炎症 (7.5は軽度), 雄で軽微な体重増加, 摂餌量の増加など</p> <p>≥15: 皮膚における痂皮・炎症のため投与を中断 (有害作用), 一部の動物は安楽死処置, 皮膚の炎症に関連した赤血球・白血球<sup>ハ</sup>ラメータの変化, 血小板数の増加, グロブリンの増加及び</p>

			(15:雌1例, 30:雄2例, 雌1例)を70~85日目の間に安楽死処置		A/G 比の低下, 脾臓重量の増加, 脾臓の髓外造血亢進, 骨髓細胞数の増加など 30: 雄でフィブリゲンの増加など
イヌ	間欠投与4週間(投与2週間/休薬2週間/投与2週間)	経口	0, 30, 60, 120* *:重度の神経学的症状により, 10日目以降投与中止, 13日目に雌1例死亡, 雌3例を安楽死処置	最大耐量 = 60	≥30: 下痢・軟便(散発性), 体重減少, 網状赤血球数の減少, 赤血球パラメータの減少, アルブミンの減少, 脾臓に色素沈着マクロファージの増加及びうっ血など ≥60: 摂餌量減少, 投与後の嘔吐及び下痢, 中枢神経系への影響(異常歩行, 協調運動障害, 活動性低下), 白血球・好中球・単球・血小板の増加, ALT の増加, 皮膚の剥離・潰瘍・クラスト, 肝細胞壊死, 肝髓外造血の亢進など 120: よろめき歩行, 振戦, 抑うつ, 横臥, 無気力, 体重の重度減少, ECGでQT・QTc 間隔延長 生存例: 赤血球パラメータの増加, 網状赤血球数の減少, ALT・AST・ALP・γ-GTP・総ビリルビンの増加, 肝臓及び脾臓で髓外造血, 色素沈着マクロファージ, うっ血など 死亡例: 急性誤嚥性肺炎, 肝細胞壊死, 脾臓のリンパ球枯渇及び色素沈着マクロファージの増加, 並びに骨髓の細胞数減少, 胆嚢上皮過形成など
イヌ	4週間	経口	0, 15, 30, 60/45* *:雌1例(9日目)死亡, 60を8日間投与後休薬, 15日目より45で14日間投与	15未満	≥15: 皮膚の痂皮・炎症, 白血球・好中球・単球・好酸球・大型非染色細胞・フィブリゲンの増加, など ≥30: 液状便, 赤血球量(赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット)の減少, コレステロールの増加, 肝重量の増加, 直腸のびらん/潰瘍, 誤嚥性肺炎など 60/45: 嘔吐・液状便(高頻度), 血小板の増加, アルブミンの減少, グロブリンの増加, A/G 比の低下, 総蛋白濃度の増加, アルブミンの減少, カルシウム減少, 肝壊死, 肝細胞萎縮など
イヌ	13週間	経口	0, 7.5, 15, 30	7.5未満	≥7.5: 皮膚の痂皮・炎症, 白血球・好中球・単球・蛋白濃度の増加, アルブミンの減少, グロブリンの増加, A/G 比の減少, フィブリゲンの増加, カルシウムの減少, 誤嚥性肺炎など ≥15: 赤血球量の減少, 直腸のびらん/潰瘍・好中球浸潤など 30: 異常便(赤色又は黒色の液状便, 粘液便, 泥状便), 一部の動物では投与中断, 体重・摂餌量の減少, 肝重量増加, 前立腺重量減少など

副作用	副作用・臨床検査値異常発現率	57/63例 (90.5%)
	副作用・臨床検査値異常の種類	例数 (%)
	味覚異常	29(46.0%)
	疲労	24(38.1%)
	めまい	19(30.2%)
	認知障害・運動失調	18(28.6%)
	便秘	18(28.6%)
	下痢	17(27.0%)
	浮腫	17(27.0%)
	体重増加	14(22.2%)
貧血	13(20.6%) 等	
会社	中外製薬株式会社 原薬：輸入，製剤：輸入	

ロズリートレクカプセル100 mg  
ロズリートレクカプセル200 mg  
(エヌトレクチニブ)  
(*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん)

第1部 (モジュール1) :  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

## 3.2.S 原薬（エヌトレクチニブ, Carbogen）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
<b>3.2.S.1 一般情報</b>					
3.2.S.1.1	Roche	名称	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Roche	構造	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	Roche	一般特性	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.2 製造</b>					
3.2.S.2.1	Roche	製造業者	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Roche	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Roche	原材料の管理	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Roche	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Roche	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Roche	製造工程の開発の経緯	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.3 特性</b>					
3.2.S.3.1	Roche	構造その他の特性の解明	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Roche	不純物	海外	社内資料	評価

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

## 3.2.S 原薬（エヌトレクチニブ, Carbogen）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
<b>3.2.S.4 原薬の管理</b>					
3.2.S.4.1	Roche	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Roche	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Roche	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Roche	ロット分析	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Roche	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.5 標準品又は標準物質</b>					
3.2.S.5	Roche	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.6 容器及び施栓系</b>					
3.2.S.6	Roche	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.7 安定性</b>					
3.2.S.7.1	Roche	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Roche	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Roche	安定性データ	海外	社内資料	評価

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

## 3.2.P 製剤（ロズリートレクカプセル100 mg, 同200 mg）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
<b>3.2.P.1 製剤及び処方</b>					
3.2.P.1	Roche	製剤及び処方	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.2 製剤開発の経緯</b>					
3.2.P.2	Roche	製剤開発の経緯	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.3 製造</b>					
3.2.P.3.1	Roche/中外製薬	製造者	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Roche	製造処方	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Roche/中外製薬	製造工程及びプロセス・コントロール	海外/国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Roche	重要工程及び重要中間体の管理	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Roche	プロセス・バリデーション/プロセス評価	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.4 添加剤の管理</b>					
3.2.P.4.1	Roche	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Roche	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Roche	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Roche	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Roche	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	中外製薬	新規添加剤	国内	社内資料	評価
<b>3.2.P.5 製剤の管理</b>					
3.2.P.5.1	Roche	規格及び試験方法	海外	社内資料	評価

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

## 3.2.P 製剤（ロズリートレクカプセル100 mg, 同200 mg）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.2	Roche	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Roche	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Roche	ロット分析	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Roche	不純物の特性	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Roche	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.6 標準品又は標準物質</b>					
3.2.P.6	Roche	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.7 容器及び施栓系</b>					
3.2.P.7	Roche	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.8 安定性</b>					
3.2.P.8.1	Roche	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Roche	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Roche	安定性データ	海外	社内資料	評価

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

## 3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	Roche	製造施設及び設備	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Roche	外来性感染性物質の安全性評価	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	中外製薬	添加剤	国内	社内資料	評価

## 3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.R	該当なし	各極の要求資料	-	-	-

## 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

## 3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	—	—	—	—	—

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	■	HotSpot kinase profiling: Testing of 3 compounds in 10-dose IC <sub>50</sub> mode at a starting concentration of 0.3 μM against 4 kinases. Testing of 3 compounds in 10-dose IC <sub>50</sub> mode at a starting concentration of 10 μM against 7 kinases	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	■	Determination of kinase IC <sub>50</sub> values for entrectinib and the entrectinib M5 metabolite for TRKA, TRKB, TRKC, ROS1, ALK, and JAK2	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	■	Biochemical characterization of NMS-01191372	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	■	Characterization of anti-proliferative activity of NMS-1191372 against a panel of cell lines	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	■	<i>In vitro</i> characterization of antiproliferation activity of entrectinib and other ROS1 inhibitors in a human NSCLC cell line, CUTO-28, with <i>TPM3-ROS1</i> gene fusion (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	■	Assessment of entrectinib and its major metabolite M5 in panel of human cancer cell lines	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	■	Assessment of entrectinib and its major metabolite M5 in cell viability, cell cycle and apoptosis assays in the KM12 <i>TPM3-NTRK1</i> colorectal cancer cell line	■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1-8	■	Determination of anti-proliferative IC <sub>50</sub> values of entrectinib in Ba/F3 cells transformed by <i>NTRK</i> fusions	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	■	Mechanism of action of NMS-1191372 in a human TrkA-dependent colon carcinoma cell line	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	■	Dose-dependent efficacy of entrectinib in the <i>TPM3-NTRK1</i> fusion containing KM12 model	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	■	<i>In vivo</i> efficacy of NMS-1191372 against KM12 human colorectal carcinoma tumor xenografts in nude mice	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12	■	<i>In vivo</i> anti-tumor efficacy and PK/PD study of entrectinib in the treatment of KM12-luc subcutaneous tumors on Balb/c nude mice (including bioanalytical reports)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	■	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> characterization of anti-proliferation activity of entrectinib in a human NSCLC cell line, CUTO-3, with <i>MPRIP-NTRK1</i> gene fusion (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-14	■	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> characterization of entrectinib activity against <i>ETV6-NTRK3</i> -positive acute myeloid leukemia cell lines (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-15	■	Efficacy of entrectinib in the human acute myeloid leukemia (AML) model IMS-M2	■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.1.1-16	■	Efficacy of entrectinib in the human acute myeloid leukemia (AML) model MO-91	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-17	■	<i>In vivo</i> evaluation of entrectinib in low passage Champions TumorGraft™ models of human head and neck cancer in immunocompromised mice	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-18	■	<i>In vivo</i> evaluation of Ignyta agent, entrectinib, in a low passage Champions TumorGraft® model of human head and neck cancer in immunocompromised mice	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-19	■	Efficacy of entrectinib in the <i>TPM3-NTRK1</i> fusion containing patient derived xenograft model G002	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-20	■	Dose-dependent efficacy of entrectinib in the <i>TPM3-NTRK1</i> fusion containing patient derived xenograft model G002	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-21	■	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> activity of NMS-1191372 in a ROS1-dependent tumor model	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-22	■	<i>In vivo</i> evaluation of an Ignyta agent, entrectinib, in a low passage TumorGraft® model of human non-small cell lung cancer in immunocompromised mice	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-23	■	<i>In vivo</i> efficacy of RXDX-0000476 in the treatment of LU-01-0414 tumor bearing Balb/c nude mice	■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.1.1-24	Cook PJ et al.	Somatic chromosomal engineering identifies <i>BCAN-NTRK1</i> as a potent glioma driver and therapeutic target	—	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA	Nat Commun 2017;8:15987	参考
4.2.1.1-25	██████████	<i>In vivo</i> anti-tumor efficacy and PK/PD study of entrectinib in the treatment of KM12-luc intracranial tumors on Balb/c nude mice (including bioanalytical reports)	████年██月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-26	██████	<i>In vivo</i> anti-tumor efficacy of entrectinib in the treatment of KM12-luc intracranial tumor model on nude mice	████年██月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-27	██████████	<i>In vivo</i> efficacy and target modulation of NMS-1191372 in an ALK-dependent human non small cell lung cancer tumor xenograft	████年██月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	██████████	Assessment of the kinase selectivity of entrectinib in a biochemical kinase inhibition panel	████年██月～ ████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	██████	In Vitro Pharmacology: Study of RXDX-101	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	██████	In Vitro Pharmacology: Study of RXDX-101	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-4	██████	In Vitro Pharmacology: Study of RXDX-101-M5	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-5	██████	In Vitro Pharmacology: Study of RXDX-101-M5	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1 (4.2.3.2-3と同じ)	■■■■■	CNS – modified Irwin’s test in NMS-1191372: 4-Week Oral Toxicity Study in the Rat Followed by a 4-Week Recovery Period	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	■■■■■	NMS-1191372: Effect On hERG Tail Current Recorded From Stably Transfected HEK 293 Cells	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	■■■■■	NMS-1191372: Effects on Cardiovascular Parameters after Oral Administration in the Beagle Dog	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	■■■■■	NMS-1191372: Effects on Cardiovascular Parameters after Oral Administration to the Beagle Dog	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-5	■■■■■	NMS-1191372: Effects on Respiratory Parameters in the Unrestrained Conscious Female Rat after Oral Administration	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-6	■■■■■	Effects of RXDX-101-M5 on hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	■■■■■	NMS-1191372: Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of NMS-1191372 in Rat Plasma by LC-MS-MS	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	■■■■■	The LC/MS/MS Quantitation of RXDX-101 and RXDX-101-M5 in Rat Plasma between 10.0 and 10000 ng/mL	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	■■■■■	Method Validation for the Quantitation of RXDX-101 and RXDX-101-M5 in Rat Plasma by LC-MS/MS	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	■■■■■	NMS-1191372: Long Term Assessment of NMS-1191372 in Rat Plasma after Storage at -80°C	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	■■■■■	NMS-1191372: Validation of an Analytical Method for the Determination of NMS-1191372 in Dog Plasma by LC-MS-MS	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	■■■■■	The LC/MS/MS Quantitation of RXDX-101 and RXDX-101-M5 in Dog Plasma between 10.0 and 10000 ng/mL	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	■■■■■	NMS-1191372: Long Term Assessment of NMS-1191372 in Dog Plasma after Storage at -80°C	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1	■■■■■	Assessment of Entrectinib Permeability in the CACO-2 Monolayer System	■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	■■■■■	NMS-1191372: Evaluation of the Pharmacokinetics following Single IV and Oral Administration to Male Nude Mice	■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	■■■■■	Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [ <sup>14</sup> C]RXDX-101 after Oral and Intravenous Administration to Rats	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	■■■■■	NMS-1191372: Evaluation of the Pharmacokinetics following Single IV and Oral Administration and Evaluation of Brain Levels following Single IV Administration to Male Sprague Dawley Rats	■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-5	■■■■■	Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [ <sup>14</sup> C]RXDX-101 after Oral and Intravenous Administration to Dogs	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.2-6	■■■■■	Evaluation of Bioavailability of NMS-1191372 following Single IV and Oral Administration to Beagle Dog	■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-7	■■■■■	Pharmacokinetic Evaluation of NMS-01191372 following Multiple 30, 60 and 90 mg/kg Oral Administration to Male Nude Mice	■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-8 (4.2.3.2-1と同じ)	■■■■■	NMS-1191372: Two-Week Oral Toxicity Study in the Mouse	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-9 (4.2.3.2-3と同じ)	■■■■■	NMS-1191372: 4-Week Oral Toxicity Study in the Rat Followed by a 4-Week Recovery Period	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-10 (4.2.3.2-4と同じ)	■■■■■	RXDX-101: 4-Week Toxicity Study with a 2-Week Recovery in Rats	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.2-11 (4.2.3.2-5と同じ)	■■■■	RXDX-101: 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with an 8-Week Recovery Phase	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-12 (4.2.3.2-7と同じ)	■■■■	NMS-1191372: 4-Week Oral Toxicity Study in the Dog Followed by a 4-Week Recovery Period	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-13 (4.2.3.2-9と同じ)	■■■■	RXDX-101: 4-Week Toxicity Study with a 2-Week Recovery in Beagle Dogs	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-14 (4.2.3.2-10と同じ)	■■■■	RXDX-101: 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs with an 8-Week Recovery Phase	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-15 (4.2.1.1-25と同じ)	■■■■	<i>In vivo</i> anti-tumor efficacy and PK/PD study of entrectinib in the treatment of KM12-luc intracranial tumors on Balb/c nude mice (including bioanalytical reports)	■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.2-16 (4.2.1.1-12と同じ)	██████████	<i>In vivo</i> anti-tumor efficacy and PK/PD study of entrectinib in the treatment of KM12-luc subcutaneous tumors on Balb/c nude mice (including bioanalytical reports)	████年██月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-17 (4.2.3.5.4-3と同じ)	██████████	RXDX-101: Oral (Gavage) 13-week toxicity study in juvenile Sprague-Dawley rats with a 4-week recovery period	████年██月～████年██月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1	██████████	NMS-1191372 (ALK): Determination of Plasma Protein Binding. Cross Species Comparison	████年██月～████年██月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	██████████	Evaluation of the Plasma Protein Binding of RXDX-101-M5 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma by Equilibrium Dialysis	████年██月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3 (4.2.2.2-3と同じ)	██████████	Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [ <sup>14</sup> C]RXDX-101 after Oral and Intravenous Administration to Rats	████年██月～████年██月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.3-4 (4.2.2.2-5と同じ)	■■■■■	Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [ <sup>14</sup> C]RXDX-101 after Oral and Intravenous Administration to Dogs	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	■■■■■	Quantitative Whole-Body Autoradiography of Male Rats after Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]RXDX-101	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-6	■■■	Plasma and Brain Pharmacokinetics of RXDX-101 and RXDX-101-M5 in SD Rats following Single Oral Dose of RXDX-101 (including Amended final report)	■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-7 (4.2.3.2-1と同じ)	■■■■■	NMS-1191372: Two-Week Oral Toxicity Study in the Mouse	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-8 (4.2.3.2-3と同じ)	■■■■■	NMS-1191372: 4-Week Oral Toxicity Study in the Rat Followed by a 4-Week Recovery Period	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.3-9 (4.2.3.2-7と同じ)	■■■■	NMS-1191372: 4-Week Oral Toxicity Study in the Dog Followed by a 4-Week Recovery Period	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-10	■■■■	Assessment of <i>in vitro</i> Protein Binding in Different Matrix and Blood Cell Partitioning for Entrectinib and the Metabolite M5	■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-11	■■■■	Entrectinib (RO7102122) and M5 (RO7278378) concentrations in plasma, CSF and brain after single intravenous bolus dose followed by IV infusion in rats	■■年■月～■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-12	■■■■	Entrectinib: Estimation of binding to brain tissue using Lipid Membrane Binding Assay (LIMBA)	■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4-1	■	NMS-01191372: Evaluation of the <i>in vitro</i> Cross Species Metabolism and Intrinsic Clearance following Incubation with Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes (including Amendments 1 & 2)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	■	Metabolic Profiles of Entrectinib in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	■	NMS-01191372: Reaction Phenotyping with Isolate CYP450 Isoforms (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	■	Identification of Human UDP-Glucuronosyltransferase Involved in the Glucuronidation of Entrectinib (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	■	Metabolic Profiles of Entrectinib in Rat Plasma and Feces in Support of Study SR-14-004 (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.4-6	■	Metabolic Profiles of Entrectinib in Dog Plasma and Feces in Support of Study SR-15-013 (including Amendment 1)	■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-7	■	Determination of RO7102122 (Entrectinib) and RO7278378 (Entrectinib-M5) Intrinsic Clearance using a Long-Term Human Hepatocyte Co-culture System (HepatoPac®)	■年■月～■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-8	■	<i>In vitro</i> Metabolism of [ <sup>14</sup> C]-RO7102122 (entrectinib): Metabolites Formed in Incubations with Human Hepatocytes	■年■月～■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-9 (5.3.3.1-2 と同じ)	■	RXDX-101-05: A Phase 1, Absorption, Metabolism, and Excretion Study of [ <sup>14</sup> C]Entrectinib Orally Administered to Healthy Adult Male Subjects	■年～■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-1 (4.2.2.2-3と同じ)	■■■■■	Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [ <sup>14</sup> C]RXDX-101 after Oral and Intravenous Administration to Rats	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-2 (4.2.2.2-5と同じ)	■■■■■	Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [ <sup>14</sup> C]RXDX-101 after Oral and Intravenous Administration to Dogs	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6-1	■■■■■	NMS 1191372: Evaluation of Potential Inhibition of the Main Human CYP450s	■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	■■■■■	NMS-01191372: Determination of the Potential Time-Dependent Inhibition (% of Activity Loss) of CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	■■■■■	<i>In Vitro</i> Evaluation of RXDX-101 as an Inhibitor of CYP2B6 in Human Liver Microsomes	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.6-4	■■■■■	<i>In Vitro</i> Evaluation of RXDX-101-M5 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	■■■■■	Evaluation of Potential Induction of Human Liver Cytochrome P450 Enzymes in Cryopreserved Hepatocytes by NMS 1191372	■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-6	■■■■■	<i>In Vitro</i> Evaluation of RXDX-101 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-7	■■■■■	<i>In Vitro</i> Evaluation of RXDX-101-M5 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-8	■■■■■	<i>In Vitro</i> Evaluation of RXDX-101 as an Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, and OCT2 and a Substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 Transporters	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.6-9	■■■■■	Assessment of RXDX-101-M5 as a Substrate of Human BCRP, P-gp, OCT1, OATP1B1 and OATP1B3 Mediated Transport	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-10	■■■■■	Assessment of RXDX-101-M5 as an Inhibitor of Human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 and Assessment of RXDX-101-M5 and Entrectinib as Inhibitors of MATE1, MATE2-K, OCT1 and BSEP Mediated Transport	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-11	■■■■■ ■■■■■	Determination of the Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 by RO7102122	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-12	■■■■■ ■■■■■	RO7102122 (Entrectinib) and RO7278378 (M5 metabolite of RO7102122 [Entrectinib]): <i>in vitro</i> assessment of the substrate properties for MDR1 active drug transport proteins and permeability in the LLCPK-MDR1 and LLCPK-mdr1a monolayer system	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.6-13	■■■■■	RO7102122 (Entrectinib): assessment of human OATP1B1 inhibitory potential <i>in vitro</i>	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1	■■■■■	NMS-1191372: Pharmacokinetics Following Single Oral Administration of Two Different Polymorph Forms to Beagle Dogs	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.7-2	■■■■■	NMS-1191372: Evaluation of the Pharmacokinetics after Single Oral Administration in the Female Beagle dog (fed vs fasted)	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.2.7-3	■■■■■	RXDX-101: Evaluation of the Pharmacokinetic Profile in Dogs after Oral Administration (Fed or Fasted Condition)	■■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	■■■■■	NMS-1191372: Exploratory Acute Oral Toxicity Study in the Rat Followed by Ten-day Observation Period	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	■■■■■	NMS-1191372: Exploratory Single Dose Oral Toxicity Study in the Beagle Dog	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	■■■■■	NMS-1191372: Two-Week Oral Toxicity Study in the Mouse	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	■■■■■	NMS-1191372: Two-Week Oral Toxicity Study in the Rat Followed by a One-Week Recovery Period	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3 (4.2.1.3-1と同じ)	■■■■■	NMS-1191372: 4-Week Oral Toxicity Study in the Rat Followed by a 4-Week Recovery Period	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	■■■■■	RXDX-101: 4-Week Toxicity Study with a 2-Week Recovery in Rats	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	■■■■■	RXDX-101: 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with an 8-Week Recovery Phase	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	■■■■■	NMS-1191372: 14-Day Oral Toxicity Study in the Dog	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	■■■■■	NMS-1191372: 4-Week Oral Toxicity Study in the Dog Followed by a 4-Week Recovery Period	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	■■■■■	Additional Histopathological Examination of Tissues From Accelera Study No. 0157-2009	■■■年■月～■■■年■月	海外	社内資料	評価

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.3.2-9	■■■■■	RXDX-101: 4-Week Toxicity Study with a 2-Week Recovery in Beagle Dogs	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-10	■■■■■	RXDX-101: 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs with an 8-Week Recovery Phase	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro 試験						
4.2.3.3.1-1	■■■■■	NMS-1191372: Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	■■■■■	NMS-1191372: In Vitro Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1-3	■■■■■	In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験						
4.2.3.3.2-1	■■■■■	In Vivo Micronucleus and Comet Assay in Rats	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	■■■■■	RXDX-101: An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects on Embryo/Fetal Development in Rats	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	■■■■■	RXDX-101: An Oral (Gavage) Study of the Effects on Embryo/Fetal Development in Rats	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4-1	■■■■■	RXDX-101: An Oral (Gavage) Tolerability Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-2	■■■■■	RXDX-101: Oral (Gavage) Dose-Range Finding Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.4-3	■■■■■	RXDX-101: Oral (Gavage) 13-week toxicity study in juvenile Sprague-Dawley rats with a 4-week recovery period	■■■年■■月～ ■■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	■■■■■	NMS-1191372: Acute Dermal Irritation Study in the Rabbit	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-2	■■■■■	NMS-1191372: Acute Eye Irritation Study in the Rabbit	■■■年■■月～■■■年■■月	海外	社内資料	参考

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 光毒性試験						
4.2.3.7.1-1	■	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of RXDX-101 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	■年■月～■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.1-2	■	RXDX-101: Oral Repeat-Dose Phototoxicity Study on Eyes and Skin in Pigmented Rats	■年■月～■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1	■	RXDX-0003023: 28-DAY REPEATED ORAL DOSE TOXICITY STUDY IN RATS	■年■月～■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-2	■	Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-Well Plates (Test Article RXDX-0003043)	■年■月～■年■月	海外	社内資料	参考

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-3	██████████	Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-Well Plates (Test Article RXDX-0003006)	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-4	██████████	Bacterial Reverse Mutation Assay in 6-Well Plates (Test Article RXDX-0003009)	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-5	██████████	RO7280631: Bacterial Reverse Mutation Assay	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-6	██████████	RO7288150: Bacterial Reverse Mutation Assay	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-7	██████████	RO7288613: Bacterial Reverse Mutation Assay	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考
<b>4.2.3.7.7 その他の試験</b>						
4.2.3.7.7-1	██████████	NMS-1191372: Exploratory 7-Day Oral Toxicity Study in the Dog	████年██月～████年██月	海外	社内資料	参考

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R, et al.	Discovery of entrectinib: A new 3-aminoindazole as a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases (pan-TRKs) inhibitor.	J Med Chem 2016;59:3392-408.	2.4 1) 2.6.1 10) 2.6.2 1)
4.3-2	Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S.	<i>NTRK</i> gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumor type.	ESMO Open 2016;1:e000023.	2.4 2) 2.6.1 1) 2.6.2 2)
4.3-3	Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, Bosotti R, De Ponti C, Pulci R, et al.	Entrectinib, a pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications.	Mol Cancer Ther 2016;15:628-39.	2.4 3) 2.6.1 11) 2.6.2 3)
4.3-4	Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, Engelman JA.	Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies.	Nat Rev Cancer 2013;13:772-87.	2.4 4) 2.6.1 3)
4.3-5	Cocco E, Scaltriti M, Drilon A.	<i>NTRK</i> fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy.	Nat Rev Clin Oncol 2018;15:731-47.	2.4 5) 2.6.1 4)
4.3-6	Ardini E, Bosotti R, Borgia AL, De Ponti C, Somaschini A, Cammarota R, et al.	The <i>TPM3-NTRK1</i> rearrangement is a recurring event in colorectal carcinoma and is associated with tumor sensitivity to TRKA kinase inhibition.	Mol Oncol 2014;8:1495-507.	2.4 6) 2.6.2 4)
4.3-7	Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al.	Oncogenic and drug-sensitive <i>NTRK1</i> rearrangements in lung cancer.	Nat Med 2013;19:1469-72.	2.4 7) 2.6.2 5)
4.3-8	Smith KM, Fagan PC, Pomari E, Germano G, Frasson C, Walsh C, et al.	Antitumor activity of entrectinib, a pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in <i>ETV6-NTRK3</i> -positive acute myeloid leukemia.	Mol Cancer Ther 2018;17:455-63.	2.4 8) 2.6.2 6)
4.3-9	Barbacid M.	The Trk family of neurotrophin receptors	J Neurobiol 1994; 25(11): 1386-1403	2.4 9) 2.6.6 3)
4.3-10	Hondermarck H, Demont Y, and Bradshaw R.	Chapter 17; The Trk receptor family. In “Receptor tyrosine kinases: family and subfamilies” edited by Wheeler D. and Varden Y.	Human Press. 2015; 777-820.	2.4 10) 2.6.6 1)

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-11	Raizman M, Hamrah P, Holland E, Kim T, Mah F, Rapuano C, et al.	Drug-induced corneal epithelial changes	Survey of Ophthalmology. 2017; 62: 286-301	2.4 11) 2.6.6 8)
4.3-12	Turner P, Albassam M.	Susceptibility of rats to corneal lesions after injectable anesthesia	Comp Med. 2005; 55(2): 175-82.	2.4 12) 2.6.6 7)
4.3-13	European Medicines Agency, Human medicines evaluation division	Results of juvenile animal studies (JAS) and impact on anti-cancer medicine development and use in children – Project Report	EMA/629174/2017; November 2017	2.4 13) 2.6.6 9)
4.3-14	Thiele CJ, Li Z, McKee AE.	On <i>Trk</i> -the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology.	Clin Cancer Res 2009;15:5962-7.	2.6.1 2)
4.3-15	Light JE, Koyama H, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, et al.	Clinical significance of <i>NTRK</i> family gene expression in neuroblastomas.	Pediatr Blood Cancer 2012;59:226-32.	2.6.1 5)
4.3-16	Davies KD, Doebele RC.	Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer.	Clin Cancer Res 2013;19:4040-5.	2.6.1 6)
4.3-17	Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al.	<i>ROS1</i> rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.	J Clin Oncol 2012;30:863-70.	2.6.1 7)
4.3-18	Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al.	Identifying and targeting <i>ROS1</i> gene fusions in non-small cell lung cancer.	Clin Cancer Res 2012;18:4570-9.	2.6.1 8)
4.3-19	Saito M, Shimada Y, Shiraishi K, Sakamoto H, Tsuta K, Totsuka H, et al.	Development of lung adenocarcinomas with exclusive dependence on oncogene fusions.	Cancer Res 2015;75:2264-71.	2.6.1 9)
4.3-20	Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al.	Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer.	Cell 2007;131:1190-203.	2.6.2 7)
4.3-21	Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al.	<i>EML4-ALK</i> fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer.	Clin Cancer Res 2008;14:4275-83.	2.6.2 8)
4.3-22	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10:1093-5	2.6.4 1)

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-23	Allegaert K, Vanhaesebrouck S, Verbesselt R, van den Anker JN.	<i>In vivo</i> glucuronidation activity of drugs in neonates: Extensive interindividual variability despite their young age.	Ther Drug Monit 2009;31:411-5	2.6.4 2)
4.3-24	de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, Van den Wyngaert I, et al.	The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat.	Reprod Toxicol. 2008;26:220-30	2.6.4 3)
4.3-25	Johnson TN, Tanner MS, Tucker GT.	A comparison of the ontogeny of enterocytic and hepatic cytochromes P450 3A in the rat.	Biochem Pharmacol. 2000;60:1601-10.	2.6.4 4)
4.3-26	Belli S, Assmus F, Wagner B, Honer M, Fischer H, Schuler F, et al.	Estimation of drug binding to brain tissue: Methodology and <i>in vivo</i> application of a distribution assay in brain polar lipids.	Mol Pharm. 2015;12:4529-41.	2.6.4 5)
4.3-27	Shibayama E, Koizumi H.	Cellular localization of the Trk neurotrophin receptor family in human non-neuronal tissues	Am J Pathol. 1996; 148:1807-18.	2.6.6 2)
4.3-28	Tridente G.	Chapter 28; Overview. in "Adverse events and oncotargeted kinase inhibitors".	Academic Press. 2017; 641-93.	2.6.6 4)
4.3-29	Shah RR, Morganroth J, Shah DR.	Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: Clinical and Regulatory Perspectives.	Drug Saf. 2013; 36: 491-503	2.6.6 5)
4.3-30	Pessi MA, Zilembo N, Haspinger ER, Molino L, Di Cosimo S, Garassino M, et al.	Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature.	Crit Rev Oncol Hematol. 2014; 90: 165-79	2.6.6 6)
4.3-31	Greaves P.	Chapter 9. Liver and pancreas. in "Histopathology of preclinical toxicity studies 4th ed".	Academic Press. 2012; 433-535	2.6.6 10)
4.3-32	Sato J, Doi T, Wako Y, Hamamura M, Kanno T, Tsuchitani M, et al.	Histopathology of incidental findings in beagles used in toxicity studies	J Toxicol Pathol 2012; 25: 103–34.	2.6.6 11)
4.3-33	Jun HJ, Roy J, Smith TB, Wood LB, Lane K, Woolfenden S, et al.	ROS1 signaling regulates epithelial differentiation in the epididymis	Endocrinology 2014; 155: 3661–73.	2.6.6 12)
4.3-34	Sonnenberg-Riethmacher E, Walter B, Riethmacher D, Godecke S, Birchmeier C	The c-ros tyrosine kinase receptor controls regionalization and differentiation of epithelial cells in the epididymis	Genes Dev 1996;10:1184-93.	2.6.6 13)

## 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1-1	■■■■社	CA14707: A 3-Part, Open-Label, Comparative, Single-Dose, Randomized, 3-Period Study to Assess the Relative Bioavailability and the Effect of Food on Three New Entrectinib Formulations and the Current Phase 1 Formulation when Administered with or without a Proton-Pump Inhibitor, in Healthy Adult Subjects	2015年2月-2015年11月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.1-2	■■■■社	RXDX-101-07: An Open-Label, Comparative, Randomized, Single-Dose, 5-Period Study to Assess the Relative Bioavailability and the Effect of Food on 3 New Entrectinib Formulations and the Entrectinib F2A Formulation in Healthy Adult Male Subjects	2017年2月-2017年6月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.1-3	■■■■社	RXDX-101-06: An Open-Label, Single-Dose, 4-Period Study to Assess the Relative Bioavailability of Entrectinib Administered as a Granule Formulation Versus a Capsule Formulation in Healthy Adult Male Subjects	2017年10月-2017年12月	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2-1	■■■■社	RXDX-101-08: An Open-Label, Randomized, 2-Period, Single-Dose Study to Assess the Influence of Manufacturing Scale on the Relative Bioavailability of F06 Entrectinib in Healthy Adult Male Subjects	2017年10月-2017年12月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.2-2	■■■■社	RXDX-101-15: A 2-Part, Open-Label, Randomized, 2-Period, Single-Dose Study to Assess the Relative Bioavailability of 2 Entrectinib Formulations Under Fasting Conditions and the Effect of Food on the Entrectinib F06 Formulation in Healthy Adult Male Subjects	2017年3月-2017年5月	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3-1	■■■■	■■■■: Entrectinib: Physiologically based pharmacokinetic modeling in Simcyp® for DDI assessment and Pediatric dose recommendation	報告書作成日: ■■■年■月■日	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	■■■■社	■■■■: RXDX-101: Cross validation of two analytical methods for the determination of RXDX-101 in human plasma by LC-MS/MS	■■■年■月■日	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	■■■■社	■■■■: Method validation for the quantitation of RXDX-101 and M5 in sodium heparin human plasma by LC-MS/MS	■■■年■月-■■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	■■■■社	■■■■: Method validation for the quantitation of RXDX-101 and M5 in 0.5% Tween treated human urine by LC-MS/MS	■■■年■月-■■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	■■■■社	■■■■: The LC/MS/MS quantitation of RXDX-101 and RXDX-101-M5 in human plasma between 2.00 and 2000 ng/mL	■■■年■月-■■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	■■■■社	■■■■: RXDX-101: Long-term stability assessment of RXDX-101 in human plasma stored at -20°C and -80°C	■■■年■月-■■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	■■■■社	■■■■: NMS-1191372: Validation of an analytical method for the determination of NMS-1191372 in human plasma by LCMS-MS	■■■年■月-■■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	■■■■社	■■■■: Laboratory cross-validation for the quantitation of RXDX-101 and M5 in sodium heparin human plasma by LC-MS/ MS	■■■年■月-■■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-9	■■■■社	■■■■: RXDX-101: Validation of an analytical method for the determination of RXDX-101 and its desmethyl metabolite RXDX-101-M5 in human plasma by LC-MS/MS	■■■年■月-■■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-10	■■■■社	■■■■: RXDX-101: Long-term stability assessment of RXDX-101 and its metabolite RXDX-101-M5 in human plasma stored at -20°C and -80°C	■■■年■月■日-■■■年■月■日	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1.4-11	■■■■社	■■■■: Cross-Validation for the quantitation of RXDX-101 and RXDX-101-M5 in human plasma by LC-MS/MS	■■■年■■月■■日-■■■年■■月■■日	海外	社内資料	評価	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1 (4.2.2.3-1と同じ)	■■■■	■■■■: NMS-1191372 (ALK): Determination of Plasma Protein Binding. Cross Species Comparison	■■■年■■月-■■■年■■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.1-2 (4.2.2.3-2と同じ)	■■■■	■■■■: Evaluation of the Plasma Protein Binding of RXDX-101-M5 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma by Equilibrium Dialysis	■■■年■■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告							
5.3.2.2-1 (4.2.2.4-1と同じ)	■■■■	■■■■: Evaluation of the in vitro Cross Species Metabolism and Intrinsic Clearance following Incubation with Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes (including Amendments 1 & 2)	■■■年■■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-2 (4.2.2.4-2と同じ)	■■■■	Metabolic Profiles of Entrectinib in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes (including Amendment 1)	■■■年■■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-3 (4.2.2.4-3と同じ)	■■■■	■■■■: Reaction Phenotyping with Isolate CYP450 Isoforms (including Amendment 1)	■■■年■■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-4 (4.2.2.4-4と同じ)	■■■■	■■■■: Identification of Human UDP-Glucuronosyltransferase Involved in the Glucuronidation of Entrectinib (including Amendment 1)	■■■年■■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-5 (4.2.2.6-11と同じ)	■■■■	Determination of the Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 by RO7102122	■■■年■■月~■■■年■■月	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.2.2-6 (4.2.2.6-2と同じ)	■■■■	■■■■: Determination of the Potential Time-Dependent Inhibition (% of Activity Loss) of CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6	■■年■月~■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-7 (4.2.2.6-3と同じ)	■■■■	In Vitro Evaluation of RXDX-101 as an Inhibitor of CYP2B6 in Human Liver Microsomes	■■年■月~■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-8 (4.2.2.6-4と同じ)	■■■■	In Vitro Evaluation of RXDX-101-M5 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	■■年■月~■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-9 (4.2.2.6-5と同じ)	■■■■	Evaluation of Potential Induction of Human Liver Cytochrome P450 Enzymes in Cryopreserved Hepatocytes by NMS 1191372	■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-10 (4.2.2.6-6と同じ)	■■■■	In Vitro Evaluation of RXDX-101 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■年■月~■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-11 (4.2.2.6-7と同じ)	■■■■	In Vitro Evaluation of RXDX-101-M5 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■年■月~■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-12 (4.2.2.6-8と同じ)	■■■■	In Vitro Evaluation of RXDX-101 as an Inhibitor of Human P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, and OCT2 and a Substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 Transporters	■■年■月~■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2-13 (4.2.2.6-9と同じ)	■■■■	Assessment of RXDX-101-M5 as a Substrate of Human BCRP, P-gp, OCT1, OATP1B1 and OATP1B3 Mediated Transport	■■年■月~■■年■月	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.2.2-14 (4.2.2.6-10と同 じ)	■■■■	Assessment of RXDX-101-M5 as an Inhibitor of Human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 and Assessment of RXDX-101-M5 and Entrectinib as Inhibitors of MATE1, MATE2-K, OCT1 and BSEP Mediated Transport	■■年■月-■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1 (4.2.2.2-1と同 じ)	■■■■	Assessment of Entrectinib Permeability in the CACO-2 Monolayer System	■■年■月	海外	社内資料	評価	無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	■■■社	RXDX-101-04: A Phase 1, Open-label, Single-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Entrectinib in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	2015年12月-2016年2月	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1-2	■■■社	RXDX-101-05: A Phase 1, Absorption, Metabolism, and Excretion Study of [14C]Entrectinib Orally Administered to Healthy Adult Male Subjects	2016年3月-2016年4月	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	■■■■	Pharmacokinetic Analysis Report: An Open-Label, Multicenter, Global Phase 2 Basket Study of Entrectinib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that Harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Safety and Tolerability Sub-Study - Japan Only)	報告書作成日: ■■■年■月■日	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料 なし	-	-	-	-	-	-	-

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	■社	RXDX-101-09: An Open-Label, Randomized, 2-Period, Single-Dose Study to Assess the Relative Bioavailability of F06 Entrectinib Formulation When Administered With or Without a Proton-Pump Inhibitor in Healthy Adult Male Subjects	2017年11月-2018年1月	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4-2	■社	RXDX-101-12: A Phase 1, Open-Label, Single-Center Study to Evaluate the Effect of a Strong CYP3A4 Inhibitor (Itraconazole) and a Strong CYP3A4 Inducer (Rifampin) on the Pharmacokinetics of Entrectinib in Healthy Adult Subjects	2017年10月-2017年12月	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4-3	■社	RXDX-101-13: A Phase 1 Single-Center, Fixed-Sequence, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Oral Doses of Entrectinib on the Pharmacokinetics of Oral Digoxin in Healthy Subjects	2017年9月-2017年10月	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4-4	■社	RXDX-101-14: A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction Between Entrectinib and Midazolam in Cancer Patients	2017年11月-継続中	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	■■■■■	■■■■■: Data analysis report of the population pharmacokinetics, exposure-efficacy and exposure-safety relationships in patients with advanced/metastatic solid tumors treated with entrectinib	報告書作成日: ■■■年■■月■■日	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.5-2	Roche社	BSA Categories for Starting Dose and Dose-Reduction Algorithm in Pediatric Patients	報告書作成日: ■■■年■■月	海外	社内資料	参考	無
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	Roche社	RXDX-101-02/STARTRK-2: An Open-Label, Multicenter, Global Phase II Basket Study of Entrectinib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors that Harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK Gene Rearrangements.	2015年11月-継続中	国内/海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5.2-2	■■■■社	RXDX-101-01/STARTRK-1: A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of Oral Entrectinib (RXDX-101) in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations	2014年7月-継続中	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-3	■■■■社	ALKA-372-001: A Phase 1, Dose Escalation Study of Entrectinib (RXDX-101) In Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors	2012年10月-継続中	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-4	Roche社	RXDX-101-03/STARTRK-NG: Protocol RXDX-101-03/CO40778 - A Phase 1/1b, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of Entrectinib (RXDX-101) in Children and Adolescents with Recurrent or Refractory Solid Tumors and Primary CNS Tumors, with or without TRK, ROS1, or ALK Fusions.	2016年5月-継続中	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-5	Roche社	Supplementary Results Report for Study STARTRK-NG(CO40778) in Pediatric Patients	2016年5月-継続中	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	■■■■	Statistical Analysis Report	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.3-2	Roche社	Integrated Summary of Efficacy and Safety	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 症例一覧表							
5.3.7.1.1	—	RXDX-101-02/STARTRK-2 症例一覧表	—	海外/国内	社内資料	評価	無
5.3.7.1.2	—	RXDX-101-01/STARTRK-1 症例一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.1.3	—	ALKA-372-001 症例一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.1.4	—	RXDX-101-03/STARTRK-NG症例一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2 副作用一覧表							
5.3.7.2.1	—	RXDX-101-02/STARTRK-2 患者ごとの副作用一覧表	—	海外/国内	社内資料	評価	無
5.3.7.2.2	—	RXDX-101-01/STARTRK-1 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.3	—	ALKA-372-001 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.4	—	RXDX-101-03/STARTRK-NG 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.5	—	CA14707 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.6	—	RXDX-101-04 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.7	—	RXDX-101-05 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.8	—	RXDX-101-06 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.9	—	RXDX-101-07 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.2.10	—	RXDX-101-08 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.11	—	RXDX-101-09 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.12	—	RXDX-101-13 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.13	—	RXDX-101-15 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.2.14	—	RXDX-101-14 患者ごとの副作用一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3.1	—	RXDX-101-02/STARTRK-2 重篤な有害事象一覧表	—	海外/国内	社内資料	評価	無
5.3.7.3.2	—	RXDX-101-01/STARTRK-1 重篤な有害事象一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.3.3	—	ALKA-372-001 重篤な有害事象一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.3.4	—	RXDX-101-03/STARTRK-NG 重篤な有害事象一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.3.5	—	RXDX-101-14 重篤な有害事象一覧表	—	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.4 臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4.1	—	RXDX-101-02/STARTRK-2 臨床検査値異常一覧表	—	海外/国内	社内資料	評価	無
5.3.7.4.2	—	RXDX-101-01/STARTRK-1 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.3	—	ALKA-372-001 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.4	—	RXDX-101-03/STARTRK-NG 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.5	—	CA14707 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.6	—	RXDX-101-04 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.7	—	RXDX-101-05 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.8	—	RXDX-101-06 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.9	—	RXDX-101-07 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.10	—	RXDX-101-08 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.11	—	RXDX-101-09 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.12	—	RXDX-101-12 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.13	—	RXDX-101-13 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.14	—	RXDX-101-15 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4.15	—	RXDX-101-14 臨床検査値異常一覧表	—	海外	社内資料	評価	無

## 第5部(モジュール5):臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.5 臨床検査値変動図							
5.3.7.5.1	—	RXDX-101-02/STARTRK-2 臨床検査値変動図	—	海外/国内	社内資料	評価	無
5.3.7.5.2	—	RXDX-101-01/STARTRK-1 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.3	—	ALKA-372-001 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.4	—	RXDX-101-03/STARTRK-NG 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.5	—	CA14707 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.6	—	RXDX-101-04 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.7	—	RXDX-101-05 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.8	—	RXDX-101-06 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.9	—	RXDX-101-07 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.10	—	RXDX-101-08 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.11	—	RXDX-101-09 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.12	—	RXDX-101-12 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.13	—	RXDX-101-13 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.14	—	RXDX-101-15 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7.5.15	—	RXDX-101-14 臨床検査値変動図	—	海外	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.	Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer.	Nature 2007;448:561-6.	2.5-1)
5.4-2	Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al.	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer.	Nat Med 2012;18:378-81.	2.5-2)
5.4-3	Weinstein IB, Joe AK.	Mechanisms of disease: Oncogene addiction--a rationale for molecular targeting in cancer therapy.	Nat Clin Pract Oncol. 2006;3(8):448-57.	2.5-3)
5.4-4	Weinstein IB, Joe A.	Oncogene addiction.	Cancer Res. 2008;68(9):3077-3080; discussion 3080.	2.5-4)
5.4-5	Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M.	Oncogenes in solid human tumours.	Nature. 1982;300:539-42.	2.5-5)
5.4-6	Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M.	A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences.	Nature. 1986;319(6056):743-8.	2.5-6)
5.4-7	Martin-Zanca D, Oskam R, Mitra G, Copeland T, Barbacid M.	Molecular and Biochemical Characterization of the Human trk Proto-Oncogene.	Molecular and Cellular Biology. 1989;9(1):24-33.	2.5-7)
5.4-8	Lange AM, Lo HW.	Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy.	Cancers 2018;10:105.	2.5-8)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-9	Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH.	A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma.	Nat Genet. 1998;18(2):184-7.	2.5-9)
5.4-10	Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW, Xiao S, Grier HE, Kozakewich HP, et al.	Congenital Mesoblastic Nephroma t(12;15) Is Associated with ETV6-NTRK3 Gene Fusion : Cytogenetic and Molecular Relationship to Congential (Infantile) Fibrosarcoma.	Am J Pathol. 1998;153(5):1451-8.	2.5-10)
5.4-11	Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G, et al.	Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion.	Am J Surg Pathol. 2015; 39(11):1458-67.	2.5-11)
5.4-12	Makretsov N, He M, Hayes M, Chia S, Horsman DE, Sorensen PH, et al.	A fluorescence in situ hybridization study of ETV6-NTRK3 fusion gene in secretory breast carcinoma.	Genes Chromosomes Cancer. 2004;40(2):152-7.	2.5-12)
5.4-13	Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, et al.	Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma.	Cancer Cell. 2002; 2(5):367-76.	2.5-13)
5.4-14	Laé M, Fréneaux P, Sastre-Garau X, Chouchane O, Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A.	Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum.	Mod Pathol. 2009;22(2):291-8.	2.5-14)
5.4-15	Skálová A, Vanecek T, Simpson RH, Laco J, Majewska H, Baneckova M, et al.	Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands: Molecular Analysis of 25 ETV6 Gene Rearranged Tumors With Lack of Detection of Classical ETV6-NTRK3 Fusion Transcript by Standard RT-PCR: Report of 4 Cases Harboring ETV6-X Gene Fusion.	Am J Surg Pathol. 2016;40(1):3-13.	2.5-15)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-16	Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Begum S, Eisele DW, Westra WH.	Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma.	Hum Pathol. 2013; 44: 1982-8.	2.5-16)
5.4-17	Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al.	Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas.	Nat Commun. 2014;5:3116.	2.5-17)
5.4-18	Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y, et al.	The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma.	Nat Genet 2014;46:444-50.	2.5-18)
5.4-19	Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, et al.	New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing.	Oncologist. 2014;19(3):235-42.	2.5-19)
5.4-20	Jones DT, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, Kool M, Warnatz HJ, et al.	Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma.	Nature genetics. 2013;45(8):927-32.	2.5-20)
5.4-21	Yamamoto H, Yoshida A, Taguchi K, Kohashi K, Hatanaka Y, Yamashita A, et al.	ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours.	Histopathology 2016;69(1):72-83.	2.5-21)
5.4-22	Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C.	The landscape of kinase fusions in cancer.	Nat Commun. 2014;5:4846.	2.5-22)
5.4-23	Frattini, V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, et al.	The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma.	Nat Genet. 2013;45:1141-9.	2.5-23)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-24	Kim, J, Lee Y, Cho HJ, Lee YE, An J, Cho GH, et al.	NTRK1 fusion in glioblastoma multiforme.	PLoS One. 2014;9:e91940.	2.5-24)
5.4-25	Morosini D, Chmielecki J, Goldberg M, Ross JS, Stephens PJ, Miller VA, et.al.	Comprehensive genomic profiling of sarcomas from 267 adolescents and young adults to reveal a spectrum of targetable genomic alterations.	Journal of Clinical Oncology 2015;33(15 suppl):11020.	2.5-25)
5.4-26	Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al.	Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients.	Nat Med. 2017;23:703-13.	2.5-26)
5.4-27	Kheder ES, Hong DS.	Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins.	Clin Cancer Res. 2018 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156.	2.5-27)
5.4-28	Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A.	Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance.	Nat Rev Clin Oncol. 2017;14:735-48.	2.5-28)
5.4-29	Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, Varela CR, et al.	Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas.	Clin Cancer Res. 2009;15(10):3244-50.	2.5-29)
5.4-30	Scwab GM, Fujioka S, Schmidt C, Li Z, Frederick WA, Yang W, et al.	Overexpression of Tropomyosin-Related Kinase B in Metastatic Human Pancreatic Cancer Cells.	Clin Cancer Res. 2005;15(11):440-9.	2.5-30)
5.4-31	日本脳腫瘍学会編集	脳腫瘍診療ガイドライン1 2016年版	金原出版株式会社	2.5-31)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-32	Drilon A, Siena S, Ou SHI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al.	Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1).	Cancer Discov 2017;7(4):400-9.	2.5-32)
5.4-33	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al.	Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.	J Clin Oncol. 2000;18:2095-103.	2.5-33)
5.4-34	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al.	Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.	J Clin Oncol. 2004;22:1589-97.	2.5-34)
5.4-35	Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Moulec SL, Barlesi F, Zalcman G, et al.	Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE.	J Clin Oncol. 2016;34:(suppl; abstr 9005).	2.5-35)
5.4-36	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al.	Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.	Lancet. 2014;384:665-73.	2.5-36)
5.4-37	Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al.	Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.	Lancet. 2016;387:1540-50.	2.5-37)
5.4-38	Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al.	Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.	Lancet Oncol. 2014;15:143-55.	2.5-38)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-39	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al.	Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer.	N Engl J Med. 2015;373:1627-39.	2.5-39)
5.4-40	Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al.	EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.	J Clin Oncol. 2008;26:2311-19.	2.5-40)
5.4-41	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al.	Randomized Phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.	J Clin Oncol. 2010;28:4706-13.	2.5-41)
5.4-42	Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al.	Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.	J Clin Oncol. 2007;25:1539-44.	2.5-42)
5.4-43	Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al.	Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.	J Clin Oncol. 2012;30:3499-506.	2.5-43)
5.4-44	Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al.	Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study.	Lancet Oncol. 2015;16:499-508.	2.5-44)
5.4-45	Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al.	Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	Lancet. 2013;381:303-12.	2.5-45)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-46	Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al.	Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.	N Engl J Med. 2015;372:1909-19.	2.5-46)
5.4-47	Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al.	Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment.	J Clin Oncol. 2008;26:3950-7.	2.5-47)
5.4-48	Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al.	A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses.	Breast Cancer Res Treat. 2008;112:533-43.	2.5-48)
5.4-49	Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE.	Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial.	Oncologist. 2010;15:924-34.	2.5-49)
5.4-50	O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al.	Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results.	J Clin Oncol. 2002;20:2812-23.	2.5-50)
5.4-51	Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al.	Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.	Lancet Oncol. 2016;17:425-39.	2.5-51)
5.4-52	Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al.	Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study.	Lancet. 2011;377:914-23.	2.5-52)
5.4-53	Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, Chin SF, Turner S, Wang L, et al.	A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC.	Ann Oncol. 2012;23:1562-70.	2.5-53)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-54	Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, Kupferman ME, Liu DD, Lee JJ, et al.	A Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers.	Head Neck. 2015;37:644-9.	2.5-54)
5.4-55	Laurie SA, Siu LL, Winqvist E, Maksymiuk A, Harnett EL, Walsh W, et al.	A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group.	Cancer. 2010;116:362-8.	2.5-55)
5.4-56	Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al.	Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.	Lancet. 2016;387:1629-37.	2.5-56)
5.4-57	Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al.	Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.	Lancet. 2006;368:1329-38.	2.5-57)
5.4-58	Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay JY, Bertucci F, et al.	Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.	Lancet Oncol. 2016;17:1732-42.	2.5-58)
5.4-59	Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al.	Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: Results of a Phase III randomized multicenter clinical trial.	J Clin Oncol. 2016;34:786-93.	2.5-59)
5.4-60	van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al.	Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.	Lancet. 2012;379:1879-86.	2.5-60)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-61	García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al.	Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study.	J Clin Oncol. 2011;29:2528-33.	2.5-61)
5.4-62	Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al.	Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial.	Lancet. 2016;388:488-97.	2.5-62)
5.4-63	FDA	Guidance for Industry; Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (DRAFT GUIDANCE).	FDA (2012年)	2.7.2-1)
5.4-64	厚生労働省	平成28年国民健康・栄養調査報告	厚生労働省 (平成29年)	2.7.2-2)
5.4-65	Livingston EH, Lee S.	Body surface area prediction in normal-weight and obese patients.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281: E586-91.	2.7.2-3)
5.4-66	Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki S	Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes.	J Pharmacol Exp Ther. 2003; 307: 573-82.	2.7.2-4)
5.4-67	Upreti VV, Wahlstrom JL	Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling.	J Clin Pharmacol. 2016; 56(3):266-83.	2.7.2-5)
5.4-68	EI Edelbi R, Lindemalm S, Eksborg S.	Estimation of body surface area in various childhood ages-validation of the Mosteller formula.	Acta Paediatr. 2012;101(5):540-4	2.7.2-6)

## 提出すべき資料がない項目リスト

第3部 (モジュール3) 品質に関する文書	
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献
第4部 (モジュール4) 非臨床試験報告書	
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書