

## オータイロカプセル40 mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

## 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、当該内容を主に第2部に記載した。第2部での該当内容の記載箇所を Table 1-1 に示した。また、本承認申請における開発経緯図を Figure 1-1 に示す。

**Table 1-1: 第1部(5)に関する内容の第2部での記載箇所**

| M1.5に記載すべき内容          | M2での記載箇所 |                  |
|-----------------------|----------|------------------|
| 起原又は発見の経緯             | 2.5.1    | 製品開発の根拠          |
| 開発の経緯                 | 2.5.1.3  | 臨床開発計画           |
| 品質に関する試験の概略           | 2.3      | 品質に関する概括資料       |
| 非臨床試験の概略              | 2.4      | 非臨床試験の概括評価       |
|                       | 2.6      | 非臨床試験の概要文及び概要表   |
| 臨床試験成績の概略             | 2.5.4    | 有効性の概括評価         |
|                       | 2.5.5    | 安全性の概括評価         |
| 有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載 | 2.5.6    | ベネフィットとリスクに関する結論 |

Repotrectinib (BMS-986472、TPX-0005) は、ATP 競合性の ROS1、TRK A/B/C 及び ALK を選択的に阻害する経口の低分子 TKI である。Repotrectinib は、コンパクトでかつ強固な構造を有しているため、ゲートキーパー変異や SFM 等の耐性変異による立体障害の影響を受けることなく ATP 結合ポケット内で ATP 結合部位に強固に結合し、臨床的耐性変異も阻害すると考えられる。本作用機序に基づき、ROS1 又は NTRK1~3 の遺伝子再構成を有する進行固形癌に対し、Repotrectinib の開発が進められている。

今般、ROS1、NTRK1~3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験 (TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験) において、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC における Repotrectinib の良好な有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、本製造販売承認申請を行うこととした。

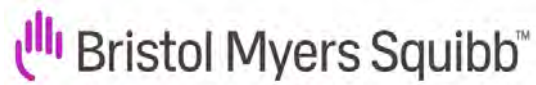
Figure 1-1: 開発経緯図

| 試験項目 |      | 試験内容 |   |
|------|------|------|---|
| 品質   | 海外   |      | 原薬                                      |
|      |      |      | 製剤                                      |
| 薬理   | 海外   |      | 効力を裏付ける試験                               |
|      |      |      | 創次的薬理試験                                 |
|      |      |      | 安全性薬理試験 (in vitro試験)                    |
| 薬物動態 | 海外   |      | 分析法及びバイオリチーシオン                          |
|      |      |      | 吸収                                      |
|      |      |      | 分布                                      |
|      |      |      | 代謝                                      |
|      |      |      | 排泄                                      |
|      |      |      | 薬物動態学的薬物相互作用                            |
| 毒性   | 海外   |      | 単回投与毒性試験                                |
|      |      |      | 反復投与毒性試験 (in vivo安全性薬理評価を含む)            |
|      |      |      | 遺伝毒性試験                                  |
|      |      |      | 生殖発生毒性試験                                |
|      |      |      | その他の試験                                  |
| 臨床薬理 | 海外   | P1   | 外国人 健康成人 / TPX-0005-09 (参考資料)           |
|      |      |      | 外国人 健康成人 薬物相互作用 / TPX-0005-10 (参考資料)    |
|      |      |      | 外国人 健康成人 食事の影響 / TPX-0005-11 (参考資料)     |
|      |      |      | 外国人 健康成人 食事の影響 / TPX-0005-14 (参考資料)     |
| 臨床   | 国際共同 | P1/2 | 固形剤 / 非対照試験 / TPX-0005-01 (TRIDENT-1試験) |

## 1 外国における使用状況

Repotrectinib は、2023 年 11 月に米国で「AUGTYRO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic *ROS1*-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).」を効能・効果として最初に承認された。その後、2024 年 7 月現在、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の適応について、中国及びマカオで承認されており、EU を含む 5 つの国又は地域で承認申請中である。

本剤の米国添付文書（USPI）の原文及びその和訳、ならびに企業中核データシート（CCDS）を添付した。



**COMPANY CORE DATA SHEET  
(CCDS)**

**REPOTRECTINIB**

**CONFIDENTIAL**

**Version No.:** ■

**Replaces Version No.:** ■

\*2～35ページは非公開のため削除した。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AUGTYRO safely and effectively. See full prescribing information for AUGTYRO.

### AUGTYRO™ (repotrectinib) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2023

#### RECENT MAJOR CHANGES

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Indications and Usage (1.2)     | 06/2024 |
| Dosage and Administration (2.1) | 06/2024 |
| Warnings and Precautions (5.6)  | 06/2024 |

#### INDICATIONS AND USAGE

AUGTYRO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of

- adult patients with locally advanced or metastatic *ROS1*-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). (1.1)
- adult and pediatric patients 12 years of age and older with solid tumors that:
  - have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) gene fusion and
  - are locally advanced or metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity.
  - have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (1.2)

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Select patients for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC based on the presence of *ROS1* rearrangement(s) in tumor specimens. (2.1)
- Select patients for treatment of locally advanced or metastatic solid tumors based on the presence of an *NTRK* gene fusion. (2.1)
- Recommended Dosage:** 160 mg orally once daily for 14 days, then increase to 160 mg twice daily, with or without food. (2.4)

#### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 40 mg, 160 mg (3)

#### CONTRAINDICATIONS

None.

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Central Nervous System (CNS) Effects: Can cause CNS adverse reactions including dizziness, ataxia, and cognitive impairment. Withhold and then resume at same or reduced dose upon improvement, or permanently discontinue AUGTYRO based on severity. (5.1)

- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Monitor patients for new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Immediately withhold in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed. (5.2)
- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests every 2 weeks during the first month of treatment, and as clinically indicated thereafter. Based on severity, withhold and then resume at same or reduced dose, or permanently discontinue. (5.3)
- Myalgia with Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation: Monitor serum CPK levels during treatment in patients reporting unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Based on severity, withhold and resume at same or reduced dose upon improvement. (5.4)
- Hyperuricemia: Monitor serum uric acid levels prior to initiating and periodically during treatment. Initiate treatment with urate-lowering medications as clinically indicated. Withhold and resume at same or reduced dose, or permanently discontinue based on severity. (5.5)
- Skeletal Fractures: Promptly evaluate patients with signs or symptoms (e.g., pain, changes in mobility, deformity) of fractures. (5.6)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use an effective non-hormonal method of contraception. (5.7)

#### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) were dizziness, dysgeusia, peripheral neuropathy, constipation, dyspnea, fatigue, ataxia, cognitive impairment, muscular weakness, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

#### DRUG INTERACTIONS

- Strong and Moderate CYP3A Inhibitors:** Avoid concomitant use. (7.1)
- P-gp inhibitors:** Avoid concomitant use. (7.1)
- Strong and Moderate CYP3A Inducers:** Avoid concomitant use. (7.1)
- Certain CYP3A Substrates:** Avoid concomitant use with CYP3A substrates, where minimal concentration changes can cause reduced efficacy. (7.2)
- Hormonal contraceptives:** Avoid concomitant use. (7.2)

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation:** Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 06/2024

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 *ROS1*-Positive Non-Small Cell Lung Cancer
- 1.2 *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Important Information Prior to Initiating AUGTYRO
- 2.3 Recommended Evaluation and Testing Before Initiating AUGTYRO
- 2.4 Recommended Dosage
- 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.6 Administration

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Central Nervous System Adverse Reactions
- 5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
- 5.3 Hepatotoxicity
- 5.4 Myalgia with Creatine Phosphokinase Elevation
- 5.5 Hyperuricemia
- 5.6 Skeletal Fractures
- 5.7 Embryo-Fetal Toxicity

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effects of Other Drugs on AUGTYRO

- 7.2 Effects of AUGTYRO on Other Drugs

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Locally Advanced or Metastatic *ROS1*-Positive NSCLC
- 14.2 Locally Advanced or Metastatic *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 *ROS1*-Positive Non-Small Cell Lung Cancer

AUGTYRO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic *ROS1*-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [see *Dosage and Administration (2.1)*].

#### 1.2 *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors

AUGTYRO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with solid tumors that:

- have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) gene fusion [see *Dosage and Administration (2.1)*],
- are locally advanced or metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and
- have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see *Clinical Studies (14.2)*]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Patient Selection

##### NSCLC

Select patients for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC with AUGTYRO based on the presence of *ROS1* rearrangement(s) in tumor specimens [see *Clinical Studies (14.1)*]. An FDA-approved test to detect *ROS1* rearrangements for selecting patients for treatment with AUGTYRO is not currently available.

##### Solid Tumors

Select patients for the treatment of solid tumors with AUGTYRO based on the presence of *NTRK1/2/3* rearrangements in tumor specimens [see *Clinical Studies (14.2)*]. An FDA-approved test to detect *NTRK1/2/3* rearrangements for selecting patients for treatment with AUGTYRO is not currently available.

- In patients with secretory breast cancer or mammary analogue secretory cancer, consider treatment without confirmation of *NTRK* rearrangements in tumor specimens.

#### 2.2 Important Information Prior to Initiating AUGTYRO

Prior to initiating AUGTYRO, discontinue strong and moderate CYP3A inhibitors for 3 to 5 elimination half-lives of the CYP3A inhibitor [see *Drug Interactions (7.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 2.3 Recommended Evaluation and Testing Before Initiating AUGTYRO

Prior to initiation of AUGTYRO, evaluate:

- liver function tests including bilirubin [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- uric acid level [see *Warnings and Precautions (5.5)*]

## 2.4 Recommended Dosage

The recommended dosage of AUGTYRO for adult and pediatric patients 12 years of age and older is 160 mg taken orally once daily with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] for 14 days, then increase to 160 mg twice daily and continue until disease progression or unacceptable toxicity.

## 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dosage reductions of AUGTYRO for the management of adverse reactions are provided in Table 1.

**Table 1: Recommended Dose Reductions for AUGTYRO Adverse Reactions**

| Dose               | Dose Reduction     |                   |
|--------------------|--------------------|-------------------|
|                    | First              | Second            |
| 160 mg Once Daily  | 120 mg Once Daily  | 80 mg Once Daily  |
| 160 mg Twice Daily | 120 mg Twice Daily | 80 mg Twice Daily |

Recommended dosage modifications of AUGTYRO for the management of adverse reactions are provided in Table 2.

**Table 2: Recommended Dosage Modifications for AUGTYRO Adverse Reactions**

| Adverse Reaction  | Severity*           | Dosage Modification  |
|---|---------------------|--|
| Central Nervous System Effects<br>[see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i> ]              | Intolerable Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold AUGTYRO until <math>\leq</math>Grade 1 or baseline.</li> <li>• Resume at same or reduced dose, as clinically appropriate.</li> </ul> |
|   | Grade 3             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold AUGTYRO until <math>\leq</math>Grade 1 or baseline.</li> <li>• Resume at reduced dose.</li> </ul>                                    |
|   | Grade 4             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue AUGTYRO.</li> </ul>   |
| Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis<br>[see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i> ] | Any Grade           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold AUGTYRO if ILD/pneumonitis is suspected.</li> <li>• Permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed.</li> </ul>              |
| Hepatotoxicity<br>[see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i> ]                              | Grade 3             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold AUGTYRO until <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>• Resume at same dose if resolution occurs within 4 weeks.</li> </ul>  |



|  |   |   |
|--|---|---|
|  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Resume at a reduced dose for recurrent Grade 3 events that resolve within 4 weeks.</li> </ul>  |
|  | Grade 4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold AUGTYRO until <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume at reduced dose.</li> <li>Permanently discontinue if adverse reaction does not resolve within 4 weeks.</li> <li>Permanently discontinue for recurrent Grade 4 events.</li> </ul> |
|  | ALT or AST greater than 3 times ULN with concurrent total bilirubin greater than 1.5 times ULN (in the absence of cholestasis or hemolysis) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue AUGTYRO.</li> </ul>  |
| Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation [ <i>see Warnings and Precautions (5.4)</i> ] | CPK elevation greater than 5 times ULN  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 2.5 times ULN, then resume at same dose.</li> </ul>  |
|  | CPK elevation greater than 10 times ULN or second occurrence of CPK elevation of greater than 5 times ULN                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 2.5 times ULN, then resume at reduced dose.</li> </ul>   |
| Hyperuricemia [ <i>see Warnings and Precautions (5.5)</i> ]                          | Grade 3 or Grade 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold AUGTYRO until improvement of signs or symptoms.</li> <li>Resume AUGTYRO at same or reduced dose.</li> </ul>   |
| Other Clinically Relevant Adverse Reactions [ <i>see Adverse Reactions (6.1)</i> ]   | Intolerable Grade 2 or Grade 3 or Grade 4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold AUGTYRO until <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume at the same or reduced dose if resolution occurs within 4 weeks.</li> </ul>  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanently discontinue if adverse reaction does not resolve within 4 weeks.</li> <li>• Permanently discontinue for recurrent Grade 4 events.</li> </ul> |
|--|--|---|

\*Graded per Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03

## 2.6 Administration

Take AUGTYRO at approximately the same time each day with or without food [*see Pharmacokinetics (12.3)*].

Swallow AUGTYRO capsules whole. Do not open, chew, crush, or dissolve the capsule prior to swallowing. Do not take any AUGTYRO capsules that are broken, cracked, or damaged.

If a dose of AUGTYRO is missed or if vomiting occurs at any time after taking a dose, skip the dose and resume AUGTYRO at its regularly scheduled time.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 40 mg, white, opaque, immediate release, Size 0, hard shell capsule, filled with white to off-white powder which may appear as a plug, imprinted with “REP 40” in blue text on the cap.

Capsules: 160 mg, blue, opaque, immediate release, Size 0, hard shell capsule, filled with white to off-white powder which may appear as a plug, imprinted with “REP 160” in white text on the cap.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Central Nervous System Adverse Reactions

AUGTYRO can cause central nervous system adverse reactions.

Among the 426 patients who received AUGTYRO in Study TRIDENT-1, a broad spectrum of central nervous system (CNS) adverse reactions including dizziness, ataxia, and cognitive disorders occurred in 77% of patients, with Grade 3 or 4 events occurring in 4.5% of patients.

Dizziness, including vertigo, occurred in 65% of patients; Grade 3 dizziness occurred in 2.8% of patients. The median time to onset was 7 days (1 day to 1.4 years). Dose interruption was required in 9% of patients, and 11% required dose reduction of AUGTYRO due to dizziness.

Ataxia, including gait disturbance and balance disorder, occurred in 28% of patients; Grade 3 ataxia occurred in 0.5% of patients. The median time to onset was 15 days (1 day to 1.4 years). Dose interruption was required in 5% of patients, 8% required dose reduction, and one patient (0.2%) permanently discontinued AUGTYRO due to ataxia.

Cognitive impairment, including memory impairment and disturbance in attention, occurred in 25% of patients. Cognitive impairment included memory impairment (15%), disturbance in attention (12%), and confusional state (2%); Grade 3 cognitive impairment occurred in 0.9% of patients. The median time to onset of cognitive disorders was 37 days (1 day to 1.4 years). Dose

interruption was required in 2% of patients, 2.1% required dose reduction, and 0.5% patients permanently discontinued AUGTYRO due to cognitive adverse reactions.

Mood disorders occurred in 6% of patients. Mood disorders occurring in > 1% of patients included anxiety (2.6%); Grade 4 mood disorders (mania) occurred in 0.2% of patients. Dose interruption was required in 0.2% of patients and 0.2% of patients required a dose reduction due to mood disorders.

Sleep disorders including insomnia and hypersomnia occurred in 18% of patients. Sleep disorders observed in > 1% of patients were somnolence (9%), insomnia (6%) and hypersomnia (1.6%). Dose interruption was required in 0.7% of patients, and 0.2% of patients required a dose reduction due to sleep disorders.

The incidences of CNS adverse reactions observed were similar in patients with and without CNS metastases.

Advise patients and caregivers of the risk of CNS adverse reactions with AUGTYRO. Advise patients not to drive or use machines if they are experiencing CNS adverse reactions. Withhold and then resume at same or reduced dose upon improvement, or permanently discontinue AUGTYRO based on severity [*see Dosage and Administration (2.5)*].

## **5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis**

AUGTYRO can cause interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis.

Among the 426 patients treated with AUGTYRO, ILD/pneumonitis (pneumonitis [2.8%] and ILD [0.2%]) occurred in 3.1% of patients; Grade 3 ILD/pneumonitis occurred in 1.2% of patients. The median time to onset was 45 days (19 days to 0.9 years). Dose interruption was required in 1.4% of patients, 0.5% of patients required dose reduction, and 1.1% of patients permanently discontinued AUGTYRO due to ILD/pneumonitis.

Monitor patients for new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Immediately withhold AUGTYRO in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue AUGTYRO if ILD/pneumonitis is confirmed [*see Dosage and Administration (2.5)*].

## **5.3 Hepatotoxicity**

AUGTYRO can cause hepatotoxicity.

Among the 426 patients treated with AUGTYRO, increased alanine transaminase (ALT) occurred in 38%, increased aspartate aminotransferase (AST) occurred in 41%, including Grade 3 or 4 increased ALT in 3.3% and increased AST in 2.9%. The median time to onset of increased ALT or AST was 15 days (range: 1 day to 1.9 years). Increased ALT or AST leading to dose interruptions or reductions occurred in 2.8% and 1.2% of patients, respectively. Hyperbilirubinemia leading to dose interruptions occurred in 0.5%.

Monitor liver function tests, including ALT, AST and bilirubin, every 2 weeks during the first month of treatment, then monthly thereafter and as clinically indicated. Withhold and then resume at the same or reduced dose upon improvement, or permanently discontinue AUGTYRO based on the severity [*see Dosage and Administration (2.5)*].

## **5.4 Myalgia with Creatine Phosphokinase Elevation**

AUGTYRO can cause myalgia with or without creatine phosphokinase (CPK) elevation.

Among the 426 patients treated with AUGTYRO, myalgia occurred in 13% of patients, with Grade 3 in 0.7%. Median time to onset of myalgia was 19 days (range: 1 day to 2 years). Concurrent increased CPK within a 7-day window was observed in 3.7% of patients. AUGTYRO was interrupted in one patient with myalgia and concurrent CPK elevation.

Advise patients to report any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness.

Monitor serum CPK levels during AUGTYRO treatment and monitor CPK levels every 2 weeks during the first month of treatment and as needed in patients reporting unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Initiate supportive care as clinically indicated. Based on severity, withhold and then resume AUGTYRO at the same or reduced dose upon improvement [*see Dosage and Administration (2.5)*].

## **5.5 Hyperuricemia**

AUGTYRO can cause hyperuricemia.

Among the 426 patients treated with AUGTYRO, 21 patients (5%) experienced hyperuricemia reported as an adverse reaction and 0.7% of patients experienced Grade 3 or 4 hyperuricemia. One patient without pre-existing gout required urate-lowering medication.

Monitor serum uric acid levels prior to initiating AUGTYRO and periodically during treatment. Initiate treatment with urate-lowering medications as clinically indicated. Withhold and then resume at the same or reduced dose upon improvement, or permanently discontinue AUGTYRO based on severity [*see Dosage and Administration (2.5)*].

## **5.6 Skeletal Fractures**

AUGTYRO can cause skeletal fractures.

Among 426 adult patients who received AUGTYRO, fractures occurred in 2.3%. Fractures involved the ribs (0.5%), feet (0.5%), spine (0.2%), acetabulum (0.2%), sternum (0.2%), and ankles (0.2%). Some fractures occurred at sites of disease and prior radiation therapy. The median time to fracture was 71 days (range: 31 days to 1.4 years). AUGTYRO was interrupted in 0.3% of patients.

Of 26 evaluable patients in an ongoing open-label study in pediatric patients, fractures occurred in one 12-year-old patient (ankle/foot) and one 10-year-old patient (stress fracture). AUGTYRO was interrupted in both patients. AUGTYRO is not approved for use in pediatric patients less than 12 years of age [*see Pediatric Use (8.4)*].

Promptly evaluate patients with signs or symptoms (e.g., pain, changes in mobility, deformity) of fractures. There are no data on the effects of AUGTYRO on healing of known fractures and risk of future fractures.

## 5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on literature reports in humans with congenital mutations leading to changes in tropomyosin receptor tyrosine kinase (TRK) signaling, findings from animal studies, and its mechanism of action, AUGTYRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Oral administration of repotrectinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in fetal malformations at doses approximately 0.3 times the recommended 160 mg twice daily dose based on body surface area (BSA).

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with AUGTYRO and for 2 months following the last dose, since AUGTYRO can render some hormonal contraceptives ineffective [see *Drug Interactions (7.2)*]. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with AUGTYRO and for 4 months after the last dose [see *Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Central Nervous System Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Myalgia with Creatine Phosphokinase Elevation [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hyperuricemia [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Skeletal Fractures [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Embryo-Fetal Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.7)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates reported in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in WARNINGS AND PRECAUTIONS and below reflects exposure to AUGTYRO in 426 patients with *ROS1*-positive NSCLC (n=320), *NTRK1/2/3*-positive solid tumors (n=104), or other solid tumors (n=2) in TRIDENT-1. Patients received AUGTYRO at a dose of 160 mg orally once daily for the first 14 days, then increased to 160 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity [see *Clinical Studies (14.1, 14.2)*]. Eligible patients had an ECOG status of  $\leq 1$ . Patients with a history of ILD, drug-related pneumonitis, significant, uncontrolled, active cardiovascular disease, or prolonged QTc interval were excluded from enrollment in this trial. Forty-eight percent of patients were exposed to AUGTYRO for at least 6 months, and 28% were exposed for greater than 1 year.

The median age of patients who received AUGTYRO was 57 years (range: 18 to 93); 59% female; 43% White, 47% Asian, 2.8% Black, 0.5% Native Hawaiian or Other Pacific Islander, 0.5% American Indian or Alaska Native, 6.1% race not reported or other, and 0.7% unknown.

Serious adverse reactions occurred in 35% of patients who received AUGTYRO. Serious adverse reactions in  $\geq 2\%$  of patients included pneumonia (6.3%), dyspnea (3.1%), pleural effusion (2.8%), and hypoxia (2.6%). Fatal adverse reactions occurred in 3.5% of patients who received AUGTYRO, including pneumonia, pneumonia aspiration, cardiac arrest, sudden cardiac death, cardiac failure, hypoxia, dyspnea, respiratory failure, tremor, and disseminated intravascular coagulation.

Permanent discontinuation of AUGTYRO due to an adverse reaction occurred in 7% of patients. There were no specific adverse reactions that accounted for  $\geq 1\%$  of permanent discontinuations.

Dosage interruptions of AUGTYRO due to an adverse reaction occurred in 50% of patients.

Adverse reactions that required dosage interruption in  $\geq 2\%$  of patients were dizziness, dyspnea, muscular weakness, ataxia, pneumonia, peripheral neuropathy, anemia, and vomiting.

Dose reductions of AUGTYRO due to an adverse reaction occurred in 38% of patients. Adverse reactions that required dosage reductions in  $\geq 2\%$  of patients included dizziness, ataxia, muscular weakness, peripheral neuropathy, and cognitive impairment.

The most common ( $\geq 20\%$ ) adverse reactions that occurred in patients receiving AUGTYRO were dizziness, dysgeusia, peripheral neuropathy, constipation, dyspnea, fatigue, ataxia, cognitive impairment, muscular weakness and nausea.

Table 3 summarizes the adverse reactions that occurred in TRIDENT-1.

**Table 3: Adverse Reactions (≥10%) in Patients with *ROS1*-Positive NSCLC or *NTRK*-Positive Solid Tumors Who Received AUGTYRO in TRIDENT-1**

| Adverse Reaction <sup>1</sup>                           | AUGTYRO<br>N=426 |                  |
|---|------------------|------------------|
|   | All Grades (%)   | Grade 3 or 4 (%) |
| <b>Nervous System Disorders</b>                         |                  |                  |
| Dizziness <sup>a</sup>                                  | 65               | 2.8              |
| Dysgeusia <sup>b</sup>                                  | 54               | 0                |
| Peripheral neuropathy <sup>c</sup>                      | 49               | 1.4              |
| Ataxia <sup>d</sup>                                     | 28               | 0.5              |
| Cognitive impairment <sup>e</sup>                       | 25               | 0.9              |
| Headache <sup>f</sup>                                   | 19               | 0                |
| <b>Gastrointestinal Disorders</b>                       |                  |                  |
| Constipation  | 38               | 0.2              |
| Nausea  | 20               | 0.7              |
| Diarrhea  | 14               | 0.7              |
| Vomiting  | 12               | 1.2              |
| <b>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</b> |                  |                  |
| Dyspnea <sup>g</sup>                                    | 30               | 6                |
| Cough <sup>h</sup>                                      | 18               | 0.2              |
| Pneumonia <sup>i</sup>                                  | 11               | 6                |
| <b>General Disorders</b>                                |                  |                  |
| Fatigue <sup>j</sup>                                    | 30               | 1.2              |
| Edema <sup>k</sup>                                      | 15               | 0.5              |
| Decreased appetite                                      | 11               | 0.2              |
| <b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>  |                  |                  |
| Muscular weakness                                       | 20               | 2                |
| Myalgia <sup>l</sup>                                    | 13               | 0.7              |
| <b>Metabolism and Nutritional</b>                       |                  |                  |
| Increased weight  | 16               | 3                |
| <b>Eye Disorders</b>                                    |                  |                  |
| Vision disorders <sup>m</sup>                           | 12               | 0.5              |

<sup>1</sup> Based on NCI CTCAE v4.03

<sup>a</sup> Includes terms dizziness, vertigo, dizziness postural, dizziness exertional, vertigo positional

<sup>b</sup> Includes terms dysgeusia, ageusia, anosmia, hypogeusia

<sup>c</sup> Includes terms neuralgia, neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, dysesthesia, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, paresthesia, hypoesthesia, hyperesthesia

<sup>d</sup> Includes terms ataxia, gait disturbance, balance disorder, cerebellar ataxia and coordination abnormal

<sup>e</sup> Includes terms memory impairment, disturbance in attention, cognitive disorder, confusional state, amnesia, attention deficit hyperactivity disorder, delirium, altered state of consciousness, aphasia, delusion, depressed level of consciousness, hallucination, mental status changes, neurological decompensation

<sup>f</sup> Includes terms headache, migraine, tension headache

<sup>g</sup> Includes terms dyspnea and dyspnea exertional

<sup>h</sup> Includes terms productive cough, cough, and upper-airway cough syndrome

- <sup>i</sup> Includes terms pneumonia, pneumonia aspiration, lower respiratory tract infection, pneumonia viral, pneumonia bacterial, lower respiratory tract infection bacterial, pneumonia klebsiella
- <sup>j</sup> Includes terms fatigue and asthenia
- <sup>k</sup> Includes terms generalized edema, periorbital edema, localized edema, face edema, edema peripheral, edema, eye edema, scrotal edema
- <sup>l</sup> Includes terms myalgia, myositis, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain
- <sup>m</sup> Includes terms vision blurred, dry eye, visual impairment, visual field defect, cataract, conjunctivitis, eye pain, photophobia, photosensitivity reaction, visual acuity reduced, vitreous floaters, blepharospasm, color blindness, diplopia, eye hematoma, eye swelling, eyelid disorder, eyelid injury, eyelids pruritus, glaucoma, night blindness, ophthalmic herpes zoster

Clinically relevant adverse reactions occurring in <10% of patients receiving AUGTYRO were pyrexia (9.2%) and fall (3.8%).

Table 4 summarizes the laboratory abnormalities in TRIDENT-1.

**Table 4: Laboratory Abnormalities (≥20%) that Worsened from Baseline in Patients with *ROS1*-Positive NSCLC or *NTRK*-Positive Solid Tumors Who Received AUGTYRO in TRIDENT-1**

| Laboratory Abnormality <sup>1</sup>             | AUGTYRO <sup>2</sup><br>N=426 |                  |
|---|-------------------------------|------------------|
|   | All Grades (%)                | Grade 3 or 4 (%) |
| <b>Hematology</b>                               |                               |                  |
| Decreased hemoglobin                            | 79                            | 8.4              |
| Decreased lymphocytes                           | 43                            | 10               |
| Decreased neutrophils                           | 34                            | 9                |
| Increased activated partial thromboplastin time | 26                            | 0.3              |
| Increased INR                                   | 24                            | 0                |
| <b>Chemistry</b>                                |                               |                  |
| Increased creatine phosphokinase                | 61                            | 7                |
| Increased gamma glutamyl transferase            | 50                            | 13               |
| Increased aspartate aminotransferase            | 41                            | 2.9              |
| Increased alanine aminotransferase              | 38                            | 3.3              |
| Increased sodium                                | 33                            | 0.2              |
| Increased alkaline phosphatase                  | 29                            | 2.1              |
| Increased glucose                               | 26                            | 2.4              |
| Increased urate                                 | 23                            | 12               |
| Decreased phosphate                             | 22                            | 6                |
| Increased potassium                             | 22                            | 0.7              |
| Decreased glucose                               | 20                            | 0.2              |

<sup>1</sup> Based on NCI CTCAE v4.03

<sup>2</sup> The denominator used to calculate the rate varied from 233 to 423 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.



## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Effects of Other Drugs on AUGTYRO**

#### Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use with strong or moderate CYP3A inhibitors. Concomitant use of AUGTYRO with a strong or a moderate CYP3A inhibitor may increase repotrectinib exposure, which may increase the incidence and severity of adverse reactions of AUGTYRO. Discontinue CYP3A inhibitors for 3 to 5 elimination half-lives of the CYP3A inhibitor prior to initiating AUGTYRO [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### P-gp Inhibitors

Avoid concomitant use with P-gp inhibitors. Concomitant use of AUGTYRO with a P-gp inhibitor may increase repotrectinib exposure, which may increase the incidence and severity of adverse reactions of AUGTYRO [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### Strong and Moderate CYP3A Inducers

Avoid concomitant use with strong or moderate CYP3A inducers. Concomitant use of AUGTYRO with a strong or moderate CYP3A inducer may decrease repotrectinib plasma concentrations, which may decrease efficacy of AUGTYRO [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### **7.2 Effects of AUGTYRO on Other Drugs**

#### Certain CYP3A4 Substrates

Avoid concomitant use unless otherwise recommended in the Prescribing Information for CYP3A substrates, where minimal concentration changes can cause reduced efficacy. If concomitant use is unavoidable, increase the CYP3A4 substrate dosage in accordance with approved product labeling.

Repotrectinib is a CYP3A4 inducer. Concomitant use of repotrectinib decreases the concentration of CYP3A4 substrates [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], which can reduce the efficacy of these substrates.

#### Contraceptives

Repotrectinib is a CYP3A4 inducer, which can decrease progestin or estrogen exposure to an extent that could reduce the effectiveness of hormonal contraceptives.

Avoid concomitant use of AUGTYRO with hormonal contraceptives [see *Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*]. Advise females of reproductive potential to use an effective nonhormonal contraceptive [see *Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Based on literature reports in humans with congenital mutations leading to changes in TRK signaling, findings from animal studies, and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology*

(12.1)], AUGTYRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on AUGTYRO use in pregnant women. Oral administration of repotrectinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in fetal malformations at doses approximately 0.3 times the recommended dose of 160 mg twice daily based on BSA (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

## Data

### *Human Data*

Published reports of individuals with congenital mutations in TRK pathway proteins suggest that decreases in TRK-mediated signaling are correlated with obesity, developmental delays, cognitive impairment, insensitivity to pain, and anhidrosis.

### *Animal Data*

In an embryo-fetal development study, once daily oral administration of repotrectinib to pregnant rats during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17 resulted in maternal effects of increased body weight and skin abrasions/ulcerations at doses  $\geq 6$  mg/kg, fetal malformations of malrotated hindlimbs and lower fetal body weights at doses  $\geq 12$  mg/kg [approximately 0.3 times the recommended dose of 160 mg twice daily based on BSA]. No embryoletality was observed.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of AUGTYRO in human milk or its effects on either the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from AUGTYRO, advise a lactating woman to discontinue breastfeeding during treatment with AUGTYRO and for 10 days after the last dose.

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

AUGTYRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

### Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of childbearing potential prior to initiating AUGTYRO [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

### Contraception

AUGTYRO can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

### *Females*

Advise females of childbearing potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with AUGTYRO and for 2 months following the last dose. AUGTYRO can render some hormonal contraceptives ineffective [see *Drug Interactions (7.2)*].

### *Males*

Based on genotoxicity findings, advise male patients with female partners of childbearing potential to use effective contraception during treatment with AUGTYRO and for 4 months following the last dose [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

## **8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of AUGTYRO in pediatric patients with *ROS1*-positive NSCLC have not been established.

The safety and effectiveness of AUGTYRO have not been established in pediatric patients younger than 12 years of age with solid tumors who have an *NTRK* gene fusion.

The safety and effectiveness of AUGTYRO for the treatment of locally advanced or metastatic *NTRK*-positive solid tumors have been established in pediatric patients 12 years of age or older. Use of AUGTYRO in this age group is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in adult patients with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients aged 12 years and older. This includes data demonstrating that the exposure of repotrectinib in pediatric patients 12 years of age and older is expected to result in similar safety and efficacy to that of adults, and that the course of locally advanced or metastatic *NTRK*-positive solid tumors is sufficiently similar in adults and pediatric patients 12 years of age or older to allow extrapolation of data in adult to pediatric patients 12 years of age or older [see *Dosage and Administration (2.4)*, *Warnings and Precautions (5.7)*, *Adverse Reactions (6.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### Juvenile Animal Data

Daily oral administration of repotrectinib to juvenile rats for 8 weeks starting on postnatal day 12 (approximately equal to a human pediatric age of a newborn) resulted in toxicities similar to those observed in adult rats, though juvenile animals showed decreased body weight gain at doses  $\geq 1$  mg/kg (approximately  $\geq 0.04$  times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 160 mg BID) and decreased femur lengths at 3 mg/kg (approximately 0.1 times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 160 mg BID). Decreased body weight gain and decreased femur lengths persisted following 4 weeks of recovery.

## **8.5 Geriatric Use**

Of the 426 patients who received AUGTYRO, in the TRIDENT-1 study for *ROS1*-positive non-small cell lung cancer or *NTRK* gene fusion-positive solid tumors, 19% were 65 to 75 years old, and 6% were 75 years of age or older. There were no clinically meaningful differences in safety and efficacy between patients younger than 65 years of age and patients 65 years of age or older.

## 8.6 Renal Impairment

The recommended dosage of AUGTYRO has not been established in patients with severe renal impairment or kidney failure (eGFR <30 mL/min) and patients on dialysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

No dosage modification is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (eGFR 30 to 90 mL/min).

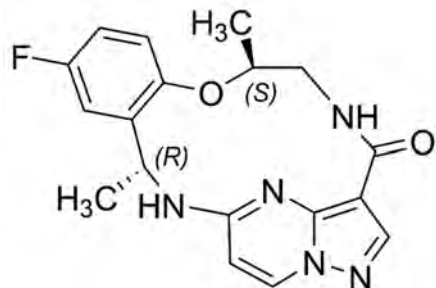
## 8.7 Hepatic Impairment

The recommended dosage of AUGTYRO has not been established in patients with moderate (total bilirubin >1.5 to 3 times upper limit of normal [ULN] with any AST) or severe (total bilirubin >3 times ULN with any AST) hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

No dosage modification is recommended for patients with mild (total bilirubin >1 to 1.5 times ULN or AST > ULN) hepatic impairment.

## 11 DESCRIPTION

Repotrectinib is a kinase inhibitor. The molecular formula for repotrectinib is  $C_{18}H_{18}FN_5O_2$  and the molecular weight is 355.37 Daltons. The chemical name is (3R,11S)-6-Fluoro-3,11-dimethyl-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[13.5.2.0<sup>4,9</sup>.0<sup>18,22</sup>]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-one. The chemical structure of repotrectinib is as follows:



Repotrectinib is a white to off-white powder.

AUGTYRO (repotrectinib) capsules for oral use are supplied as printed hard shell capsules containing 40 mg of repotrectinib. Inactive ingredients are microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, and colloidal silicon dioxide.

The white opaque capsule shell contains gelatin and titanium dioxide. The printing ink contains shellac and FD & C blue #2 aluminum lake.

AUGTYRO (repotrectinib) capsules for oral use are supplied as printed hard shell capsules containing 160 mg of repotrectinib. Inactive ingredients are microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, and colloidal silicon dioxide.

The blue opaque capsule shell contains gelatin, titanium dioxide and FD & C blue #1. The printing ink contains shellac and titanium dioxide.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Repotrectinib is an inhibitor of proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1 (ROS1) and of the tropomyosin receptor tyrosine kinases (TRKs) TRKA, TRKB, and TRKC.

Fusion proteins that include ROS1 or TRK domains can drive tumorigenic potential through hyperactivation of downstream signaling pathways leading to unconstrained cell proliferation. Repotrectinib exhibited anti-tumor activity in cultured cells expressing *ROS1* fusions and mutations including SDC4-ROS1, SDC4-ROS1<sup>G2032R</sup>, CD74-ROS1, CD74-ROS1<sup>G2032R</sup>, CD74-ROS1<sup>D2033N</sup>, and CD74-ROS1<sup>L2026M</sup>. Repotrectinib also inhibited cell proliferation in cultured cells expressing *NTRK* fusions and mutations including LMNA-TRKA, LMNA-TRKA<sup>G595R</sup>, EVT6-TRKB<sup>G639R</sup>, and ETV6-TRKC<sup>G623R</sup>.

### 12.2 Pharmacodynamics

Repotrectinib exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic responses are not fully characterized.

#### Cardiac Electrophysiology

AUGTYRO does not cause a mean increase in the QTc interval > 20 milliseconds (ms) at 160 mg QD followed by 160 mg BID, the approved recommended dosage.

### 12.3 Pharmacokinetics

The geometric mean (CV%) of repotrectinib steady state peak concentration ( $C_{max,ss}$ ) is 713 (32.5%) ng/mL and the area under the time concentration curve ( $AUC_{0-24h,ss}$ ) is 7210 (40.1%) ng•h/mL following the approved recommended twice daily dosage in patients with cancer. Repotrectinib  $C_{max}$  and  $AUC_{0-inf}$  increases approximately dose proportional (but less than linear with estimated slopes of 0.78 and 0.70, respectively) over the single dose range of 40 mg to 240 mg (0.25 to 1.5 times the approved recommended dosage). Steady state PK was time-dependent with an autoinduction of CYP3A4. Steady state is achieved within 14 days of daily administration of 160 mg.

#### Absorption

The geometric mean (CV%) absolute bioavailability of repotrectinib is 45.7% (19.6%). Peak repotrectinib concentration occurred at approximately 2 to 3 hours post a single oral dose of 40 mg to 240 mg (0.25 to 1.5 times the approved recommended dosage) under fasted conditions.

#### *Effect of Food*

No clinically significant differences in repotrectinib pharmacokinetics were observed in patients with cancer following administration of a high-fat meal (approximately 800-1000 calories, 50% fat).

#### Distribution

The geometric mean (CV%) apparent volume of distribution ( $V_z/F$ ) was 432 L (55.9%) in patients with cancer following a single 160 mg oral dose of AUGTYRO.

AUGTYRO binding to plasma protein was 95.4% *in vitro*. The blood-to-plasma ratio was 0.56 *in vitro*.

### Elimination

Repotrectinib elimination is time-dependent due to autoinduction of CYP3A4.

The repotrectinib mean terminal half-life is approximately 60.7 h for patients with cancer following a single dose. The steady state repotrectinib terminal half-life is approximately 40.3 h for patients with cancer.

The geometric mean (CV%) apparent oral clearance ( $CL/F$ ) was 15.9 L/h (45.5%) in patients with cancer following a single 160 mg oral dose of AUGTYRO.

### *Metabolism*

Repotrectinib is primarily metabolized by CYP3A4 followed by secondary glucuronidation.

### *Excretion*

Following a single oral 160 mg dose of radiolabeled repotrectinib, 4.84% (0.56% as unchanged) was recovered in urine and 88.8% (50.6% unchanged) in feces.

### Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of repotrectinib were observed based on age (12 to 93 years), sex, race (White 50%, Asian 38%, Black 7%), mild to moderate renal impairment (eGFR 30 to < 90 mL/min), or mild hepatic impairment (total bilirubin >1 to 1.5 times ULN or AST > ULN). The effect of moderate (total bilirubin >1.5 to 3 times ULN with any AST) or severe (total bilirubin >3 x ULN with any AST) hepatic impairment, severe renal impairment, kidney failure (eGFR < 30 mL/min), or dialysis on repotrectinib pharmacokinetics is unknown or not fully characterized.

### Drug Interaction Studies

#### *Clinical Studies*

*Strong CYP3A and P-gp inhibitors:* Repotrectinib  $AUC_{0-inf}$  increased by 5.9-fold and  $C_{max}$  by 1.7-fold following concomitant use with itraconazole (strong CYP3A and P-gp inhibitor).

*Strong CYP3A and P-gp inducers:* Repotrectinib  $AUC_{0-inf}$  decreased by 92% and  $C_{max}$  by 79% following concomitant use with rifampin (strong CYP3A and P-gp inducer).

*CYP3A substrates:* Midazolam (CYP3A substrate  $AUC_{0-inf}$  decreased by 69% and  $C_{max}$  by 48% following concomitant use in subjects who were previously administered 160 mg repotrectinib once daily for 14 days followed by 160 mg twice daily for 7 days.

### *In vitro Studies*

*CYP Enzymes:* Repotrectinib induces CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 and inhibits CYP3A4/5 (GI tract). Repotrectinib does not induce CYP1A2.

*Other Metabolic Pathways:* Repotrectinib inhibits UGT1A1.

*Transporter Systems:* Repotrectinib inhibits P-gp, BCRP, OATP1B1, and MATE2-K. Repotrectinib is a substrate for P-gp.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Carcinogenicity studies with repotrectinib were not conducted.

Repotrectinib was genotoxic in an in vitro assay in human lymphoblastoid TK6 cells and in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay via an aneugenic mechanism of action. Repotrectinib was not mutagenic in vitro in the bacterial reverse mutation (Ames) assay.

Dedicated fertility studies were not conducted with repotrectinib. There were no effects on male and female reproductive organs observed in general repeat-dose toxicology studies of up to 3 months in duration in rats and monkeys at any dose level tested, which equated to exposures of up to approximately 3 times the human exposure at the 160 mg twice daily dose based on AUC.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Locally Advanced or Metastatic ROS1-Positive NSCLC**

The efficacy of AUGTYRO was evaluated in TRIDENT-1, a multicenter, single-arm, open-label, multi-cohort clinical trial (NCT03093116). Patients were required to have *ROS1*-positive locally advanced or metastatic NSCLC, ECOG performance status  $\leq 1$ , measurable disease per RECIST v 1.1, and  $\geq 8$  months from first dose. All patients were assessed for CNS lesions at baseline, and patients with symptomatic brain metastases were excluded from the trial. Patients received AUGTYRO 160 mg orally once daily for 14 days, then increased to 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor assessments were performed at least every 8 weeks. Identification of *ROS1* gene fusions in tumor specimens was prospectively determined in local laboratories using next-generation sequencing (NGS), polymerase chain reaction (PCR) or fluorescence in situ hybridization (FISH) tests. All *ROS1*-positive patients by local FISH testing required central laboratory confirmation of *ROS1* fusion using an analytically validated NGS test. *ROS1* fusions were identified by NGS in 51%, FISH in 26%, and PCR in 23%. The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) according to RECIST v1.1 as assessed by blinded independent central review (BICR). Intracranial response according to modified RECIST v1.1 was assessed by BICR. Tumor assessments with imaging were performed every 8 weeks. The efficacy populations included 71 ROS1 TKI-naïve patients who received up to 1 prior line of platinum-based chemotherapy and/or immunotherapy and 56 patients who received 1 prior ROS1 TKI with no prior platinum-based chemotherapy or immunotherapy.

Among the 71 ROS1 TKI-naïve patients, the median age was 57 years (range: 28 to 80); female (60.6%); Asian (67.6%), White (25.4%), Hispanic or Latino (4.2%), Black or African American (1.4%); never smoked (63.4%); and ECOG performance status of 1 at baseline (66.2%). At baseline, 94.4% of patients had metastatic disease, 25.4% of patients had CNS metastases by BICR; 97.2% had adenocarcinoma; and 28.2% patients had prior chemotherapy consisting of platinum-based chemotherapy and/or immunotherapy for locally advanced or metastatic disease.

Among the 56 patients who had received 1 prior ROS1 TKI (including crizotinib [82%] and entrectinib [16%]) with no prior platinum-based chemotherapy or immunotherapy, the median age was 57 years (range: 33 – 78); female (67.9%); Asian (48.2%), White (44.6%), Black or African American and Hispanic or Latino (1.8% each); never smoked (64.3%); and ECOG performance status of 1 at baseline (67.9%). At baseline, 98.2% patients had metastatic disease, 42.9% with CNS metastases by BICR, and 94.6% had adenocarcinoma.

Efficacy results are summarized in Table 5.

**Table 5: Efficacy Results for Patients with ROS1-Positive NSCLC in TRIDENT-1**

| <b>Efficacy Parameters</b>                    | <b>ROS1 Inhibitor Naïve Patients (N=71)</b> | <b>ROS1 Inhibitor Pretreated Patients (N=56)</b> |
|---|---|--|
| Confirmed Overall Response Rate, % (95% CI)   | 79% (68, 88)                                | 38% (25, 52)                                     |
| Complete Response                             | 6%  | 5%   |
| Partial Response                              | 73%   | 32%  |
| <b>Duration of Response (DOR)<sup>a</sup></b> |   |  |
| Median in Months (95% CI) <sup>b</sup>        | 34.1 (25.6, NE)                             | 14.8 (7.6, NE)                                   |
| Range (months)                                | 1.4+, 42.4+                                 | 3.6, 22.9+                                       |
| % DOR ≥12 months <sup>c</sup>                 | 70  | 48   |

Abbreviations: CI = confidence interval; NE = not evaluable; “+” indicates ongoing response

<sup>a</sup> DOR results are based on the updated data as of 19 December 2022.

<sup>b</sup> Median DOR (95% CI) are based on Kaplan-Meier estimates.

<sup>c</sup> DOR landmark analysis is based on the observed DOR.

Among TKI-naïve patients, 8 had measurable CNS metastases at baseline as assessed by BICR; responses in intracranial lesions were observed in 7 of these 8 patients. Among the TKI pretreated patients with no prior platinum-based chemotherapy, 12 had measurable CNS metastases at baseline as assessed by BICR; responses in intracranial lesions were observed in 5 of these 12 patients.

Among the 56 ROS1 inhibitor-pretreated patients, 8 had resistance mutations following TKI therapy. Responses were observed in 6 of these 8 patients; responders included patients with solvent front (*ROS1*<sup>G2032R</sup>), gatekeeper (*ROS1*<sup>L2026M</sup>), and other mutations (*ROS1*<sup>S1986F/Y</sup>).



## 14.2 Locally Advanced or Metastatic *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors

The efficacy of AUGTYRO was evaluated in TRIDENT-1 (NCT03093116), a multi-center, single-arm, open-label, multi-cohort clinical trial in 88 adult patients with locally advanced or metastatic *NTRK* gene fusion-positive (*NTRK1/2/3*) solid tumors who had either received a prior TKI treatment or were TKI-naïve. All patients were assessed for CNS lesions at baseline, and patients with symptomatic brain metastases were excluded from the trial. Patients received AUGTYRO 160 mg orally once daily for 14 days, then increased to 160 mg twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor assessments were performed every 8 weeks. *NTRK* gene fusions were identified prospectively using NGS in 94%, FISH in 5%, and PCR in 1%. *NTRK* gene fusion-positive tumors identified by local FISH testing required central laboratory confirmation using an analytically validated NGS test. The major efficacy outcome measures were ORR and DOR according to RECIST v1.1 as assessed by BICR. Intracranial response according to modified RECIST v1.1 was assessed by BICR.

Among the 40 TRK TKI-naïve patients, the median age was 61 years (range: 25 to 84); 60% were female patients; race was Asian 53%, White 25%, Black or African American 5%, and other or not reported 18%; ethnicity was Hispanic or Latino 5%, not Hispanic or Latino 87%, and not reported 8%; and ECOG performance status of 1 at baseline was 55%. At baseline, 98% of patients had metastatic disease and 23% of patients had CNS metastases by BICR. Seventy percent (n=28) of patients received prior systemic therapy with a median of one prior systemic regimen, and 7.5% (n=3) received three or more prior systemic regimens.

Among the 48 TRK TKI-pretreated patients, the median age was 58 years (range: 20 to 81); 48% were female patients; race was White 65%, Asian 25%, Black or African American 2%, and not reported 8%; ethnicity was not Hispanic or Latino 92%, and missing 8%; and ECOG performance status of 1 at baseline was 60%. At baseline, 96% of patients had metastatic disease and 25% of patients had CNS metastases by BICR. Seventy-seven percent (n=37) of patients received 2 or more prior systemic regimens, and 46% (n=22) received three or more prior systemic regimens, and 7 patients (15%) received 2 prior TKI therapies.

Efficacy results are summarized in Table 6.

**Table 6: Efficacy Results for Patients with *NTRK* Gene Fusion-Positive Tumors in TRIDENT-1**

| Efficacy Parameters   | TKI-Naïve Patients<br>(n=40) | TKI-Pretreated Patients<br>(n=48) |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| Confirmed Overall Response Rate, %<br>(95% CI)                          | 58<br>(41, 73)               | 50<br>(35, 65)                    |
| Complete Response, %  | 15                           | 0                                 |
| Partial Response, %   | 43                           | 50                                |
| Median Duration of Response (mDOR) <sup>a</sup> ,<br>in Months (95% CI) | NE<br>(NE, NE)               | 9.9<br>(7.4, 13.0)                |
| Range (months)  | 3.7+, 43.9+                  | 1.8, 26.5+                        |
| % with DOR ≥ 6 months <sup>b</sup>                                      | 87                           | 71                                |
| % with DOR ≥ 9 months <sup>b</sup>                                      | 83                           | 63                                |

|  |    |    |
|--|----|----|
| % with DOR $\geq$ 12 months <sup>b</sup> | 83 | 42 |
|--|----|----|

NE = not evaluable; “+” indicates ongoing response

<sup>a</sup> Median DOR (95% CI) are based on Kaplan-Meier estimates.

<sup>b</sup> DOR landmark analysis is based on the observed DOR.

Among the 88 patients, 5 had measurable CNS metastases at baseline as assessed by BICR. Responses were seen in 2 (100%) TKI-naïve patients and 3 (100%) TKI-pretreated patients. One out of 2 TKI-naïve and 2 out of 3 TKI-pretreated patients received prior radiotherapy to the brain, all more than 2 months prior to study entry.

Twenty-six of the TRK TKI-pretreated patients had a resistance mutation at baseline, including 24 with solvent front mutations (*NTRK1*<sup>G595R</sup> and *NTRK3*<sup>G623L/R/E/V</sup> mutations), one with both a solvent front mutation and a gatekeeper mutation (*NTRK1*<sup>F589L</sup>), and one with another mutation (*NTRK1*<sup>G667C</sup>). In the 25 TKI-pretreated patients with solvent front mutations at baseline, ORR was 60% (95% CI: 39, 79).

ORR and DOR by tumor type in adult patients with *NTRK* gene fusion-positive solid tumors are presented in Tables 7 and 8 below.

**Table 7: Efficacy Results by Tumor Type in TKI-naïve *NTRK* Gene Fusion Patients**

| Tumor type                        | Patients<br>(n=40) | ORR       |         | DOR            |
|-----------------------------------|--------------------|-----------|---------|----------------|
|                                   |                    | n (%)     | 95% CI  | Range (months) |
| NSCLC                             | 21                 | 13 (62)   | 38, 82  | 3.7+, 31.3+    |
| Thyroid Cancer                    | 5                  | 5 (100)   | 48, 100 | 4.7, 43.9+     |
| Salivary Gland Cancer             | 3                  | 3 (100.0) | 29, 100 | 17.7+, 31.4+   |
| Secretory carcinoma               | 1                  | PR        | NA      | 23.0+          |
| Sarcoma, Soft tissue              | 3                  | 1 (33)    | 0.8, 91 | 14.7+          |
| Breast Cancer<br>(adenocarcinoma) | 2                  | PD, PD    | NA      | NA             |
| Other*                            | 2                  | SD, SD    | NA      | NA             |
| Glioblastoma                      | 1                  | SD        | NA      | NA             |
| Cholangiocarcinoma                | 1                  | PD        | NA      | NA             |
| Colorectal cancer                 | 1                  | SD        | NA      | NA             |
| Peripheral Nerve<br>Sheath Tumor  | 1                  | PR        | NA      | 23.0+          |

\* Includes esophageal cancer and head and neck cancer

PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not applicable

“+” indicates ongoing response

**Table 8: Efficacy Results by Tumor Type in TKI-pretreated *NTRK* Gene Fusion-Positive Patients**

| Tumor type            | Patients<br>(n=48) | ORR      |         | DOR            |
|-----------------------|--------------------|----------|---------|----------------|
|                       |                    | n (%)    | 95% CI  | Range (months) |
| NSCLC                 | 14                 | 6 (43)   | 18, 71  | 1.9, 23.0+     |
| Salivary Gland Cancer | 8                  | 7 (88)   | 47, 100 | 3.7, 26.5+     |
| Secretory carcinoma   | 3                  | 3 (100)  | 29, 100 | 7.9, 26.5+     |
| Sarcoma, Soft tissue  | 6                  | 1 (17)   | 0.4, 64 | 5.6            |
| Thyroid Cancer        | 4                  | 2 (50)   | 7, 93   | 2.0, 9.6       |
| Glioblastoma          | 3                  | 1 (33.3) | 0.8, 91 | 23.5           |
| Cholangiocarcinoma    | 2                  | PR, PD   | NA      | 1.8            |

| Tumor type                     | Patients<br>(n=48) | ORR    |        | DOR            |
|--------------------------------|--------------------|--------|--------|----------------|
|                                |                    | n (%)  | 95% CI | Range (months) |
| Colorectal cancer              | 2                  | PR, SD | NA     | 17.5           |
| Peripheral Nerve Sheath Tumor  | 2                  | PR, PR | NA     | 5.5, 11.1      |
| Neuroendocrine Tumor           | 2                  | PR, PR | NA     | 5.5, 9.1       |
| Pancreatic Cancer              | 2                  | PD, PD | NA     | NA             |
| Other*                         | 2                  | SD, PD | NA     | NA             |
| Breast Cancer (adenocarcinoma) | 1                  | PR     | NA     | 15.6+          |

\* Includes gallbladder cancer and unknown primary cancer

PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not applicable

“+” indicates ongoing response

ORR and DOR in adult patients are presented by *NTRK* gene fusion partner Tables 9 and 10 below.

**Table 9: Efficacy Results by *NTRK* Gene Fusion Partner in TRK TKI-Naïve Patients**

| <i>NTRK</i> Partner     | Subjects<br>(n=40) | ORR         |          | DOR            |
|-------------------------|--------------------|-------------|----------|----------------|
|                         |                    | n (%)       | 95% CI   | Range (Months) |
| <i>ETV6-NTRK3</i>       | 12                 | 9 (75)      | (43, 95) | 4.7, 31.4+     |
| <i>TPM3-NTRK1</i>       | 7                  | 5 (71)      | (29, 96) | 3.8, 23.1+     |
| <i>EML4-NTRK3</i>       | 2                  | Missing, PR | NA       | 14.8+          |
| <i>IRF2BP2-NTRK1</i>    | 2                  | PR, PR      | NA       | 3.7+, 20.3+    |
| <i>PEAR1-NTRK1</i>      | 2                  | Missing, PD | NA       | NA             |
| Unknown                 | 2                  | PD, SD      | NA       | NA             |
| <i>ATP2B2-IT2-NTRK1</i> | 1                  | SD          | NA       | NA             |
| <i>GOLGB1-NTRK1</i>     | 1                  | SD          | NA       | NA             |
| <i>IL1RL2-NTRK2</i>     | 1                  | SD          | NA       | NA             |
| <i>LRPPRC-NTRK3</i>     | 1                  | SD          | NA       | NA             |
| <i>LRRC71-NTRK1</i>     | 1                  | Missing     | NA       | NA             |
| Multiple                | 1                  | PR          | NA       | 28.6+          |
| <i>RBPMS-NTRK3</i>      | 1                  | PR          | NA       | 34.3+          |
| <i>SLC28A3-NTRK2</i>    | 1                  | PD          | NA       | NA             |
| <i>SQSTM1-NTRK1</i>     | 1                  | PR          | NA       | 15.7+          |
| <i>STRN3-NTRK1</i>      | 1                  | PR          | NA       | 23.9+          |
| <i>TMED3-NTRK3</i>      | 1                  | PD          | NA       | NA             |
| <i>TPR-NTRK1</i>        | 1                  | PR          | NA       | 43.9+          |
| <i>TRIM33-NTRK1</i>     | 1                  | CR          | NA       | 17.8+          |

PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not applicable

“+” indicates ongoing response

**Table 10: Efficacy Results by *NTRK* Gene Fusion Partner in TRK TKI-Pretreated Subjects**

| <i>NTRK</i> Partner | Subjects<br>(n=48) | ORR     |           | DOR            |
|---------------------|--------------------|---------|-----------|----------------|
|                     |                    | n (%)   | 95% CI    | Range (Months) |
| <i>ETV6-NTRK3</i>   | 24                 | 16 (67) | (45, 84)  | 1.8, 26.5+     |
| <i>EML4-NTRK3</i>   | 5                  | 4 (80)  | (28, 99)  | 1.9, 12.9      |
| <i>LMNA-NTRK1</i>   | 4                  | 1 (25)  | (0.6, 81) | 5.6            |
| <i>TPM3-NTRK1</i>   | 3                  | 0 (0)   | (0, 71)   | NA             |

|                      |   |         |    |      |
|----------------------|---|---------|----|------|
| <i>ATP1B1-NTRK1</i>  | 1 | PD      | NA | NA   |
| <i>BCR-NTRK2</i>     | 1 | SD      | NA | NA   |
| <i>ETV6-NTRK2</i>    | 1 | NE      | NA | NA   |
| <i>GP2-NTRK1</i>     | 1 | PD      | NA | NA   |
| <i>IRF2BP2-NTRK1</i> | 1 | Missing | NA | NA   |
| <i>KANK2-NTRK2</i>   | 1 | PR      | NA | 23.5 |
| Multiple             | 1 | PD      | NA | NA   |
| <i>PRDX1-NTRK1</i>   | 1 | Missing | NA | NA   |
| <i>RBPMS-NTRK3</i>   | 1 | PD      | NA | NA   |
| <i>SEL1L-NTRK1</i>   | 1 | PD      | NA | NA   |
| <i>SQSTM1-NTRK3</i>  | 1 | PR      | NA | 5.5  |
| <i>STRN3-NTRK3</i>   | 1 | PR      | NA | 11.1 |

PR = partial response; PD = progressive disease; SD = stable disease; NA = not applicable; NE = not evaluable  
“+” indicates ongoing response

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

AUGTYRO (repotrectinib) 40 mg, Size 0, white opaque cap, white opaque body, hard shell capsules, filled with a white to off-white powder which may appear as a plug, imprinted with “REP 40” in blue text on the cap are supplied as follows:

- Bottles of 60 capsules (NDC 0003-4040-60)
- Bottles of 120 capsules (NDC 0003-4040-12)

AUGTYRO (repotrectinib) 160 mg, Size 0, blue opaque cap, blue opaque body, hard shell capsules, filled with a white to off-white powder which may appear as a plug, imprinted with “REP 160” in white text on the cap are supplied as follows:

- Bottles of 14 capsules (NDC 0003-4160-14)
- Bottles of 60 capsules (NDC 0003-4160-60)

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

### Central Nervous System (CNS) Effects

- Advise patients to inform their healthcare provider if they experience new or worsening CNS symptoms. Instruct patients not to drive or operate hazardous machinery if they are experiencing CNS adverse reactions [see Warnings and Precautions (5.1)].

### Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

- Advise patients to inform their healthcare provider if they experience new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis [see Warnings and Precautions (5.2)].

### Hepatotoxicity

- Advise patients of the need for laboratory tests to monitor liver function and to immediately report symptoms of hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

### Myalgia with Creatine Phosphokinase Elevation

- Advise patients to inform their healthcare provider if they experience muscle pain [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

### Hyperuricemia

- Advise patients to inform their healthcare provider if they experience signs or symptoms associated with hyperuricemia [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

### Skeletal Fractures

- Inform patients that bone fractures have occurred in patients taking AUGTYRO and advise patients to report symptoms to their healthcare provider [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

### Embryo-Fetal Toxicity

- Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.7), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].
- Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with AUGTYRO and for 2 months after the last dose, since AUGTYRO can render some hormonal contraceptives ineffective [*see Drug Interactions (7.2)*].
- Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with AUGTYRO and for 4 months after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

### Lactation

- Advise females not to breastfeed during treatment with AUGTYRO and for 10 days after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

### Drug Interactions

- Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products [*see Drug Interactions (7)*].
- Advise patients to avoid grapefruit or grapefruit juice while taking AUGTYRO [*see Drug Interactions (7)*].
- Advise patients that hormonal contraceptives can be ineffective while taking AUGTYRO [*see Drug Interactions (7)*].

## Administration

- Advise patients to swallow AUGTYRO capsules whole with or without food [*see Dosage and Administration (2.6), Pharmacokinetics (12.3)*].
- Instruct patients if they miss a dose, or vomit at any time after taking a dose of AUGTYRO, not to “make it up,” but take the next dose of AUGTYRO at the next scheduled time [*see Dosage and Administration (2.6)*].

For more information, go to [www.AUGTYRO.com](http://www.AUGTYRO.com) or call 1-877-284-8976.

Distributed by:

Bristol-Myers Squibb Company

Princeton, NJ 08543 USA

U.S. License No. 1713

AUGTYRO™ is a trademark of Turning Point Therapeutics, Inc., a Bristol Myers Squibb company.

**PATIENT INFORMATION**  
**AUGTYRO™ [Aug-TYE-ro]**  
**(repotrectinib)**  
**capsules**

**What is the most important information I should know about AUGTYRO?**

**AUGTYRO may cause serious side effects, including:**

- **Central nervous system (CNS) effects.** Tell your healthcare provider right away if you experience any new or worsening symptoms of CNS effects during treatment with AUGTYRO, including:
  - dizziness
  - vertigo
  - changes in mood, such as anxiety, irritability, and depression
  - balance or coordination problems
  - problems with thinking, such as forgetfulness or confusion
  - seeing or hearing things that are not real (hallucinations)
  - problems with concentration, attention, memory, and sleep
- **Lung problems (pneumonitis).** Tell your healthcare provider if you have any new or worsening symptoms of lung problems, including a dry cough (without mucus), productive cough (with mucus), wheezing, or trouble breathing.
- **Liver problems.** Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function before starting treatment with AUGTYRO, every 2 weeks for the first month and as needed during treatment. Tell your healthcare provider right away if you develop symptoms of liver problems including:
  - your skin or the white part of your eyes turns yellow
  - dark or “tea-colored” urine
  - light-colored stools (bowel movements)
  - loss of appetite
  - nausea or vomiting
  - pain on the upper right side of your stomach area
- **Muscle problems.** Your healthcare provider will do blood tests before starting treatment with AUGTYRO, every 2 weeks for the first month and as needed during treatment. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening signs and symptoms of muscle problems, including unexplained muscle pain or muscle pain that does not go away, tenderness, or weakness.
- **Increased uric acid level in your blood (hyperuricemia).** AUGTYRO may cause an excess of uric acid in your blood. Your healthcare provider will do tests before and during your treatment with AUGTYRO to check the uric acid level in your blood. Your healthcare provider may prescribe medicines if you have high blood uric acid levels. Tell your healthcare provider if you experience symptoms of increased uric acid including:
  - red, hot, tender, or swollen joints, especially in your big toe
  - pain in your stomach-area or sides
  - decrease in your amount of urine or no urine at all
  - nausea or vomiting
  - pink or brown urine or blood in your urine
- **Bone fractures.** AUGTYRO may increase your risk for bone fractures. Bone fractures may happen with or without a fall or other injury. Tell your healthcare provider right way if you have pain, changes in movement, or bone abnormalities.

See “**What are the possible side effects of AUGTYRO?**” for more information about side effects.

**What is AUGTYRO?**

AUGTYRO is a prescription medicine used to treat:

- adults with non-small cell lung cancer (NSCLC) that has spread within your chest or to other parts of the body and is caused by an abnormal *ROS1* gene.
- adults and children 12 years of age and older with solid tumors (cancer) that:
  - are caused by certain abnormal *NTRK* genes, **and**
  - have spread to other parts of the body, or if surgery to remove your cancer is likely to cause severe complications, **and**
  - have grown or spread after other treatment or there is no satisfactory alternative treatment option.

It is not known if AUGTYRO is safe and effective in children with *ROS1*-positive NSCLC or in children younger than 12 years of age with *NTRK*-positive solid tumors.

**Before taking AUGTYRO, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:**

- have nervous system (neurological) problems.
- have lung or breathing problems other than lung cancer.
- have liver or kidney problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. AUGTYRO can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with AUGTYRO.

**Females who are able to become pregnant:**

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with AUGTYRO.
- You should use effective non-hormonal birth control (contraception) during treatment and for 2 months after the last dose of AUGTYRO.
- Birth control methods that contain hormones (such as birth control pills, injections, or transdermal system patches) may not work as well during treatment with AUGTYRO.
- Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.

**Males with female partners who are able to become pregnant:**

- You should use effective birth control during treatment with AUGTYRO and for 4 months after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if AUGTYRO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 10 days after the last dose of AUGTYRO. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements.

Taking AUGTYRO with certain other medicines may affect the amount of AUGTYRO or other medicines in your blood and may cause side effects or affect the way that AUGTYRO or other medicines work. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

**How should I take AUGTYRO?**

- Take AUGTYRO exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose or stop taking AUGTYRO unless your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with AUGTYRO if you develop side effects.
- Take AUGTYRO at about the same time each day with or without food.
- Swallow AUGTYRO capsules whole with water. Do not open, crush, chew or dissolve the capsule. Do not take a capsule if it is broken, cracked, or damaged.
- If you miss a dose, or vomit at any time after taking a dose of AUGTYRO, do not take an extra dose. Just skip the dose and take your next dose at the regularly scheduled time. Do not take 2 doses at the same time to make up a missed or vomited dose.

**What should I avoid while taking AUGTYRO?**

- You should not drink grapefruit juice or eat grapefruit during your treatment with AUGTYRO. It may increase the amount of AUGTYRO in your blood to a harmful level.
- Do not drive or operate machinery until you know how AUGTYRO affects you. If you experience dizziness, blurred vision, memory loss, changes in mental status, confusion, hallucinations or have trouble with balance or coordination or problems with concentration and attention, do not drive or operate machinery until your symptoms have resolved.

**What are the possible side effects of AUGTYRO?**

**AUGTYRO may cause serious side effects, including:**

- See **“What is the most important information I should know about AUGTYRO?”**

**The most common side effects of AUGTYRO include:**

- |  |  |
|--|--|
| • dizziness  | • tiredness  |
| • change in sense of taste                             | • trouble with balance, coordination, and walking  |
| • feeling of numbness or tingling in your arms or legs | • problems with thinking, such as forgetfulness or confusion, memory problems and hallucinations |
| • constipation   |  |



- shortness of breath
- muscle weakness
- nausea

These are not all of the possible side effects of AUGTYRO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

#### **How should I store AUGTYRO?**

- Store AUGTYRO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

**Keep AUGTYRO and all medicines out of the reach of children.**

#### **General information about the safe and effective use of AUGTYRO.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use AUGTYRO for a condition for which it was not prescribed. Do not give AUGTYRO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about AUGTYRO that is written for health professionals.

#### **What are the ingredients of AUGTYRO?**

**Active ingredient:** repotrectinib

**Inactive ingredients:** microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, and colloidal silicon dioxide. Capsule shell contains gelatin and titanium dioxide. Printing ink contains shellac.

- White opaque capsules, printing ink contains in addition FD & C blue #2 aluminum lake.
- Blue opaque capsules contain in addition magnesium stearate and FD & C blue #1. Printing ink contains in addition titanium dioxide.

**Distributed by:** Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA; U.S. License No. 1713

AUGTYRO™ is a trademark of Turning Point Therapeutics, Inc., a Bristol Myers Squibb company.

**For more information, go to [www.AUGTYRO.com](http://www.AUGTYRO.com) or call 1-877-284-8976.**

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 06/2024

添付文書の要旨

本要旨は、AUGTYRO を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が記載されているわけではない。AUGTYRO の添付文書完全版を参照のこと。

AUGTYRO™ (Repotrectinib) カプセル、経口投与  
米国初回承認：2023年

-----最近の主な変更点-----

|                  |         |
|------------------|---------|
| 効能・効果 (1.2)      | 06/2024 |
| 用法・用量 (2.1)      | 06/2024 |
| 警告及び使用上の注意 (5.6) | 06/2024 |

-----効能・効果-----

AUGTYRO は、以下の治療を適応とするキナーゼ阻害剤である。

- 局所進行又は転移性 ROS1 陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者。(1.1)
- 固形癌を有する次の成人及び12歳以上の小児患者。
  - 神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ (NTRK) 融合遺伝子を有し、かつ
  - 局所進行、転移性、又は外科的切除により重度の病的状態に至る可能性が高い
  - 治療後に進行した、又は十分な代替治療がない本適応症は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認された。本適応の継続承認は、検証試験における臨床的利益の証明と説明が条件となる。(1.2)

-----用法・用量-----

- 腫瘍検体中の ROS1 遺伝子再構成の有無に基づき、局所進行又は転移性 NSCLC の治療に適する患者を選択すること。(2.1)
- 局所進行又は転移性の固形癌の治療では、NTRK 融合遺伝子の存在に基づき患者を選択する。(2.1)
- 推奨用法・用量：160 mg を1日1回14日間経口投与後、160 mg を1日2回に増量する。食事の有無は問わない。(2.4)

-----剤形・含量-----

カプセル剤：40 mg、160 mg (3)

-----禁忌-----

なし。

-----警告及び使用上の注意-----

- 中枢神経系 (CNS) への影響：めまい、運動失調、認知障害などの CNS の副作用を引き起こすことがある。重症度に応じて、休業し、改善後に同一用量又は減量した用量で再開するか、AUGTYRO の投与を中止する。(5.1)
- 間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎：ILD/肺臓炎を示唆する肺症状の新規発現又は悪化について患者をモニタリングすること。ILD/肺臓炎が疑われる患者では直ちに休

薬し、ILD/肺臓炎が確認された場合は投与を中止する。(5.2)

- 肝毒性：投与開始後最初の1ヵ月間は2週間ごと、それ以降は臨床的に必要な場合に肝機能検査を実施する。重症度に応じて、休業し、同一用量又は減量した用量で投与を再開するか、投与を中止する。(5.3)
- クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加を伴う筋肉痛：原因不明の筋肉痛、圧痛、又は筋力低下が報告された患者では、投与期間中に血清 CPK 値をモニタリングすること。重症度に応じて、休業し、改善後に同一用量又は減量した用量で投与を再開する。(5.4)
- 高尿酸血症：投与開始前及び投与中は定期的に血清尿酸値をモニタリングすること。臨床的に必要であれば、尿酸降下薬による治療を開始する。重症度に応じて、休業し、同一用量又は減量した用量で再開するか、中止する。(5.5)
- 骨折：骨折の徴候又は症状 (例：疼痛、可動性の変化、変形) が認められた患者を速やかに評価する。(5.6)
- 胚・胎児毒性：胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスク及び有効な非ホルモン避妊法を使用するよう指導すること。(5.7)

-----副作用-----

主な副作用 (20%以上) は、めまい、味覚不全、末梢性ニューロパチー、便秘、呼吸困難、疲労、運動失調、認知障害、筋力低下及び悪心であった。(6.1)

副作用が疑われる場合には、Bristol-Myers Squibb 社の 1-800-721-5072、FDA の 1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

-----薬物相互作用-----

- 強力・中程度の CYP3A 阻害剤：併用を避けること。(7.1)
- P-gp 阻害剤：併用を避けること。(7.1)
- 強力・中程度の CYP3A 誘導剤：併用を避けること。(7.1)
- 一部の CYP3A 基質：濃度のわずかな変化によって有効性が減弱する可能性がある CYP3A 基質との併用は、添付文書で推奨されていない限り避けること。(7.2)
- ホルモン避妊薬：併用を避けること。(7.2)

-----特別な患者集団への投与-----

- 授乳：授乳しないこと。(8.2)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済み患者用添付文書については17項参照。

改訂：6/2024

添付文書:目次\*

1 効能・効果

1.1 ROS1 陽性非小細胞肺癌

1.2 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌

2 用法・用量

2.1 患者の選択

2.2 AUGTYRO 投与開始前の重要な情報

2.3 AUGTYRO の投与開始前に推奨される評価及び検査

2.4 推奨用量

2.5 副作用発現時の用量調節

2.6 投与

3 剤形・含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 中枢神経系副作用

5.2 間質性肺疾患/肺臓炎

5.3 肝毒性

5.4 クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛

5.5 高尿酸血症

5.6 骨折

5.7 胚・胎児毒性

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が AUGTYRO に及ぼす影響

7.2 AUGTYRO が他の薬剤に及ぼす影響

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

8.2 授乳

- 8.3 生殖能を有する者
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
  - 12.1 作用機序
  - 12.2 薬力学
  - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
  - 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 14 臨床成績
  - 14.1 局所進行又は転移性 *ROS1* 陽性 NSCLC
  - 14.2 局所進行又は転移性 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌
- 16 供給／保管及び取扱い方法
- 17 患者カウンセリング情報

\* 添付文書完全版から削除された項目又は下位項目は記載していない。

## 添付文書完全版

### 1 効能・効果

#### 1.1 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌

腫瘍検 AUGTYRO は局所進行又は転移性の *ROS1* 陽性非小細胞肺癌（NSCLC）を有する成人患者の治療を適応とする [用法・用量 (2.1) 参照]。

#### 1.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌

AUGTYRO は、以下に該当する固形癌を有する成人及び 12 歳以上の小児患者の治療に適応される。

- 神経栄養性チロシンキナーゼ受容体 (*NTRK*) 融合遺伝子を有する。 [用法・用量 (2.1) 参照]
- 局所進行、転移性又は外科的切除により重度の病的状態に至る可能性が高い。
- 治療後に進行した、又は十分な代替治療がない。

この適応症は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認された [臨床成績 (14.2) 参照]。本適応の継続承認は、検証試験における臨床的利益の証明と説明が条件となる。

### 2 用法・用量

#### 2.1 患者の選択

##### NSCLC

腫瘍検体中の *ROS1* 遺伝子再構成の有無に基づき、AUGTYRO を用いた局所進行又は転移性 NSCLC の治療に適する患者を選択すること [臨床試験 (14.1) 参照]。AUGTYRO による治療を受ける患者を選択するための *ROS1* 遺伝子再構成を検出する FDA 承認済みの検査は現在利用できない。

##### 固形癌

AUGTYRO による治療を受ける固形癌患者は、腫瘍検体における *NTRK1/2/3* 遺伝子再構成の有無に基づいて選択すること [臨床試験 (14.2) 参照]。AUGTYRO の治療対象となる患者を選択するために、*NTRK1/2/3* 遺伝子再構成を検出する FDA 承認済みの検査は現在のところない。

- 分泌性乳癌患者及び乳腺相似分泌癌患者においては、腫瘍検体中の *NTRK* 再構成の確認をともなわない治療を考慮すること。

#### 2.2 AUGTYRO 投与開始前の重要な情報

AUGTYRO の投与開始前に、CYP3A 阻害剤の消失半減期の 3~5 倍の期間が経過するよう強力及び中程度の CYP3A 阻害剤の投与を中止すること [薬物相互作用 (7.1)、臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### 2.3 AUGTYRO の投与開始前に推奨される評価及び検査

AUGTYRO の投与開始前に、以下を評価する。

- ビリルビンを含む肝機能検査 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 尿酸値 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]

## 2.4 推奨用量

成人及び 12 歳以上の小児における AUGTYRO の推奨用量は、食事の有無にかかわらず 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し [臨床薬理 (12.3) 参照]、その後、160 mg を 1 日 2 回に増量し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続する。

## 2.5 副作用発現時の用量調節

副作用の管理のために推奨される AUGTYRO の減量を Table 1 に示す。

**Table 1: AUGTYRO の副作用に対して推奨される減量**

| 用量             | 減量             |               |
|----------------|----------------|---------------|
|                | 1 回目           | 2 回目          |
| 160 mg 1 日 1 回 | 120 mg 1 日 1 回 | 80 mg 1 日 1 回 |
| 160 mg 1 日 2 回 | 120 mg 1 日 2 回 | 80 mg 1 日 2 回 |

副作用の管理のために推奨される AUGTYRO の用量調節を Table 2 に示す。

**Table 2: AUGTYRO の副作用に対して推奨される用量調節**

| 副作用                                      | 重症度*        | 用量調節  |
|--|-------------|---|
| 中枢神経系への影響<br>[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]       | 忍容不能なグレード 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。</li> <li>• 臨床的に適切であれば、同一用量又は減量した用量で投与を再開する。</li> </ul>   |
|  | グレード 3      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。</li> <li>• 減量して投与を再開する。</li> </ul>   |
|  | グレード 4      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUGTYRO の投与を中止する。</li> </ul>   |
| 間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照] | 全グレード       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD/肺臓炎が疑われる場合は、AUGTYRO を休薬する。</li> <li>• ILD/肺臓炎と診断された場合は投与を中止する。</li> </ul>  |
| 肝毒性 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]                | グレード 3      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。</li> <li>• 4 週間以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。</li> <li>• 4 週間以内に回復したグレード 3 の事象が再発した場合は、減量して投与を再開する。</li> </ul> |
|  | グレード 4      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。</li> <li>• 減量して投与を再開する。</li> </ul>   |

| 副作用                                     | 重症度*  | 用量調節   |
|---|---|--|
|   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>4週間以内に回復しない場合は、投与を中止する。</li> <li>グレード4の事象が再発した場合は投与を中止する。</li> </ul>  |
|   | ALT又はASTがULNの3倍を超え、同時に総ビリルビンがULNの1.5倍を超えている（胆汁うっ滞又は溶血がない場合） | <ul style="list-style-type: none"> <li>AUGTYROの投与を中止する。</li> </ul>   |
| クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加 [警告及び使用上の注意（5.4）参照] | ULNの5倍を超えるCPK増加   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン又はULNの2.5倍以下に回復するまで休薬し、回復後は同じ用量で投与を再開する。</li> </ul>   |
|   | ULNの10倍を超えるCPK増加又はULNの5倍を超えるCPK増加の2回目の発現                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン又はULNの2.5倍以下に回復するまで休薬し、回復後は減量して投与を再開する。</li> </ul>  |
| 高尿酸血症 [警告及び使用上の注意（5.5）参照]               | グレード3又はグレード4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>徴候又は症状が改善するまでAUGTYROを休薬する。</li> <li>同一用量又は減量してAUGTYROの投与を再開する。</li> </ul>   |
| その他の臨床的に重要な副作用 [副作用（6.1）参照]             | 忍容不能なグレード2又はグレード3又はグレード4                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>グレード1以下又はベースラインになるまでAUGTYROを休薬する。</li> <li>4週間以内に回復した場合は、同一用量又は減量して投与を再開する。</li> <li>4週間以内に回復しない場合は、投与を中止する。</li> <li>グレード4の事象が再発した場合は投与を中止する。</li> </ul> |

\* NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03に基づいてグレードを判定

## 2.6 投与

AUGTYROは食事の有無にかかわらず毎日ほぼ同じ時間に服用する [薬物動態（12.3）参照]。

カプセルはそのまま飲み込む。飲み込む前にカプセルを開けたり、噛んだり、砕いたり、溶かしたりしないこと。破損、ひび、損傷したカプセルは服用しない。

服用を忘れた場合、又は服用後のいずれかの時点で嘔吐した場合は、服用をスキップし、通常の前定時刻に服用を再開する。

### 3 剤形・含量

カプセル剤：40 mg。白色、不透明、即放性の、0号硬カプセルである。内容物は白色～類白色の粉末であり塊を含むことがある。キャップは青色の文字で「REP40」と印字されている。

カプセル剤：160 mg。青色、不透明、即放性の、0号硬カプセルである。内容物は白色～類白色の粉末であり塊を含むことがある、キャップは白い文字で「REP160」と印字されている。

### 4 禁忌

なし。

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 中枢神経系副作用

AUGTYRO は中枢神経系の副作用を引き起こす可能性がある。

TRIDENT-1 試験で AUGTYRO の投与を受けた患者 426 例のうち、めまい、運動失調及び認知障害を含む広範な中枢神経系（CNS）の副作用が患者の 77%に認められ、グレード 3 又は 4 の事象が 4.5%の患者に認められた。

回転性めまいを含むめまいは患者の 65%に発現した。グレード 3 のめまいが患者の 2.8%に発現した。発現までの期間の中央値は 7 日（1 日～1.4 年）であった。めまいのために患者の 9%が AUGTYRO の休薬を必要とし、11%が減量を必要とした。

歩行障害及び平衡障害を含む運動失調は、患者の 28%で生じた。グレード 3 の運動失調は患者の 0.5%で発生した。発現までの期間の中央値は 15 日（1 日～1.4 年）であった。運動失調のために患者の 5%が AUGTYRO の休薬を必要とし、8%が用量の減量を必要とし、1 例（0.2%）が投与を中止した。

記憶障害及び注意力障害を含む認知障害は、患者の 25%で生じた。認知障害には、記憶障害（15%）、注意力障害（12%）及び錯乱状態（2%）が含まれた。グレード 3 の認知障害は患者の 0.9%に発現した。認知障害の発現までの期間の中央値は 37 日（1 日～1.4 年）であった。認知系の副作用のために患者の 2%が AUGTYRO の休薬を必要とし、2.1%が用量の減量を必要とし、0.5%が投与を中止した。

気分障害は患者の 6%で生じた。患者の 1%超に発現した気分障害には、不安（2.6%）が含まれた。グレード 4 の気分障害（躁病）は患者の 0.2%に発現した。気分障害のために 0.2%の患者が休薬を必要とし、0.2%の患者が用量の減量を必要とした。

不眠症及び過眠症を含む睡眠障害は、患者の 18%で生じた。患者の 1%超に認められた睡眠障害は、傾眠（9%）、不眠症（6%）及び過眠症（1.6%）であった。睡眠障害のために 0.7%の患者が休薬を必要とし、0.2%の患者が用量の減量を必要とした。

中枢神経系副作用の発現率は、中枢神経系転移を有する患者と有さない患者で同程度であった。

AUGTYRO による中枢神経系副作用のリスクについて患者及び介護者に助言すること。中枢神経系の副作用が発現した場合は、自動車の運転や機械の操作を行わないよう患者に指示すること。重症度に応じて、休薬し、改善後に同一用量又は減量して投与を再開するか、あるいは、AUGTYRO の投与を中止する [用法・用量 (2.5) 参照]。

## 5.2 間質性肺疾患/肺臓炎

AUGTYRO は間質性肺疾患 (ILD) /肺臓炎を引き起こす可能性がある。

AUGTYRO の投与を受けた 426 例の患者のうち、3.1%で ILD/肺臓炎 [肺臓炎 (2.8%) 及び ILD (0.2%) ] が認められた。グレード3のILD/肺臓炎が患者の1.2%に発現した。発現までの期間の中央値は45日(19日~0.9年)であった。ILD/肺臓炎のために患者の1.4%がAUGTYROの休薬を必要とし、患者の0.5%が用量の減量を必要とし、患者の1.1%が投与を中止した。

ILD/肺臓炎を示唆する肺症状の新規発現又は悪化について患者をモニタリングする。ILD/肺臓炎が疑われる患者では、直ちに休薬し、ILD/肺臓炎が確認された場合は投与を中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

## 5.3 肝毒性

AUGTYRO は肝毒性を引き起こす可能性がある。

AUGTYRO を投与された 426 例の患者のうち、38%でアラニントランスアミナーゼ (ALT) の増加が発現し、41%でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が認められ、グレード3又は4のALTの増加が3.3%、ASTの増加が2.9%で認められた。ALT又はAST増加の発現までの期間の中央値は15日(範囲:1日~1.9年)であった。休薬又は減量に至ったALT又はAST増加は、それぞれ2.8%及び1.2%であった。休薬に至った高ビリルビン血症は0.5%に認められた。

投与開始後最初の1ヵ月間は2週間ごと、その後は月1回及び臨床的に必要な場合に、ALT、AST及びビリルビンを含む肝機能検査値をモニタリングする。重症度に応じて、休薬し、改善後に同一用量又は減量して投与を再開するか、あるいは本剤の投与を中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

## 5.4 クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛

AUGTYRO は、クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加の有無にかかわらず筋肉痛を引き起こす可能性がある。

AUGTYRO の投与を受けた 426 例の患者のうち、13%に筋肉痛が発現し、0.7%がグレード3であった。筋肉痛の発現までの期間の中央値は19日(範囲:1日~2年)であった。3.7%の患者で7日以内にCPKの増加が同時に認められた。筋肉痛及びCPK増加を併発した1例で休薬された。



原因不明の筋肉痛、圧痛、又は筋力低下があれば報告するよう患者に指導する。

AUGTYRO 投与中は血清 CPK 値をモニタリングし、投与開始後 1 ヶ月間は 2 週間ごと、及び原因不明の筋肉痛、圧痛又は筋力低下が報告された患者では必要に応じて CPK 値をモニタリングすること。臨床的に必要であれば支持療法を開始する。重症度に応じて、休薬し、改善後は同一用量又は減量して投与を再開すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

### 5.5 高尿酸血症

AUGTYRO は高尿酸血症を引き起こす可能性がある。

本剤を投与された 426 例のうち、21 例（5%）に副作用として高尿酸血症が認められ、0.7%の患者にグレード 3 又は 4 の高尿酸血症が認められた。痛風の既往のない患者 1 例において尿酸降下薬を必要とした。

AUGTYRO の投与開始前及び投与中は定期的に血清尿酸値をモニタリングすること。臨床的に必要であれば、尿酸降下薬による治療を開始する。重症度に応じて、本剤を休薬し、改善後は同一用量又は減量して投与を再開するか、あるいは本剤の投与を中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

### 5.6 骨折

AUGTYRO は骨折を引き起こす可能性がある。

AUGTYRO の投与を受けた成人患者 426 例のうち、骨折は 2.3%に発現した。骨折は肋骨（0.5%）、足（0.5%）、脊椎（0.2%）、寛骨臼（0.2%）、胸骨（0.2%）、足関節（0.2%）に及んだ。一部の骨折は疾患部位及び放射線療法を受けた部位に生じた。骨折までの期間の中央値は 71 日（範囲：31 日～1.4 年）であった。患者の 0.3%で休薬された。

小児患者を対象とした現在進行中の非盲検試験において評価可能な 26 例のうち、12 歳の患者（足関節/足）および 10 歳の患者（疲労骨折）に骨折が認められた。両患者で AUGTYRO を中断した。12 歳未満の小児への AUGTYRO の投与は承認されていない [小児等への投与 (8.4) 参照]。

患者に骨折の徴候又は症状（例：疼痛、可動性の変化、変形）が認められた場合は速やかに評価すること。既知の骨折の治癒及び将来の骨折リスクに対する AUGTYRO の影響に関するデータはない。

### 5.7 胚・胎児毒性

トロポミオシン受容体チロシンキナーゼ（TRK）シグナル伝達の変化につながる先天性変異を有するヒトにおける文献報告、動物試験の所見及び作用機序に基づく、AUGTYRO を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。

妊娠ラットの器官形成期に Repotrectinib を経口投与した結果、体表面積（BSA）に基づく推奨用量（160 mg 1 日 2 回）の約 0.3 倍の用量で胎児奇形が認められた。

妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には、AUGTYRO の投与により一部のホルモン避妊薬が無効になる可能性があるため、AUGTYRO の投与中及び最終投与後 2 ヶ月間は有効な非ホルモン避妊法を使用するよう指導すること [薬物相互作用 (7.2) 参照]。パートナーが妊娠可能な女性である男性患者に対して、本剤の投与中及び投与終了後 4 ヶ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること [特別な集団への投与 (8.1、8.3) 参照]。

## 6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用は添付文書の別の箇所に記載されている。

- 中枢神経系副作用 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 肝毒性 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 高尿酸血症 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 骨折 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- 胚・胎児毒性 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]

### 6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で報告された副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、臨床現場で観察される発現率を反映していない可能性がある。

警告及び使用上の注意及び以下に記載されている併合安全性解析対象集団は、TRIDENT-1 試験における ROS1 陽性 NSCLC (320 例)、NTRK1/2/3 陽性固形癌 (104 例) 及びその他の固形癌 (2 例) を有する患者 426 例への AUGTYRO の曝露を反映している。患者には、最初の 14 日間は AUGTYRO を 1 回 160mg 1 日 1 回経口投与、その後は 160mg 1 日 2 回経口投与に増量し、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した [臨床試験 (14.1、14.2) 参照]。ECOG ステータスが 1 以下の患者を適格とした。ILD、薬剤関連肺臓炎、重大でコントロール不良の活動性心血管疾患、又は QTc 間隔延長の既往歴を有する患者は本試験の登録から除外した。患者の 48%が AUGTYRO を 6 ヶ月以上投与され、28%が 1 年を超えて投与された。

AUGTYRO の投与を受けた患者の年齢の中央値は 57 歳 (範囲：18~93) であった。女性 59%、白人 43%、アジア人 47%、黒人 2.8%、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民 0.5%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 0.5%、人種の報告なし又はその他 6.1%、不明 0.7%であった。

AUGTYRO の投与を受けた患者の 35%に重篤な副作用が認められた。2%以上に認められた重篤な副作用は、肺炎 (6.3%)、呼吸困難 (3.1%)、胸水 (2.8%) 及び低酸素症 (2.6%) であった。AUGTYRO を投与された患者のうち、3.5%で致死的な副作用が発現し、その内訳は肺炎、誤嚥性肺

炎、心停止、心突然死、心不全、低酸素症、呼吸困難、呼吸不全、振戦及び播種性血管内凝固であった。

副作用により、患者の7%がAUGTYROを中止した。投与中止の1%以上を占める特定の副作用はなかった。

患者の50%が副作用により休薬した。2%以上の患者で休薬を要した副作用は、めまい、呼吸困難、筋力低下、運動失調、肺炎、末梢性ニューロパチー、貧血及び嘔吐であった。

患者の38%が副作用によりAUGTYROの用量を減量した。2%以上の患者で減量を要した副作用はめまい、運動失調、筋力低下、末梢性ニューロパチー及び認知障害であった。

AUGTYRO 投与患者で認められた主な（20%以上）副作用は、めまい、味覚不全、末梢性ニューロパチー、便秘、呼吸困難、疲労、運動失調、認知障害、筋力低下及び悪心であった。

TRIDENT-1 で認められた副作用を Table 3 に要約する。

**Table 3: TRIDENT-1 で AUGTYRO の投与を受けた ROS1 陽性 NSCLC 又は NTRK 陽性固形癌患者に認められた副作用（≥10%）**

| 副作用 <sup>1</sup>        | AUGTYRO<br>426 例 |                   |
|-------------------------|------------------|-------------------|
|                         | 全グレード<br>(%)     | グレード3 又は 4<br>(%) |
| <b>神経系障害</b>            |                  |                   |
| めまい <sup>a</sup>        | 65               | 2.8               |
| 味覚不全 <sup>b</sup>       | 54               | 0                 |
| 末梢性ニューロパチー <sup>c</sup> | 49               | 1.4               |
| 運動失調 <sup>d</sup>       | 28               | 0.5               |
| 認知障害 <sup>e</sup>       | 25               | 0.9               |
| 頭痛 <sup>f</sup>         | 19               | 0                 |
| <b>胃腸障害</b>             |                  |                   |
| 便秘                      | 38               | 0.2               |
| 悪心                      | 20               | 0.7               |
| 下痢                      | 14               | 0.7               |
| 嘔吐                      | 12               | 1.2               |
| <b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>     |                  |                   |
| 呼吸困難 <sup>g</sup>       | 30               | 6                 |
| 咳嗽 <sup>h</sup>         | 18               | 0.2               |

| 副作用 <sup>1</sup>    | AUGTYRO<br>426例 |                 |
|---------------------|-----------------|-----------------|
|                     | 全グレード<br>(%)    | グレード3又は4<br>(%) |
| 肺炎 <sup>i</sup>     | 11              | 6               |
| <b>全身障害</b>         |                 |                 |
| 疲労 <sup>j</sup>     | 30              | 1.2             |
| 浮腫 <sup>k</sup>     | 15              | 0.5             |
| 食欲減退                | 11              | 0.2             |
| <b>筋骨格系及び結合組織障害</b> |                 |                 |
| 筋力低下                | 20              | 2               |
| 筋肉痛 <sup>l</sup>    | 13              | 0.7             |
| <b>代謝及び栄養</b>       |                 |                 |
| 体重増加                | 16              | 3               |
| <b>眼障害</b>          |                 |                 |
| 視覚障害 <sup>m</sup>   | 12              | 0.5             |

1 NCI CTCAE v4.03に基づく

- a めまい、回転性めまい、体位性めまい、労作性めまい、頭位性回転性めまいを含む
- b 味覚不全、味覚消失、無嗅覚、味覚減退を含む
- c 神経痛、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、錯感覚、感覚鈍麻、知覚過敏を含む
- d 運動失調、歩行障害、平衡障害、小脳性運動失調、協調運動異常を含む
- e 記憶障害、注意力障害、認知障害、錯乱状態、健忘、注意欠陥多動性障害、譫妄、意識変容状態、失語症、妄想、意識レベルの低下、幻覚、精神状態変化、神経学的代償不全を含む
- f 頭痛、片頭痛、緊張性頭痛を含む
- g 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む
- h 湿性咳嗽、咳嗽、上気道咳症候群を含む
- i 肺炎、誤嚥性肺炎、下気道感染、ウイルス性肺炎、細菌性肺炎、細菌性下気道感染、クレブシエラ菌性肺炎を含む
- j 疲労及び無力症を含む
- k 全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、限局性浮腫、顔面浮腫、末梢性浮腫、浮腫、眼球浮腫、陰嚢浮腫を含む
- l 筋肉痛、筋炎、筋骨格不快感、筋骨格痛を含む
- m 霧視、ドライアイ、視力障害、視野欠損、白内障、結膜炎、眼痛、羞明、光線過敏性反応、視力低下、硝子体浮遊物、眼瞼痙攣、色覚異常、複視、眼血腫、眼部腫脹、眼瞼障害、眼瞼損傷、眼瞼そう痒症、緑内障、夜盲、眼帯状疱疹を含む

AUGTYRO の投与を受けた患者の 10%未満で認められた臨床的に重要な副作用は、発熱（9.2%）及び転倒（3.8%）であった。

TRIDENT-1 における臨床検査値異常を [Table 4](#) に要約する。

**Table 4:** TRIDENT-1 試験で AUGTYRO の投与を受けた ROS1 陽性 NSCLC 患者又は NTRK 陽性固形癌に認められた、ベースラインから悪化した臨床検査値異常 (≥20%)

| 臨床検査値異常 <sup>1</sup>  | AUGTYRO <sup>2</sup><br>426 例 |                 |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------|
|                       | 全グレード (%)                     | グレード 3 又は 4 (%) |
| <b>血液学的検査</b>         |                               |                 |
| ヘモグロビン減少              | 79                            | 8.4             |
| リンパ球減少                | 43                            | 10              |
| 好中球減少                 | 34                            | 9               |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長    | 26                            | 0.3             |
| INR 増加                | 24                            | 0               |
| <b>生化学検査</b>          |                               |                 |
| クレアチンホスホキナーゼ増加        | 61                            | 7               |
| ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加   | 50                            | 13              |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 41                            | 2.9             |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 38                            | 3.3             |
| ナトリウム増加               | 33                            | 0.2             |
| アルカリホスファターゼ増加         | 29                            | 2.1             |
| ブドウ糖増加                | 26                            | 2.4             |
| 尿酸塩増加                 | 23                            | 12              |
| リン酸塩減少                | 22                            | 6               |
| カリウム増加                | 22                            | 0.7             |
| ブドウ糖減少                | 20                            | 0.2             |

1 NCI CTCAE v4.03 に基づく

2 発現率の算出に使用した分母は、ベースライン値及び 1 つ以上の治療後の値を有する患者の数に基づき、233~423 の範囲であった。

## 7 薬物相互作用

### 7.1 他の薬剤が AUGTYRO に及ぼす影響

#### 強力及び中程度の CYP3A 阻害剤

強力又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けること。AUGTYRO と強力又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用により、Repotrectinib の曝露量が増加し、AUGTYRO の副作用の発現率及び重症度が増

加する可能性がある。AUGTYRO の投与開始前に CYP3A 阻害剤の消失半減期の 3～5 倍の期間が経過するよう CYP3A 阻害剤の投与を中止すること [臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### P-gp 阻害剤

P-gp 阻害剤との併用は避けること。AUGTYRO と P-gp 阻害剤を併用すると、Repotrectinib の曝露量が増加し、AUGTYRO の副作用の発現率及び重症度が増加する可能性がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。

#### 強力及び中程度の CYP3A 誘導剤

強力又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けること。AUGTYRO と強力又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用により、Repotrectinib の血漿中濃度が低下し、AUGTYRO の有効性が低下する可能性がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。

## 7.2 AUGTYRO が他の薬剤に及ぼす影響

#### 特定の CYP3A4 基質

濃度のわずかな変化によって有効性が減弱する可能性がある CYP3A 基質との併用は、添付文書で推奨されていない限り避けること。やむを得ず併用する場合は、承認された添付文書に従って CYP3A4 基質薬の用量を増量すること。

Repotrectinib は CYP3A4 誘導剤である。本剤との併用により、CYP3A4 基質薬の濃度が低下 [臨床薬理 (12.3) 参照] し、これらの基質薬の有効性が低下する可能性がある。

#### 避妊薬

Repotrectinib は CYP3A4 誘導剤であり、プロゲスチン又はエストロゲンの曝露量を低下させ、ホルモン避妊薬の有効性を低下させる可能性がある。

AUGTYRO とホルモン避妊薬の併用は避けること [特別な集団への投与 (8.1、8.3) 参照]。妊娠可能な女性には有効な非ホルモン避妊法を使用するよう指導すること [特別な集団への投与 (8.1、8.3) 参照]。

## 8 特別な集団への投与

### 8.1 妊娠

#### リスクの要約

TRK シグナル伝達の変化をもたらす先天性変異を有するヒトにおける文献報告、動物試験の所見及び作用機序に基づき [臨床薬理 (12.1) 参照]、AUGTYRO を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。妊婦に AUGTYRO を投与したときのデータは得られていない。妊娠ラットの器官形成期に AUGTYRO を経口投与した結果、BSA に基づく推奨用量（160 mg 1 日 2 回）の約 0.3 倍

に相当する用量で胎児奇形が認められた（データ参照）。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。

米国の一般集団における、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2%~4%及び15%~20%である。

### データ

#### ヒトにおけるデータ

TRK シグナル経路の蛋白質の先天性変異を有する個人に関する公表された報告から、TRK を介したシグナル伝達の減少が肥満、発育遅延、認知障害、疼痛に対する非感受性、及び無汗症と関連することが示唆されている。

#### 動物データ

胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期の妊娠ラットに Repotrectinib を妊娠6日から17日まで1日1回経口投与した結果、母動物への影響として、6 mg/kg 以上で体重増加及び皮膚擦過傷/潰瘍、12 mg/kg（BSAに基づく推奨用量である160 mg 1日2回の約0.3倍）以上で後肢の胎児奇形及び胎児体重の低値が認められた。胚致死性は認められなかった。

## 8.2 授乳

### リスクの要約

AUGTYRO のヒト乳汁中への移行、並びに授乳児及び乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない。AUGTYRO により授乳中の小児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳中の女性には AUGTYRO の投与中及び最終投与後10日間は授乳を中止させること。

## 8.3 生殖能を有する者

AUGTYRO は妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

### 妊娠検査

AUGTYRO の投与開始前に妊娠可能な女性の妊娠状況を確認すること [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

### 避妊

AUGTYRO は妊婦に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

### 女性

妊娠可能な女性には、AUGTYRO の投与中及び最終投与後 2 ヶ月間は有効な非ホルモン避妊法を使用するよう指導すること。AUGTYRO はホルモン避妊薬を無効にする可能性がある [薬物相互作用 (7.2) 参照]。

#### 男性

遺伝毒性試験の結果に基づき、妊娠可能な女性パートナーをもつ男性患者に対して、AUGTYRO の投与中及び最終投与後 4 ヶ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること [非臨床毒性 (13.1) 参照]。

### 8.4 小児等への投与

ROS1 陽性の NSCLC を有する小児患者における AUGTYRO の安全性及び有効性は確立されていない。

NTRK 融合遺伝子を有する 12 歳未満の小児固形癌患者における AUGTYRO の安全性及び有効性は確立されていない。

12 歳以上の小児患者において、局所進行又は転移性の NTRK 陽性固形癌の治療における AUGTYRO の安全性及び有効性は確立されている。この年齢群における AUGTYRO の使用は、成人患者を対象とし、適切かつ十分に管理された試験から得られたエビデンスとともに、12 歳以上の小児患者における薬物動態及び安全性データによって裏付けられている。

これには、12 歳以上の小児患者における Repotrectinib の曝露により、成人と同様の安全性及び有効性が得られると予想されること、局所進行又は転移性の NTRK 陽性固形癌の経過は成人患者と 12 歳以上の小児患者で十分に類似しているため、成人から 12 歳以上の小児患者へのデータの外挿が可能であることを示すデータが含まれる [推奨用量 (2.4)、胚・胎児毒性 (5.7)、臨床試験での使用経験 (6.1)、薬物動態 (12.3) 参照]。

#### 幼若動物のデータ

幼若ラットに出生後 12 日目（ヒト小児の新生児年齢に相当）から Repotrectinib を 8 週間連日経口投与した結果、成熟ラットと同様の毒性が認められたが、幼若ラットでは用量 1 mg/kg 以上（臨床推奨用量である 160 mg 1 日 2 回投与時の AUC に基づくヒト曝露量の約 0.04 倍以上）で体重増加量の減少が認められた。3 mg/kg（臨床推奨用量である 160 mg 1 日 2 回投与時の AUC に基づくヒト曝露量の約 0.1 倍）で大腿骨長の減少が認められた。体重増加量の減少及び大腿骨長の減少は 4 週間の回復後も持続した。

### 8.5 高齢者への投与

AUGTYRO の投与を受けた 426 例の患者について、ROS1 陽性 NSCLC 又は NTRK 固形癌を対象とした TRIDENT-1 試験において、19%が 65～75 歳、6%が 75 歳以上であった。65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者の間で安全性及び有効性に臨床的に意味のある差は認められなかった。



## 8.6 腎機能障害

重度の腎機能障害又は腎不全（eGFR <30 mL/min）を有する患者、及び透析を受けている患者における AUGTYRO の推奨用量は確立されていない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

軽度又は中等度の腎機能障害患者（eGFR 30~90 mL/min）に対する用量調節は推奨されない。

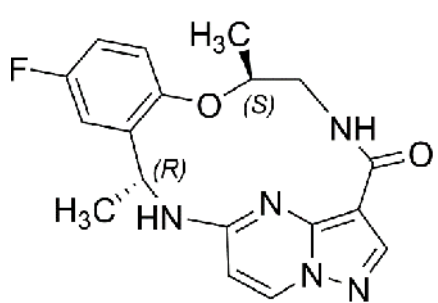
## 8.7 肝機能障害

中等度（ASTにかかわらず総ビリルビンが基準値上限 [ULN] の 1.5 倍超~3 倍）又は重度（ASTにかかわらず総ビリルビンが ULN の 3 倍超）の肝機能障害患者における AUGTYRO の推奨用量は確立されていない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

軽度（総ビリルビンが ULN の 1 倍超~1.5 倍又は AST>ULN）の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。

## 11 組成・性状

Repotrectinib はキナーゼ阻害剤である。Repotrectinib の分子式は  $C_{18}H_{18}FN_5O_2$ 、分子量は 355.37 ダルトンである。化学名は(3R,11S)-6-Fluoro-3,11-dimethyl-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[13.5.2.0<sup>4,9</sup>.0<sup>18,22</sup>]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-one である。Repotrectinib の化学構造式は、以下のとおりである。



本品は白色~類白色の粉末である。

AUGTYRO (Repotrectinib) 経口カプセルは、Repotrectinib を 40 mg 含有する印字済みの硬カプセル剤として供給される。不活性成分は、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム及び軽質無水ケイ酸である。

白色不透明のカプセル剤皮にはゼラチン及び二酸化チタンが含まれている。印字インクにはセラックと青色 2 号 (FD&C blue#2) アルミニウムレーキが含まれている。

AUGTYRO (Repotrectinib) 経口カプセルは、Repotrectinib を 160 mg 含有する印字済みの硬カプセル剤として供給される。不活性成分は、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸である。

青色不透明のカプセル剤皮には、ゼラチン、二酸化チタン及び青色 1 号（FD&C blue#1）が含まれる。印刷インクはセラック及び二酸化チタンを含有する。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

Repotrectinib は、がん原遺伝子チロシンプロテインキナーゼ ROS1（ROS1）及びトロポミオシン受容体チロシンキナーゼ（TRKs）TRKA、TRKB 及び TRKC の阻害剤である。

ROS1 又は TRK ドメインを含む融合タンパク質は、制約のない細胞増殖に至る下流シグナル伝達経路の過剰活性化を介して腫瘍形成能を促進する。ROS1 融合及び SDC4-ROS1、SDC4-ROS1<sup>G2032R</sup>、CD74-ROS1、CD74-ROS1<sup>G2032R</sup>、CD74-ROS1<sup>D2033N</sup>、CD74-ROS1<sup>L2026M</sup> 等の変異を発現させた培養細胞に対して腫瘍増殖抑制作用を示した。また、Repotrectinib は NTRK 融合及び LMNA-TRKA、LMNA-TRKA<sup>G595R</sup>、EVT6-TRKB<sup>G639R</sup>、ETV6-TRKC<sup>G623R</sup> 等の変異を発現する培養細胞において、細胞増殖抑制作用を示した。

### 12.2 薬力学

Repotrectinib の曝露量-反応関係及び薬力学的反応の推移は十分に検討されていない。

#### 心臓電気生理学

AUGTYRO を 160 mg を 1 日 1 回で投与後、承認推奨用量である 160 mg を 1 日 2 回で投与したとき、平均で 20 ms を超える QTc 間隔の延長は認められない。

### 12.3 薬物動態

がん患者に Repotrectinib を承認された推奨用量である 1 日 2 回投与したときの定常状態における最高血中濃度（C<sub>max,ss</sub>）の幾何平均値（変動係数%）は 713（32.5%）ng/mL、血中濃度時間曲線下面積（AUC<sub>0-24h,ss</sub>）は 7210（40.1%）ng•h/mL であった。Repotrectinib の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> は、40 mg～240 mg の単回投与（承認推奨用量の 0.25～1.5 倍）の範囲でほぼ比例して（ただし線形性を下回り、傾きはそれぞれ 0.78 及び 0.70 と推定された）増加する。定常状態における PK は時間依存的であり、CYP3A4 の自己誘導が認められた。160 mg 連日投与で 14 日以内に定常状態に達する。

#### 吸収

Repotrectinib の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値（変動係数%）は 45.7%（19.6%）であった。空腹時に Repotrectinib 40 mg～240 mg（承認推奨用量の 0.25～1.5 倍）を単回経口投与したとき、投与後約 2～3 時間で最高血中濃度に達した。

#### 食事の影響

がん患者において、高脂肪食（約 800～1000 カロリー、脂肪 50%）摂取後の Repotrectinib の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められなかった。

## 分布

がん患者に AUGTYRO160 mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積 ( $V_z/F$ ) の幾何平均値 (CV%) は 432 L (55.9%) であった。

AUGTYRO の血漿タンパク結合率は *in vitro* で 95.4% であった。 *In vitro* における血液/血漿比は 0.56 であった。

## 消失

Repotrectinib の消失は CYP3A4 の自己誘導により時間依存的である。

がん患者における単回投与後の Repotrectinib の平均終末相半減期は約 60.7 時間である。がん患者における定常状態での Repotrectinib の終末相半減期は約 40.3 時間である。

がん患者に AUGTYRO 160 mg を単回経口投与したときの見かけの経口クリアランス ( $CL/F$ ) の幾何平均値 (CV%) は 15.9 L/h (45.5%) であった。

## 代謝

Repotrectinib は主に CYP3A4 により代謝され、二次的にグルクロン酸抱合を受ける。

## 排泄

放射性標識した Repotrectinib 160 mg を単回経口投与したとき、尿中に 4.84% (未変化体として 0.56%)、糞中に 88.8% (未変化体として 50.6%) が排泄された。

## 特別な集団

年齢 (12 歳～93 歳)、性別、人種 (白人 50%、アジア人 38%、黒人 7%)、軽度～中等度の腎機能障害 (eGFR 30～90 mL/min) 又は軽度の肝機能障害 (総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍又は AST > ULN) のいずれにおいても、Repotrectinib の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められなかった。中等度 (AST にかかわらず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍) 又は重度 (AST にかかわらず総ビリルビンが ULN の 3 倍超) の肝機能障害、重度の腎機能障害、腎不全 (eGFR が 30 mL/min 未満) 又は透析が Repotrectinib の薬物動態に及ぼす影響は不明、又は十分に明らかにされていない。

## 薬物相互作用試験

### 臨床試験

強力な CYP3A 及び P-gp の阻害剤：イトラコナゾール (強力な CYP3A 及び P-gp の阻害剤) との併用により、Repotrectinib の  $AUC_{0-inf}$  は 5.9 倍、 $C_{max}$  は 1.7 倍上昇した。

強力な CYP3A 及び P-gp の誘導剤：リファンピシン (強力な CYP3A 及び P-gp の誘導剤) との併用により、Repotrectinib の  $AUC_{0-inf}$  が 92%、 $C_{max}$  が 79% 低下した。

CYP3A 基質：Repotrectinib 160 mg を 1 日 1 回 14 日間投与後、160mg を 1 日 2 回 7 日間投与された被験者において、併用投与によりミダゾラム（CYP3A 基質）の AUC<sub>0-inf</sub> が 69%、C<sub>max</sub> が 48%低下した。

#### *In vitro* 試験

CYP 酵素：Repotrectinib は CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2C9 を誘導し、CYP3A4/5（消化管）を阻害する。Repotrectinib は CYP1A2 を誘導しない。

その他の代謝経路：Repotrectinib は UGT1A1 を阻害する。

トランスポーター系：Repotrectinib は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び MATE2-K を阻害する。

Repotrectinib は P-gp の基質である。

### 13 非臨床毒性

#### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

Repotrectinib のがん原性試験は実施されていない。

ヒトリンパ芽球様細胞 TK6 を用いた *in vitro* 試験及びラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験において、異数性誘発性の作用機序により遺伝毒性を示した。細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異（Ames）試験において、変異原性は認められなかった。

Repotrectinib の受胎能に特化した試験は実施しなかった。ラット及びサルを用いた最長 3 ヶ月間の一般反復投与毒性試験では、検討したいずれの用量（AUC に基づくヒトへの 160 mg 1 日 2 回投与時の曝露量の最大約 3 倍に相当）でも雌雄生殖器への影響は認められなかった。

## 14 臨床成績

### 14.1 局所進行又は転移性 ROS1 陽性 NSCLC

AUGTYRO の有効性は、多施設共同、単群、非盲検、複数コホート臨床試験（NCT03093116）である TRIDENT-1 試験において評価された。患者は、ROS1 陽性の局所進行又は転移性 NSCLC で、ECOG performance status が 1 以下であり、RECIST v.1.1 に基づく測定可能病変を有し、初回投与から 8 ヶ月以上経過していることを要件とした。すべての患者についてベースライン時に CNS 病変を評価し、症候性脳転移を有する患者は試験から除外した。患者に AUGTYRO 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、その後疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで 160 mg を 1 日 2 回に増量した。腫瘍評価は少なくとも 8 週間ごとに実施した。腫瘍検体中の ROS1 融合遺伝子の同定は、次世代シーケンシング（NGS）、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法により、実施医療機関の検査室で前向きに実施した。実施医療機関における FISH 法で ROS1 陽性であった患者はすべて、中央検査機関において、分析的にバリデートされた NGS 検査を用いた ROS1 融合遺伝子の確認を必要とした。ROS1 融合遺伝子は NGS により 51%、FISH により 26%、PCR により 23% 同定された。有効性の主要評価項目は、RECIST v.1.1 に基づく盲検下独立中央判定（BICR）の評価による奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）とした。改訂版 RECIST v.1.1 に従って、BICR により頭蓋内奏効を評価した。画像診断による腫瘍評価は 8 週間ごとに実施した。有効性解析対象集団には、ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）未治療で前治療として 1 種類までのプラチナ製剤をベースとした化学療法及び/又は免疫療法を受けた患者 71 例と、1 種類の ROS1 TKI による前治療を受けたがプラチナ製剤をベースとした化学療法又は免疫療法の投与歴がない患者 56 例を含めた。

ROS1 TKI 未治療患者 71 例の年齢中央値は 57 歳（範囲：28～80）であった。女性（60.6%）、アジア人（67.6%）、白人（25.4%）、ヒスパニック系又はラテン系（4.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（1.4%）、非喫煙者（63.4%）であった。ベースライン時の ECOG performance status が 1 の患者は 66.2%であった。BICR によりベースライン時に 94.4%の患者で転移性疾患が認められ、25.4%の患者で CNS 転移が認められた。97.2%が腺癌であった。また、28.2%の患者が局所進行又は転移性疾患に対するプラチナ製剤を含む化学療法及び/又は免疫療法による化学療法歴を有していた。

1 種類の ROS1 TKI の投与歴があり（クリゾチニブ [82%] 及びエヌトレクチニブ [16%] を含む）、プラチナ製剤を含む化学療法又は免疫療法歴のない患者 56 例における年齢の中央値は 57 歳（範囲：33～78）であった。女性（67.9%）、アジア人（48.2%）、白人（44.6%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びヒスパニック又はラテン系（各 1.8%）であった。非喫煙者（64.3%）、ベースライン時の ECOG performance status が 1 の患者は 67.9%であった。BICR によりベースライン時に、98.2%の患者で転移性疾患が認められ、42.9%の患者で CNS 転移が認められ、94.6%が腺癌を有していた。

有効性の結果を [Table 5](#) に要約する。

**Table 5: TRIDENT-1 試験における ROS1 陽性 NSCLC 患者に対する有効性の結果**

| 有効性パラメータ                      | ROS1 阻害剤<br>未治療患者<br>(71 例) | ROS1 阻害剤<br>前治療歴を有する患者<br>(56 例) |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 確定奏効率 (%) (95% CI)            | 79% (68, 88)                | 38% (25, 52)                     |
| 完全奏効                          | 6%                          | 5%                               |
| 部分奏効                          | 73%                         | 32%                              |
| 奏効期間 (DOR) <sup>a</sup>       |                             |                                  |
| 中央値 (月) (95% CI) <sup>b</sup> | 34.1 (25.6, NE)             | 14.8 (7.6, NE)                   |
| 範囲 (月)                        | 1.4+, 42.4+                 | 3.6, 22.9+                       |
| 12 ヶ月以上の DOR (%) <sup>c</sup> | 70                          | 48                               |

略語：CI=信頼区間；NE=評価不能；「+」は奏効持続を示す。

a DOR の結果は 2022 年 12 月 19 日時点の最新データに基づく。

b DOR の中央値 (95% CI) は Kaplan-Meier 法に基づく。

c DOR ランドマーク解析は観察された DOR に基づく。

TKI 未治療患者のうち、ベースライン時に BICR による評価で測定可能な CNS 転移が認められたのは 8 例であった。8 例中 7 例で頭蓋内病変の奏効が認められた。プラチナ製剤ベースの化学療法歴がなく TKI による前治療歴のある患者のうち、BICR の評価によりベースライン時に測定可能な CNS 転移が認められたのは 12 例であった。12 例中 5 例で頭蓋内病変の奏効が認められた。

ROS1 阻害剤の前治療歴がある患者 56 例のうち、8 例が TKI 療法後の耐性変異を有していた。この 8 例中 6 例に奏効が認められた。レスポnderには、solvent front (ROS1<sup>G2032R</sup>)、gatekeeper (ROS1<sup>L2026M</sup>)、及びその他の変異 (ROS1<sup>S1986F/Y</sup>) を有する患者が含まれた。

#### 14.2 局所進行又は転移性 NTRK 融合遺伝子陽性固形癌

TRIDENT-1 (NCT03093116) は、TKI による治療歴のある又は TKI 未治療の局所進行又は転移性の NTRK 融合遺伝子陽性 (NTRK1/2/3) の固形癌の成人患者 88 例を対象とした多施設共同、単群、非盲検、マルチコホート臨床試験であり、AUGTYRO の有効性を評価した。ベースライン時にすべての患者の CNS 病変を評価し、症候性の脳転移を有する患者は試験から除外した。患者に AUGTYRO 160 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、その後、160 mg を 1 日 2 回に増量し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与した。腫瘍評価は 8 週間ごとに実施した。NTRK 融合遺伝子の同定は、94%で NGS、5%で FISH、1%で PCR により前向きに実施した。実施医療機関における FISH 法で NTRK 融合遺伝子陽性であった場合は、中央検査機関において、分析的にバリデートされた NGS 検査での確認を必要とした。有効性の主要評価項目は RECIST v1.1 に基づく BICR の評価による ORR 及び DOR とした。改訂版 RECIST v1.1 に従って、BICR により頭蓋内奏効を評価した。

TRK TKI 未治療患者 40 例の年齢中央値は 61 歳（範囲：25~84）であった。女性（60%）、アジア人（53%）、白人（25%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（5%）、その他又は報告なし（18%）であった。ヒスパニック又はラテン系（5%）、非ヒスパニック又はラテン系（87%）、報告なし（8%）であった。ベースライン時の ECOG performance status が 1 の患者は 55%であった。ベースライン時に BICR により 98%の患者で転移性疾患が認められ、23%の患者で CNS 転移が認められた。患者の 70%（28 例）が全身療法の前治療を受けており、全身療法歴の中央値は 1 レジメンであり、7.5%（3 例）は 3 レジメン以上の前治療を受けていた。

TRK TKI の投与歴を有する患者 48 例における年齢中央値は 58 歳（範囲：20~81）であった。女性（48%）、白人（65%）、アジア人（25%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（2%）、報告なし（8%）であった。非ヒスパニック又はラテン系（92%）、報告なし（8%）であった。ベースライン時の ECOG performance status が 1 の患者は 60%であった。ベースライン時に BICR による転移性疾患を認めた患者は 96%、CNS 転移が認められた患者は 25%であった。患者の 77%（37 例）は 2 レジメン以上の全身治療歴、46%（22 例）は 3 レジメン以上の全身治療歴、7 例（15%）は 2 つの TKI 治療歴があった。

有効性の結果を Table 6 に要約する。

**Table 6:** TRIDENT-1 試験における *NTRK* 融合遺伝子陽性癌患者に対する有効性の結果

| 有効性パラメータ                                   | TKI 未治療患者<br>(40 例) | TKI 既治療患者<br>(48 例) |
|--|---------------------|---------------------|
| 確定奏効率 (%) (95% CI)                         | 58<br>(41, 73)      | 50<br>(35, 65)      |
| 完全奏効 (%)                                   | 15%                 | 0%                  |
| 部分奏効 (%)                                   | 43%                 | 50%                 |
| 奏効期間の中央値 (mDOR) <sup>a</sup><br>月 (95% CI) | NE<br>(NE, NE)      | 9.9<br>(7.4, 13.0)  |
| 範囲 (月)                                     | 3.7+, 43.9+         | 1.8, 26.5+          |
| DOR が 6 ヶ月以上 (%) <sup>b</sup>              | 87                  | 71                  |
| DOR が 9 ヶ月以上 (%) <sup>b</sup>              | 83                  | 63                  |
| DOR が 12 ヶ月以上 (%) <sup>b</sup>             | 83                  | 42                  |

NE=評価不能；「+」は奏効持続を示す。

a DOR の中央値 (95% CI) は Kaplan-Meier 法に基づく。

b DOR ランドマーク解析は観察された DOR に基づく。

患者 88 例のうち 5 例はベースライン時に BICR による評価で測定可能な CNS 転移が認められた。奏効は TKI 未治療患者 2 例（100%）及び TKI 既治療患者 3 例（100%）で認められた。TKI 未治療患者

2例のうち1例及びTKI既治療患者3例のうち2例は、いずれも試験登録の2ヵ月以上前に脳への放射線療法を受けていた。

TRK TKI既治療患者のうち26例でベースライン時に耐性変異が認められ、24例が solvent front 変異（*NTRK1*<sup>G595R</sup> 及び *NTRK3*<sup>G623L/R/E/V</sup> 変異）、1例が solvent front 変異と gatekeeper 変異（*NTRK1*<sup>F589L</sup>）の両方、もう1例がその他の変異（*NTRK1*<sup>G667C</sup>）を有していた。ベースライン時に solvent front 変異を有するTKI既治療患者25例においてORRは60%（95% CI：39, 79）であった。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人固形癌患者における癌腫別のORR及びDORをTable 7及びTable 8に示した。

**Table 7: TKI未治療の*NTRK*融合遺伝子陽性患者における癌腫別の有効性の結果**

| 癌腫      | 患者<br>(40例) | ORR       |         | DOR          |
|---------|-------------|-----------|---------|--------------|
|         |             | 例 (%)     | 95% CI  | 範囲 (月)       |
| NSCLC   | 21          | 13 (62)   | 38, 82  | 3.7+, 31.3+  |
| 甲状腺癌    | 5           | 5 (100)   | 48, 100 | 4.7, 43.9+   |
| 唾液腺癌    | 3           | 3 (100.0) | 29, 100 | 17.7+, 31.4+ |
| 分泌癌     | 1           | PR        | NA      | 23.0+        |
| 軟部肉腫    | 3           | 1 (33)    | 0.8, 91 | 14.7+        |
| 乳癌 (腺癌) | 2           | PD, PD    | NA      | NA           |
| その他*    | 2           | SD, SD    | NA      | NA           |
| 膠芽腫     | 1           | SD        | NA      | NA           |
| 胆管癌     | 1           | PD        | NA      | NA           |
| 結腸直腸癌   | 1           | SD        | NA      | NA           |
| 末梢神経鞘腫瘍 | 1           | PR        | NA      | 23.0+        |

\*食道癌及び頭頸部癌を含む。

PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、NA：該当せず。

「+」は奏効持続を示す。

**Table 8: TKI既治療の*NTRK*融合遺伝子陽性患者における癌腫別の有効性の結果**

| 癌腫    | 患者<br>(48例) | ORR     |         | DOR        |
|-------|-------------|---------|---------|------------|
|       |             | 例 (%)   | 95% CI  | 範囲 (月)     |
| NSCLC | 14          | 6 (43)  | 18, 71  | 1.9, 23.0+ |
| 唾液腺癌  | 8           | 7 (88)  | 47, 100 | 3.7, 26.5+ |
| 分泌癌   | 3           | 3 (100) | 29, 100 | 7.9, 26.5+ |
| 軟部肉腫  | 6           | 1 (17)  | 0.4, 64 | 5.6        |



|         |   |          |        |          |
|---------|---|----------|--------|----------|
| 甲状腺癌    | 4 | 2 (50)   | 7、93   | 2.0、9.6  |
| 膠芽腫     | 3 | 1 (33.3) | 0.8、91 | 23.5     |
| 胆管癌     | 2 | PR、PD    | NA     | 1.8      |
| 結腸直腸癌   | 2 | PR、SD    | NA     | 17.5     |
| 末梢神経鞘腫瘍 | 2 | PR、PR    | NA     | 5.5、11.1 |
| 神経内分泌腫瘍 | 2 | PR、PR    | NA     | 5.5、9.1  |
| 膀胱癌     | 2 | PD、PD    | NA     | NA       |
| その他*    | 2 | SD、PD    | NA     | NA       |
| 乳癌（腺癌）  | 1 | PR       | NA     | 15.6+    |

\*胆嚢癌及び原発不明癌を含む。

PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、NA：該当せず。

「+」は奏効持続を示す。

成人患者における *NTRK* 遺伝子融合パートナー別の ORR 及び DOR を以下の Table 9 及び Table 10 に示す。

**Table 9: TRK TKI 未治療患者における *NTRK* 遺伝子融合パートナー別の有効性の結果**

| <i>NTRK</i> 融合パートナー     | 患者<br>(40 例) | ORR    |         | DOR        |
|-------------------------|--------------|--------|---------|------------|
|                         |              | 例 (%)  | 95% CI  | 範囲 (月)     |
| <i>ETV6-NTRK3</i>       | 12           | 9 (75) | (43、95) | 4.7、31.4+  |
| <i>TPM3-NTRK1</i>       | 7            | 5 (71) | (29、96) | 3.8、23.1+  |
| <i>EML4-NTRK3</i>       | 2            | 欠測、PR  | NA      | 14.8+      |
| <i>IRF2BP2-NTRK1</i>    | 2            | PR、PR  | NA      | 3.7+、20.3+ |
| <i>PEAR1-NTRK1</i>      | 2            | 欠測、PD  | NA      | NA         |
| 不明                      | 2            | PD、SD  | NA      | NA         |
| <i>ATP2B2-IT2-NTRK1</i> | 1            | SD     | NA      | NA         |
| <i>GOLGB1-NTRK1</i>     | 1            | SD     | NA      | NA         |
| <i>IL1RL2-NTRK2</i>     | 1            | SD     | NA      | NA         |
| <i>LRPPRC-NTRK3</i>     | 1            | SD     | NA      | NA         |
| <i>LRRC71-NTRK1</i>     | 1            | 欠測     | NA      | NA         |
| Multiple                | 1            | PR     | NA      | 28.6+      |
| <i>RBPMS-NTRK3</i>      | 1            | PR     | NA      | 34.3+      |
| <i>SLC28A3-NTRK2</i>    | 1            | PD     | NA      | NA         |
| <i>SQSTM1-NTRK1</i>     | 1            | PR     | NA      | 15.7+      |

|                     |   |    |    |       |
|---------------------|---|----|----|-------|
| <i>STRN3-NTRK1</i>  | 1 | PR | NA | 23.9+ |
| <i>TMED3-NTRK3</i>  | 1 | PD | NA | NA    |
| <i>TPR-NTRK1</i>    | 1 | PR | NA | 43.9+ |
| <i>TRIM33-NTRK1</i> | 1 | CR | NA | 17.8+ |

PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、NA：該当せず。  
「+」は奏効持続を示す。

**Table 10:** TRK TKI 既治療患者における *NTRK* 遺伝子融合パートナー別の有効性の結果

| <i>NTRK</i> 融合パートナー  | 患者<br>(48例) | ORR     |           | DOR       |
|----------------------|-------------|---------|-----------|-----------|
|                      |             | 例 (%)   | 95% CI    | 範囲 (月)    |
| <i>ETV6-NTRK3</i>    | 24          | 16 (67) | (45, 84)  | 1.8、26.5+ |
| <i>EML4-NTRK3</i>    | 5           | 4 (80)  | (28, 99)  | 1.9、12.9  |
| <i>LMNA-NTRK1</i>    | 4           | 1 (25)  | (0.6, 81) | 5.6       |
| <i>TPM3-NTRK1</i>    | 3           | 0 (0)   | (0, 71)   | NA        |
| <i>ATP1B1-NTRK1</i>  | 1           | PD      | NA        | NA        |
| <i>BCR-NTRK2</i>     | 1           | SD      | NA        | NA        |
| <i>ETV6-NTRK2</i>    | 1           | NE      | NA        | NA        |
| <i>GP2-NTRK1</i>     | 1           | PD      | NA        | NA        |
| <i>IRF2BP2-NTRK1</i> | 1           | 欠測      | NA        | NA        |
| <i>KANK2-NTRK2</i>   | 1           | PR      | NA        | 23.5      |
| Multiple             | 1           | PD      | NA        | NA        |
| <i>PRDX1-NTRK1</i>   | 1           | 欠測      | NA        | NA        |
| <i>RBPMS-NTRK3</i>   | 1           | PD      | NA        | NA        |
| <i>SEL1L-NTRK1</i>   | 1           | PD      | NA        | NA        |
| <i>SQSTM1-NTRK3</i>  | 1           | PR      | NA        | 5.5       |
| <i>STRN3-NTRK3</i>   | 1           | PR      | NA        | 11.1      |

PR：部分奏効、PD：進行、SD：安定、NA：該当せず、NE：評価不能。  
「+」は奏効持続を示す。

## 16 供給／保管及び取扱い方法

AUGTYRO (Repotrectinib) 40 mg、0号サイズ、キャップは白色不透明、ボディは白色不透明の硬カプセル剤。内容物は、白色～類白色の粉末であり塊を含むことがある。キャップは青色の文字で「REP 40」と印字されている。供給は以下のとおりである。

- 60カプセル入りボトル (NDC 0003-4040-60)

- 120 カプセル入りボトル（NDC 0003-4040-12）

AUGTYRO (Repotrectinib) 160 mg、0号サイズ、キャップは青色不透明、ボディは青色不透明の硬カプセル剤。内容物は、白色～類白色の粉末であり塊を含むことがある。キャップは白色の文字で「REP 160」と印字されている。供給は次のとおりである。

- 14 カプセル入りボトル（NDC 0003-4160-14）
- 60 カプセル入りボトル（NDC 0003-4160-60）

20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。許容される温度逸脱は 15°C～30°C（59°F～86°F）  
[USP（米国薬局方）「室温管理」を参照]。

## 17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者用添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に助言すること。

### 中枢神経系（CNS）への影響

- 中枢神経系症状が新たに発現した場合や悪化した場合は、医療提供者に報告するよう患者に助言すること。中枢神経系の副作用が発現した場合は、自動車の運転や危険を伴う機械の操作を行わないよう患者に指示すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

### 間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎

- ILD/肺臓炎を示唆する肺症状が新たに発現した場合又は悪化した場合は、医療提供者に報告するよう患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

### 肝毒性

- 肝機能をモニタリングし、肝毒性の症状を直ちに報告するための臨床検査の必要性を患者に説明すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

### クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛

- 筋肉痛が発現した場合は医療提供者に報告するよう患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

### 高尿酸血症

- 高尿酸血症に関連する徴候又は症状が認められた場合は、医療提供者に報告するよう患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

### 骨折

- AUGTYRO の投与を受けている患者に骨折が生じていることを患者に伝え、医療提供者に症状を報告するよう助言すること [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。

### 胚・胎児毒性

- 妊婦及び妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠が判明している又は疑われる場合は、医療提供者に報告するよう助言すること [警告及び使用上の注意 (5.7)、特別な集団への投与 (8.1、8.3) 参照]。
- 妊娠可能な女性には、AUGTYRO の投与中及び最終投与後 2 ヶ月間は有効な非ホルモン避妊法を使用するよう指導すること。AUGTYRO は一部のホルモン避妊薬を無効にする可能性がある。 [薬物相互作用 (7.2) 参照]。
- パートナーが妊娠可能な女性である男性患者に対して、本剤の投与中及び最終投与後 4 ヶ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること [特別な集団への投与 (8.1、8.3) 参照]。

### 授乳婦

- 女性には AUGTYRO の投与期間中及び最終投与後 10 日間は授乳しないよう指導すること [特別な集団への投与 (8.2) 参照]。

### 薬物相互作用

- 処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ製品を含むすべての併用薬を医療提供者に報告するよう患者に助言すること [薬物相互作用 (7) 参照]。
- AUGTYRO の服用中はグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを避けるよう患者に指示すること [薬物相互作用 (7) 参照]。
- AUGTYRO の服用中はホルモン避妊薬が無効になる可能性があることを患者に説明すること [薬物相互作用 (7) 参照]。

### 投与

- 食事の有無にかかわらず、AUGTYRO カプセルをそのまま飲み込むように患者に指示すること [用法・用量 (2.6)、薬物動態 (12.3) 参照]。
- 飲み忘れた場合や、AUGTYRO を服用した後に嘔吐した場合には、「埋め合わせ」をせずに、次の予定時間に AUGTYRO を服用するよう患者に指示すること。 [用法・用量 (2.6) 参照]。

さらに詳しい情報を希望される場合は、[www.AUGTYRO.com](http://www.AUGTYRO.com) をご覧いただくか、1-877-284-8976 までお電話ください。

販売元：

Bristol-Myers Squibb 社

Princeton, NJ 08543, USA

米国許可番号 1713

AUGTYRO™ は、Bristol-Myers Squibb 社、Turning Point Therapeutics 社の商標である。

患者向け情報  
AUGTYRO™ [Aug-TYE-ro]  
(Repotrectinib)  
カプセル剤

**AUGTYRO について知っておくべき最も重要な情報は何か？**

AUGTYRO は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- **中枢神経系（CNS）への影響。** AUGTYRO の投与中に、以下を含む CNS 作用の症状が新たに発現した場合や症状が悪化した場合は、直ちに医療提供者にお知らせください。
  - めまい
  - 回転性めまい
  - 不安、易怒性、抑うつなどの気分の変化
  - バランスや協調運動の問題
  - もの忘れや錯乱などの思考障害
  - 現実ではないものを見たり聞いたりする（幻覚）
  - 集中力、注意力、記憶力、睡眠の問題
- **肺の問題（肺臓炎）。** 乾性咳嗽（粘液を伴わない）、湿性咳嗽（粘液を伴う）、喘鳴、呼吸困難など、肺の問題の新たな症状や症状の悪化がみられた場合は、医療提供者にお知らせください。
- **肝臓の問題。** AUGTYRO の投与開始前、治療開始後 1 カ月間は 2 週間ごと、また投与中期間中は必要に応じて、医療提供者が血液検査を実施し、肝機能を確認します。以下を含む肝障害の症状が現れた場合は、直ちに医療提供者にお知らせください。
  - 皮膚又は白目が黄色に変色する
  - 尿の色が濃い又は茶色の尿
  - 薄い色の便（排便）
  - 食欲不振
  - 悪心又は嘔吐
  - 胃の右上部の痛み
- **筋肉の問題。** 医療提供者は、AUGTYRO の投与開始前、最初の 1 カ月間は 2 週間ごと、及び投与中は必要に応じて血液検査を実施します。原因不明の筋肉痛や消失しない筋肉痛、圧痛、脱力感など、筋肉の問題の徴候や症状が新たに現れたり悪化した場合は、直ちに医療提供者にお知らせください。
- **血中尿酸値の上昇（高尿酸血症）。** AUGTYRO によって血液中の尿酸が過剰になることがあります。医療提供者は、AUGTYRO の投与前及び投与中に検査を行い、血液中の尿酸値を確認します。あなたの血中尿酸値が高い場合、医療提供者が薬を処方することがあります。以下を含む尿酸値上昇の症状がみられた場合は、医療提供者に伝えてください。
  - 関節の発赤、熱感、圧痛、又は腫脹（特に足の親指）
  - 胃のあたりやわき腹の痛み
  - 尿量の減少又は全く尿が出ない
  - 悪心又は嘔吐
  - ピンク色又は茶色の尿又は血尿
- **骨折。** AUGTYRO は骨折のリスクを高める可能性があります。骨折は、転倒や他のけがの有無にかかわらず起こります。痛み、運動の変化、骨の異常がある場合は、直ちに医療提供者にお知らせください。

副作用の詳しい情報については、副作用の項をご参照ください。「AUGTYRO ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？」。

**AUGTYRO とは？**

AUGTYRO は、以下の治療に用いられる処方せん医薬品です。

- 胸部内又は体の他の部位に転移し、異常な ROS1 遺伝子によって引き起こされる、成人の非小細胞肺癌（NSCLC）
- 成人及び 12 歳以上の小児の固形癌で次に該当する
  - 特定の異常な NTRK 遺伝子によって引き起こされる。かつ、
  - 他の部位に転移している、又は癌を切除する手術によって重度の合併症が起こる可能性が高い。かつ、
  - 他の治療後に増大又は転移した場合、あるいは満足できる代替治療がない

ROS1 陽性 NSCLC の小児患者又及び NTRK 陽性固形癌の 12 歳未満の小児患者における AUGTYRO の安全性及び有効性は不明です。

**AUGTYRO を服用する前に、以下の場合を含め、あなたの健康状態について医療提供者に伝えてください。**

- 神経系（神経学的）に問題がある。
- 肺癌以外の肺又は呼吸器系の問題がある。
- 肝臓又は腎臓に問題がある。
- 妊娠している又は妊娠を計画している。AUGTYRO は胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。AUGTYRO の投与中に妊娠した場合や妊娠の可能性が考えられる場合は、直ちに医療提供者にお知らせください。

**妊娠可能な女性：**

- AUGTYRO の投与を開始する前に、医療提供者が妊娠検査を行います。
- AUGTYRO の投与中及び最終投与後 2 ヶ月間は、有効な非ホルモン避妊法（避妊法）を使用してください。
- ホルモンを含有する避妊法（経口避妊薬、注射剤、経皮吸収パッチなど）は、AUGTYRO の投与中にはあまり効果がない可能性があります。
- 適切な避妊法について医療提供者に相談してください。

**妊娠可能な女性パートナーがいる男性：**

- AUGTYRO の投与中及び最終投与後 4 ヶ月間は、効果的な避妊法を使用してください。
- 授乳中又は授乳を予定している。AUGTYRO が母乳中に移行するかどうかは不明です。AUGTYRO の投与中及び投与終了後 10 日間は授乳を避けてください。この期間中の最善の授乳方法について医療提供者に相談してください。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、**使用しているすべての薬について医療提供者に伝えてください。**

AUGTYRO を他の特定の薬剤と併用すると、血液中の AUGTYRO や他の薬剤の量に影響を及ぼす可能性があり、副作用を引き起こしたり、AUGTYRO や他の薬剤の作用に影響を及ぼしたりすることがあります。使用している薬を知っておいてください。使用しているお薬のリストを保管し、新しいお薬をもらうときは担当の医療提供者や薬剤師に見せてください。

**AUGTYRO はどのように服用すればよいですか？**

- AUGTYRO は医療提供者の指示どおりに服用してください。医療提供者の指示がない限り、AUGTYRO の用量を変更したり、服用を中止したりしないでください。
- 副作用が発現した場合、医療提供者は AUGTYRO の用量を変更したり、一時的に中止したり、永続的に中止したりすることがあります。
- AUGTYRO は、食事の有無にかかわらず、毎日ほぼ同じ時間に服用してください。
- AUGTYRO カプセルは水とともにそのまま飲み込んでください。カプセルを開けたり、潰したり、噛んだり、溶かしたりしないでください。カプセルが割れたり、ひびが入ったり、破損している場合は服用しないでください。
- 飲み忘れた場合や、AUGTYRO の服用後に嘔吐した場合は、それ以上服用しないでください。飲み忘れた場合は、次の通常の服用時間に 1 回分を飲んでください。飲み忘れ又は嘔吐した分を補うために 2 回分を一度に服用しないでください。

**AUGTYRO の服用中に避けるべきことは何ですか？**

- AUGTYRO の投与期間中は、グレープフルーツジュースを飲んだり、グレープフルーツを食べたりしないでください。血液中の AUGTYRO の量を有害なレベルまで増加させる可能性があります。
- AUGTYRO があなたにどのような影響を及ぼすかがわかるまで、運転や機械操作をしないでください。めまい、かすみ目、記憶障害、精神状態の変化、錯乱、幻覚がみられたり、平衡

|  |
|--|
| <p>感覚や協調運動に問題があったり、集中力や注意力に問題がある場合は、症状が回復するまで自動車の運転や機械の操作を行わないでください。</p>   |
| <p><b>AUGTYRO</b> ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？<br/><b>AUGTYRO</b> は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>「<b>AUGTYRO</b> について知っておくべき最も重要な情報は何か？」参照</li></ul> <p><b>AUGTYRO</b> で最もよくみられる副作用は以下のとおりです。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>めまい</li><li>味覚の変化</li><li>腕や脚のしびれ感又はピリピリ感</li><li>便秘</li><li>息切れ</li><li>疲労感</li><li>平衡感覚、協調運動、歩行に問題がある</li><li>もの忘れ、錯乱、記憶障害、幻覚などの思考障害</li><li>筋力低下</li><li>吐き気</li></ul> <p>これらが <b>AUGTYRO</b> で起こり得る副作用のすべてではありません。<br/>副作用に関する医学的助言が必要な場合は、担当医師に連絡してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。</p>  |
| <p><b>AUGTYRO</b> はどのように保管したらよいですか？</p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>AUGTYRO</b> は 68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管してください。</li></ul> <p><b>AUGTYRO</b> やすべての薬を子どもの手の届かないところに保管してください。</p>  |
| <p><b>AUGTYRO</b> の安全かつ有効な使用に関する一般的な情報</p> <p>薬は患者向け情報の冊子に記載された以外の目的で処方されることがあります。<b>AUGTYRO</b> を処方されていない症状に使用しないでください。たとえあなたと同じ症状であっても、他の人に <b>AUGTYRO</b> を与えないでください。相手に害を及ぼす可能性があります。医療従事者向けに作成された <b>AUGTYRO</b> に関する情報については、薬剤師又は医療提供者に尋ねることができます。</p>   |
| <p><b>AUGTYRO</b> の成分は？</p> <p><b>有効成分：</b> Repotrectinib</p> <p><b>添加物：</b> 結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸。カプセル剤皮はゼラチン及び二酸化チタンを含有します。印字インクにはセラックが含まれています。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>白色不透明カプセル剤で、さらに印字インクに青色 2 号（FD&amp;C blue#2）アルミニウムレーキを含有しています。</li><li>青色不透明のカプセル剤で、さらにステアリン酸マグネシウム及び青色 1 号（FD&amp;C blue#1）が含まれます。印字インクにはさらに二酸化チタンが含まれます。</li></ul> <p><b>販売元：</b> Bristol-Myers Squibb 社, Princeton, NJ 08543 USA；米国許可番号 1713</p> <p><b>AUGTYRO</b><sup>TM</sup> は、Bristol-Myers Squibb 社、Turning Point Therapeutics 社の商標です。<br/>さらに詳しい情報を希望される場合は、<a href="http://www.AUGTYRO.com">www.AUGTYRO.com</a> をご覧いただくか、<b>1-877-284-8976</b> までお電話ください。</p> |

この患者向け情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

発行：6/2024

## 1 同種同効品一覧表

Repotrectinib（以下、本剤）の同種同効品としてクリゾチニブ及びエヌトレクチニブの2製品を選定した。Repotrectinib 及び同種同効品をそれぞれ [Table 1-1](#) の一覧表に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。



**Table 1-1: 同種同効品一覧表**

| 販売名         | オータイロカプセル 40mg                 | ザーコリ®カプセル 200mg、<br>同カプセル 250mg                                   | ロズリートレク®カプセル 100mg、<br>同カプセル 200mg                         |
|-------------|--------------------------------|---|--|
| 一般的名称       | レポトレクチニブ                       | クリゾチニブ  | エヌトレクチニブ   |
| 会社名         | ブリストル・マイヤーズスクイブ<br>株式会社        | ファイザー株式会社   | 中外製薬株式会社   |
| 効能又は効果      | ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | ○ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>○ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | ○NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌<br>○ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| 添付文書<br>改訂日 | —                              | 2023 年 3 月改訂<br>(第 2 版)   | 2023 年 6 月改訂<br>(第 9 版)                                    |

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤  
 クリゾチニブカプセル


|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 874291     |

|      |               |               |
|------|---------------|---------------|
|      | 200mg         | 250mg         |
| 承認番号 | 22400AMX00666 | 22400AMX00667 |
| 販売開始 | 2012年5月       |               |

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**1. 警告**

- 1.1 本剤の投与にあたっては、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実施すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[7.、8.1.、9.1.1.、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[7.、8.2.、11.1.2参照]

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ロミタピドを投与中の患者 [10.1参照]

**3. 組成・性状**
**3.1 組成**

|      |   |                           |
|------|---|---------------------------|
| 販売名  | ザーコリカプセル200mg   | ザーコリカプセル250mg             |
| 有効成分 | 1カプセル中<br>クリゾチニブ 200.00mg   | 1カプセル中<br>クリゾチニブ 250.00mg |
| 添加剤  | 軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム<br>(カプセル本体)<br>酸化チタン、三酸化鉄 |                           |

**3.2 製剤の性状**

| 販売名               | 外形 (mm)     | 識別コード             | 色調等                 |
|-------------------|-------------|-------------------|---------------------|
| ザーコリカプセル<br>200mg | <br>1号硬カプセル | Pfizer<br>CRZ 200 | キャップ：淡赤色<br>ボディ：白色  |
| ザーコリカプセル<br>250mg | <br>0号硬カプセル | Pfizer<br>CRZ 250 | キャップ：淡赤色<br>ボディ：淡赤色 |

**4. 効能又は効果**

- ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**5. 効能又は効果に関連する注意**

- 5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。  
 なお、患者の状態により適宜減量する。

**7. 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、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。

| 副作用  | グレード <sup>(注1)</sup> | 1        | 2        | 3   | 4   |
|--|----------------------|----------|----------|---|---|
| 血液系 <sup>(注2)</sup>                            |                      | 同一投与量を継続 |          | グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。                           | グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する <sup>(注3)</sup> 。 |
| グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇                 |                      | 同一投与量を継続 |          | グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する <sup>(注4)</sup> 。 |   |
| グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 <sup>(注5)</sup> |                      | 同一投与量を継続 | 投与を中止する。 |   |   |
| 間質性肺疾患   |                      | 投与を中止する。 |          |   |   |
| QT間隔延長   |                      | 同一投与量を継続 |          | グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する <sup>(注6)</sup> 。         | 投与を中止する。  |

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>)、動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、肺動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>)、肺拡散能力 (DL<sub>CO</sub>) 等の検査を行うこと。間質性肺疾患の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.2.、7.、9.1.1.、11.1.1参照]

- 8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、7.、11.1.2参照]
- 8.3 QT間隔延長、徐脈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定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
- 8.4 血液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定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.5 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。また、視覚障害の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、7.、8.1、11.1.1参照]

#### 9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[7.、8.3、10.2、11.1.3参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、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。ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた<sup>1)</sup>。[9.4参照]

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、CYP3Aに時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている<sup>2)</sup>。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤はP-糖蛋白（Pgp）、有機カチオントランスポーター（OCT）1及びOCT2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT1又はOCT2の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある<sup>3,4)</sup>。

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                          | 臨床症状・措置方法                 | 機序・危険因子                             |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| ロミタピド<br>（ジャクスタピド）<br>[2.2参照] | ロミタピドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。 | 本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、ロミタピドの代謝が阻害される。 |

### 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の基質となる薬剤<br>ミダゾラム等   | 本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC <sub>max</sub> はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった <sup>5)</sup> 。<br>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ので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。  | 本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、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。    |
| CYP3A阻害剤<br>イトラコナゾール等   | 本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC <sub>0-12h</sub> 及びC <sub>max</sub> は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した <sup>6)</sup> 。<br>本剤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ので、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。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | 本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。 |
| CYP3A誘導剤<br>リファンピシン等  | 本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC <sub>0-12h</sub> 及びC <sub>max</sub> は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した <sup>7)</sup> 。<br>本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。   | 本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。  |
| QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤<br>イミプラミン<br>ピモジド等<br>[7.、8.3、9.1.2、11.1.3参照] | QT間隔延長作用を増強するおそれがある。   | 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。                        |

## 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 間質性肺疾患（2.1%）

死亡に至った症例も報告されている。[1.2、7.、8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.2%）、ALT、AST、ビリルビン、A1-P等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[1.3、7.、8.2参照]

#### 11.1.3 QT間隔延長（3.2%）、徐脈（10.1%）

QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがある。[7.、8.3、9.1.2、10.2参照]

#### 11.1.4 血液障害

好中球減少症（21.2%）、白血球減少症（14.3%）、リンパ球減少症（4.5%）、血小板減少症（3.0%）等があらわれることがある。[8.4参照]

#### 11.1.5 心不全（0.2%）

体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

|     | 10%以上  | 1%以上～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-----|--|------------|------|------|
| 眼   | 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等）（59.0%） |            |      |      |
| 神経系 | 味覚異常（20.4%）、浮動性めまい（14.3%）、ニューロパチー（11.7%）         | 頭痛、不眠症     |      |      |

|       | 10%以上  | 1%以上～10%未満                      | 1%未満      | 頻度不明             |
|-------|--|---------------------------------|-----------|------------------|
| 代謝    | 食欲減退 (20.2%)   | 低アルブミン血症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水      |           |                  |
| 心血管系  |  | 血栓塞栓症                           |           |                  |
| 呼吸器   |  | 咳嗽、肺炎                           |           |                  |
| 皮膚    | 発疹 (11.1%)   | そう痒症、紅斑                         | 光線過敏症     |                  |
| 筋骨格系  |  | 筋痙攣、関節腫脹                        |           |                  |
| 消化器   | 悪心 (50.9%)、下痢 (48.4%)、嘔吐 (43.9%)、便秘 (32.2%)、腹痛 (上腹部痛、腹部不快感等) (12.6%) | 食道障害 (食道炎、食道潰瘍等)、消化不良、腹部膨満、口内乾燥 |           |                  |
| 腎臓    |  | 血中クレアチニン増加、複雑性腎嚢胞               | 腎機能障害、腎臓傷 |                  |
| * その他 | 浮腫 (末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等) (34.8%)、疲労 (26.8%)                           | 発熱、血中テストステロン減少                  |           | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにクリゾチニブ150mg/kg/日 (AUCに基づく臨床曝露量の約3倍) を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた<sup>8)</sup>。

15.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた<sup>8)</sup>。

15.2.3 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる<sup>9)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与 (健康成人被験者)

日本人健康成人男性 (各投与群6例) に本剤150<sup>注)</sup>、250及び400mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は、73.5、164及び243ng/mL、血漿中クリゾチニブ濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、1482、4020及び6817ng・hr/mLであった。 $C_{max}$ 及びAUCは、150及び250mgでは用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250及び400mgでは用量に比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は用量間で概ね5時間 (中央値) であり、終末相における消失半減期 (平均値) は29.1～41.1時間であった<sup>10)</sup>。

表1. 健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

| 投与量                 | N | $t_{max}^a)$<br>(hr) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng・hr/mL) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|---------------------|---|----------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------|
| 150mg <sup>注)</sup> | 6 | 5.00<br>(5.00, 6.00) | 73.5<br>(26)         | 1482<br>(472)                  | 41.1<br>(6.8)     |
| 250mg               | 6 | 5.00<br>(4.00, 6.00) | 164<br>(51)          | 4020<br>(1313)                 | 29.9<br>(4.0)     |
| 400mg <sup>注)</sup> | 6 | 5.00<br>(5.00, 6.00) | 243<br>(61)          | 6817<br>(2098)                 | 29.1<br>(3.6)     |

他に記載がない限り、データは算術平均 (標準偏差) で示した。

a) 中央値 (範囲)

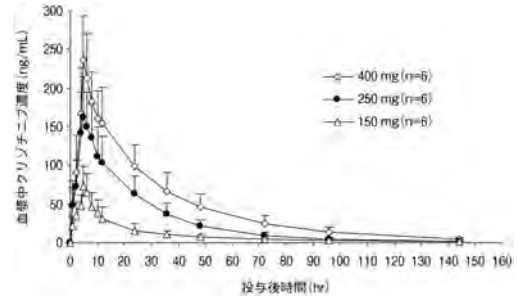


図1. 健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移 (平均+標準偏差)

### 16.1.2 単回及び反復投与 (癌患者)

ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第I相試験において日本人癌患者 (n=15) に本剤250mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。血漿中クリゾチニブ濃度は本剤250mg1日2回反復投与後15日目までに定常状態に達すると考えられた。なお、本剤反復投与時に得られた見かけの経口クリアランス (平均値) は54.7L/hrであり、単回経口投与時に得られた値 (89.3L/hr) と比べ低下した<sup>11)</sup>。

表2. 癌患者を対象としてクリゾチニブを単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

|    | N | $t_{max}^a)$<br>(hr) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng・hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng・hr/mL) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|----|---|----------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| 単回 | 5 | 6.00<br>(4.00, 8.02) | 131<br>(33)          | 955<br>(348)                   | 3180<br>(1398)                 | 39.5<br>(5.9)     |
| 反復 | 5 | 4.00<br>(0.00, 6.05) | 493<br>(106)         | 4608<br>(467)                  | NC                             | NC                |

他に記載がない限り、データは算術平均 (標準偏差) で示した。NC=算出せず

単回投与時のデータは第7日 (導入期) の値を用いた。反復投与時のデータは第1サイクル第15日のデータを用いた。

a) 中央値 (範囲)

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人14例に本剤250mgを単回経口投与及び50mgを単回静脈内投与<sup>注)</sup>したときの絶対的バイオアベイラビリティは約43%と推定された<sup>12)</sup> (外国人データ)。

### 16.2.2 食事の影響

健康成人36例に本剤250mgを食後 (高脂肪、高カロリー食) 単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{max}$ は空腹時投与に比べそれぞれ14%減少した<sup>13)</sup> (外国人データ)。

## 16.3 分布

本剤50mgを静脈内投与<sup>注)</sup>したときの定常状態の分布容積は、1772Lであった<sup>12)</sup> (外国人データ)。

*In vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は91%で、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>14)</sup>。

*In vitro*試験から、本剤はP-糖蛋白 (Pgp) 基質であることが示唆された<sup>14)</sup>。

## 16.4 代謝

*In vitro*試験から、CYP3A4/5が本剤の主な薬物代謝酵素であることが示唆された<sup>15)</sup>。

ヒトにおける主な代謝経路は、ピペリジン環の酸化によるクリゾチニブラクタム生成、並びに*o*-脱アルキル化とそれに続く第2相反応 (*o*-脱アルキル化代謝物の抱合化) であった<sup>16)</sup>。

## 16.5 排泄

健康被験者6例に<sup>14</sup>C-標識クリゾチニブ250mgを単回投与したとき、投与480時間までに、投与放射能の63%が糞中、22%が尿中に排泄された。また、糞及び尿中に排泄されたクリゾチニブの未変化体は、それぞれ投与量の53%及び2.3%であった<sup>16)</sup> (外国人データ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を伴う被験者 (クレアチニンクリアランスが30mL/分未満) に本剤250mgを単回経口投与したときの $C_{max}$ 及びAUCは、腎機能正常被験者 (クレアチニンクリアランスが90mL/分以上) と比べてそれぞれ1.3倍及び1.8倍大きかった<sup>17)</sup> (外国人データ)。[9.2.1参照]

## 16. 6. 2 肝機能障害患者

NCI-ODWG基準により分類した肝機能の異なる進行癌患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約を表3に示した<sup>18)</sup> (外国人データ)。[9. 3. 1参照]

表3. 肝機能の異なる進行癌患者にクリゾチニブを反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約<sup>a)</sup>

| パラメータ<br>(単位)                         | A1群               | A2群              | B群              | C群               | D群               |
|---------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| 総クリゾチニブの薬物動態パラメータ                     |                   |                  |                 |                  |                  |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)           | 375.1<br>(50)     | 283.9<br>(65)    | 342.1<br>(68)   | 408.3<br>(56)    | 272.4<br>(29)    |
| AUC <sub>0-11hr</sub><br>(ng・hr/mL)   | 7107<br>(48)      | 5422<br>(66)     | 6476<br>(73)    | 8108<br>(58)     | 4596<br>(63)     |
| t <sub>max</sub><br>(hr)              | 4.0<br>(0.98-4.0) | 4.0<br>(1.0-6.0) | 4.0<br>(1.7-11) | 3.0<br>(2.0-6.0) | 4.0<br>(2.0-6.1) |
| CL/F<br>(L/hr)                        | 70.39<br>(48)     | 73.79<br>(66)    | 77.21<br>(73)   | 49.26<br>(58)    | 54.36<br>(63)    |
| 蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ                |                   |                  |                 |                  |                  |
| C <sub>max,u</sub><br>(ng/mL)         | 13.59<br>(41)     | 8.703<br>(74)    | 14.77<br>(93)   | 16.96<br>(56)    | 9.608<br>(34)    |
| AUC <sub>0-11hr,u</sub><br>(ng・hr/mL) | 257.7<br>(38)     | 166.1<br>(73)    | 279.4<br>(95)   | 337.0<br>(59)    | 161.9<br>(48)    |
| CL/F <sub>u</sub><br>(L/hr)           | 1940<br>(38)      | 2407<br>(73)     | 1791<br>(95)    | 1188<br>(59)     | 1542<br>(47)     |

A1群 (n=8) : 肝機能正常 (クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与)  
A2群 (n=9) : 肝機能正常 (クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与<sup>18)</sup>)  
B群 (n=10) : 軽度の肝機能障害 (クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与)  
C群 (n=8) : 中等度の肝機能障害 (クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与<sup>18)</sup>)  
D群 (n=6) : 重度の肝機能障害 (クリゾチニブ250mgを1日1回反復経口投与<sup>18)</sup>)  
a) t<sub>max</sub>は中央値 (範囲) で示し、それ以外は幾何平均値 (幾何変動係数) で示す。

注 : 本剤の承認用法用量は250mg1日2回経口投与である。

## 17. 臨床成績

### 17. 1 有効性及び安全性に関する試験

#### <ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

##### 17. 1. 1 国際共同第Ⅲ相試験 (A8081014試験)

前治療歴のないALK融合遺伝子陽性<sup>注1)</sup>の非扁平非小細胞肺癌患者343例 (うち日本人患者32例) に、本剤又は化学療法剤 (シスプラチン、ペメトレキセド併用又はカルボプラチン、ペメトレキセド併用) を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した (独立判定委員会による評価)。

注 : ALK融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表1. 無増悪生存期間

| 評価項目                             | クリゾチニブ群<br>(n=172) | 化学療法群<br>(n=171) | ハザード比                  | p値                     |
|----------------------------------|--------------------|------------------|------------------------|------------------------|
| 無増悪生存期間<br>の中央値 (月)<br>(95%信頼区間) | 10.9<br>(8.3-13.9) | 7.0<br>(6.8-8.2) | 0.454<br>(0.346-0.596) | <0.0001 <sup>注2)</sup> |

注 : 層別ログランク検定

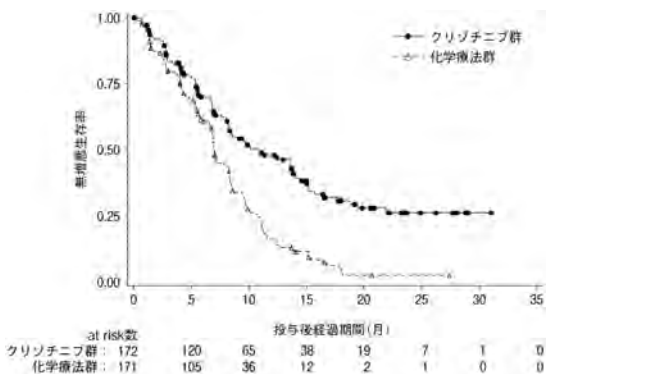


図1. 主要評価項目 (無増悪生存期間) のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された171例に認められた主な有害事象は、視覚障害122例 (71%)、下痢105例 (61%)、浮腫83例 (49%)、嘔吐78例 (46%)、便秘74例 (43%) 等であった<sup>19)</sup>。

##### 17. 1. 2 国際共同第Ⅲ相試験 (A8081007試験)

1レジメンの化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性<sup>注1)</sup>の非小細胞肺癌患者347例 (うち日本人患者69例) に、本剤又は化学療法剤 (ペメトレキセド又はドセタキセル) を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した (独立判定委員会による評価)。

注 : ALK融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表2. 無増悪生存期間

| 評価項目                             | クリゾチニブ群<br>(n=173) | 化学療法群<br>(n=174) | ハザード比               | p値                     |
|----------------------------------|--------------------|------------------|---------------------|------------------------|
| 無増悪生存期間<br>の中央値 (月)<br>(95%信頼区間) | 7.7<br>(6.0-8.8)   | 3.0<br>(2.6-4.3) | 0.49<br>(0.37-0.64) | <0.0001 <sup>注2)</sup> |

注 : 層別ログランク検定

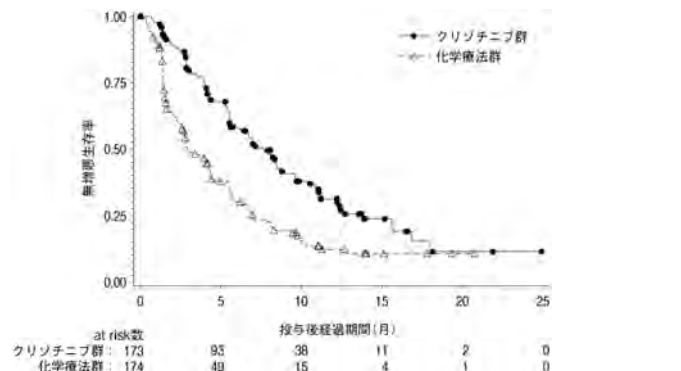


図2. 主要評価項目 (無増悪生存期間) のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された172例に認められた主な有害事象は、視覚障害103例 (60%)、下痢103例 (60%)、悪心94例 (55%)、嘔吐80例 (47%)、便秘73例 (42%) 等であった<sup>20,21)</sup>。

##### 17. 1. 3 国際共同第Ⅱ相試験 (A8081005試験)

日本が参加した本試験において、1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性<sup>注1)</sup>の進行非小細胞肺癌患者136例<sup>注2)</sup> (うち日本人患者6例) に本剤を1回250mg、1日2回連日投与した結果、治験医師判定による奏効率 (RECIST) は51% (95%信頼区間 : 42%、60%) であった (2011年2月時点までの中間集計)。

注1 : ALK融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

注2 : 3例は有効性評価対象集団から除外された。

本剤が投与された136例 (日本人6例を含む) 中131例 (96.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心78例 (57.4%)、嘔吐59例 (43.4%)、下痢58例 (42.6%)、視力障害58例 (42.6%)、便秘37例 (27.2%) 等であった (2011年2月時点までの中間集計) <sup>22)</sup>。

##### 17. 1. 4 海外第Ⅰ相試験 (A8081001試験)

用量漸増コホートで決定された本剤の推奨用量における有効性及び安全性を検討する目的で試験開始後に追加された推奨用量コホートにおいて、ALK融合遺伝子陽性<sup>注1)</sup>の進行非小細胞肺癌患者119例<sup>注2)</sup> (うち日本人患者15例) に、本剤を1回250mg、1日2回連日投与した。その結果、治験医師判定による奏効率 (RECIST) は61% (95%信頼区間 : 52%、70%) であった (2010年9月時点までの中間集計)。

注1 : ALK融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析法を用いて検査された。

注2 : 3例は有効性評価対象集団から除外された。

本剤が投与された119例 (日本人15例を含む) 中114例 (95.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心58例 (48.7%)、視力障害57例 (47.9%)、下痢51例 (42.9%)、嘔吐42例 (35.3%)、便秘32例 (26.9%) 等であった (2010年9月時点までの中間集計) <sup>23)</sup>。

#### <ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

##### 17. 1. 5 国際共同第Ⅱ相試験 (0012-01試験)

ROS1融合遺伝子陽性<sup>注1)</sup>の進行非小細胞肺癌患者127例 (うち日本人患者26例) に本剤を投与した結果、主要評価項目である独立判定委員会による奏効率 (RECIST) は69% (95%信頼区間 : 61%、77%) であった (2015年7月時点までの集計)。

注：ROS1融合遺伝子は、コンパニオン診断薬として製造販売承認されているOncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キットを用いて検査された。

本剤が投与された127例（日本人26例を含む）中121例（95.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、トランスアミナーゼ増加67例（52.8%）、視覚障害59例（46.5%）、悪心52例（40.9%）、下痢47例（37.0%）、嘔吐41例（32.3%）等であった（2015年7月時点までの集計）<sup>24)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

クリゾチニブはALK、肝細胞増殖因子受容体（c-Met/HGFR）、ROS1及びRecepteur d' Origine Nantais (RON) に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは、ALK及びROS1の発がん性変異体であるALK融合蛋白質及びROS1融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている<sup>25,26)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍効果

クリゾチニブは、ALK遺伝子座の転座/逆位により、ALK融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122及びNCI-H2228細胞株、並びにROS1遺伝子座の転座により、ROS1融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来HCC78細胞株の増殖を抑制した。また、NCI-H3122細胞株を移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した<sup>25,26)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クリゾチニブ (Crizotinib)

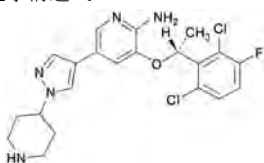
化学名：3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O

分子量：450.34

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



分配係数 (log D) : 1.65 (pH7.4、1-オクタノール/水)

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈ザーコリカプセル200mg〉

10カプセル [10カプセル (PTP) ×1]

〈ザーコリカプセル250mg〉

10カプセル [10カプセル (PTP) ×1]

## 23. 主要文献

- 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.6） [L20110830222]
- 社内資料：チトクロームP450に対する阻害作用（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.7） [L20110830213]
- 社内資料：排出トランスポーターに対する阻害作用（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.7） [L20120308001]
- 社内資料：有機イオントランスポーターを介した薬物相互作用の*in vitro*評価 [L20131212153]
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2） [L20120308002]
- 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 [L20180316001]
- 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2） [L20110830245]
- 社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.3） [L20120308003]

- 社内資料：遺伝毒性試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.4）

[L20120308004]

- 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与）（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）

[L20110830242]

- 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（単回投与・反復投与）（2012年3月30日承認、CTD5.3.5.2）

[L20110830227]

- 社内資料：バイオアベイラビリティ（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2）

[L20110830239]

- 社内資料：食事の影響（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2）

[L20110830241]

- 社内資料：分布に関与する非臨床パラメータ（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.4）

[L20110830210]

- 社内資料：代謝酵素（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.5）

[L20110830211]

- 社内資料：代謝・排泄経路（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）

[L20110830243]

- 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態

[L20131212154]

- 社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態

[L20170803004]

- Solomon BJ, et al. : N Engl J Med. 2014 ; 371 (23) : 2167-2177

- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）

[L20131212155]

- Shaw AT, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 368 (25) : 2385-2394

- 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）（2012年3月30日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.6）

[L20110830248]

- 社内資料：海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）（2012年3月30日承認、CTD2.7.3.2、2.7.4.2）

[L20110830247]

- 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（0012-01試験）（2017年5月18日承認、CTD2.7.6.1）

[L20170301214]

- 社内資料：非臨床薬理試験（*in vivo*）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2）

[L20110830203]

- 社内資料：非臨床薬理試験（*in vitro*）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2）

[L20120308005]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

\*\*2023年6月改訂(第9版)

\*2022年8月改訂

貯法：室温保存

\*有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

エヌトレクチニブカプセル

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ロズリートレク<sup>®</sup>カプセル100mg

ロズリートレク<sup>®</sup>カプセル200mg

ROZLYTREK<sup>®</sup> Capsules

|      |               |               |
|------|---------------|---------------|
|      | 100mg         | 200mg         |
| 承認番号 | 30100AMX00015 | 30100AMX00016 |
| 販売開始 | 2019年9月       | 2019年9月       |



Roche ロシュグループ

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

## 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<br>100mg  | ロズリートレクカプセル<br>200mg  |
|------|---|---|
| 有効成分 | 1カプセル中<br>エヌトレクチニブ100mg   | 1カプセル中<br>エヌトレクチニブ200mg   |
| 添加剤  | 内容物：無水乳糖、酒石酸、クロスボビドン、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<br>カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 | 内容物：無水乳糖、酒石酸、クロスボビドン、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<br>カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色5号酸化鉄 |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名   | ロズリートレクカプセル<br>100mg | ロズリートレクカプセル<br>200mg |
|-------|----------------------|----------------------|
| 剤形    | 硬カプセル                | 硬カプセル                |
| 色調    | うすい黄色                | 明るい黄赤色               |
| 外形    |                      |                      |
| 号数    | 2号                   | 0号                   |
| 質量    | 286mg                | 546mg                |
| 識別コード | ENT100               | ENT200               |

## 4. 効能又は効果

○*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

○*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

5.1 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

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

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

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

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*ROS1*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

## 6. 用法及び用量

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエ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      |

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

・成人患者の場合 減量・中止する場合の投与量

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

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

| 体表面積 (m <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。 |

| 体表面積 (m <sup>2</sup> ) | 減量レベル | 投与量                               |
|------------------------|-------|-----------------------------------|
| 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間隔延長を除く) | 全Grade              | Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。  |   |
| QT間隔延長           | Grade2の場合           | Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。   |   |
|                  | Grade3の場合           | Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。  | Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。<br>・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。<br>・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。<br>・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。<br>・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。  |   |

| 副作用         | Grade <sup>注)</sup> | 処置  |         |
|-------------|---------------------|---|---------|
|             |                     | 成人患者の場合   | 小児患者の場合 |
| 間質性肺疾患      | Grade1又は2の場合        | ・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。<br>・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

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

### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者には、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。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、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。[15.2.2参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた試験において、外表及び骨格異常等が報告されている。[9.4.1参照]

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

#### 〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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

#### 〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

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

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|---|--|--|
| CYP3A阻害剤<br>イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム等<br>グレープフルーツジュース<br>[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ため、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。<br>やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | CYP3A阻害剤との併用により、エヌトレクチニブの代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。 |
| CYP3A誘導剤<br>リファンピシン、フェニトイン、モダフィニル等<br>[16.4、16.7.2参照]                     | 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、エヌトレクチニブの代謝が亢進し、血漿中濃度が低下する可能性がある。  |



| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|--|--|--|
| CYP3Aの基質となる薬剤<br>ミダゾラム、シンバスタチン、リバーロキサバン等<br>[16.7.3参照] | 副作用の発現頻度及び重症度が增加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 |

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 心臓障害 (3.0%)

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

#### 11.1.2 QT間隔延長 (1.2%)

#### 11.1.3 認知障害、運動失調 (27.4%)

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

#### 11.1.4 間質性肺疾患 (1.2%)

### 11.2 その他の副作用

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

|     | 15%以上                           | 5%以上～15%未満 | 5%未満                 | 頻度不明 |
|-----|---------------------------------|------------|----------------------|------|
| その他 | 疲労(27.4%)、浮腫(26.2%)、体重増加(25.0%) |            | 腫脹、発熱、倦怠感、脱水、体重減少、疼痛 |      |

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

## \*\* 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

### 15. その他の注意

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延(体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長等)が報告されている<sup>1)</sup>。

15.2.2 ラットを用いた小核試験において臨床曝露量の約3.7倍に相当する用量で陰性であったが、*in vitro*染色体異常試験において臨床曝露量の約8.6倍に相当する濃度で異数性誘発が報告されている<sup>2)</sup>。[9.4.2参照]

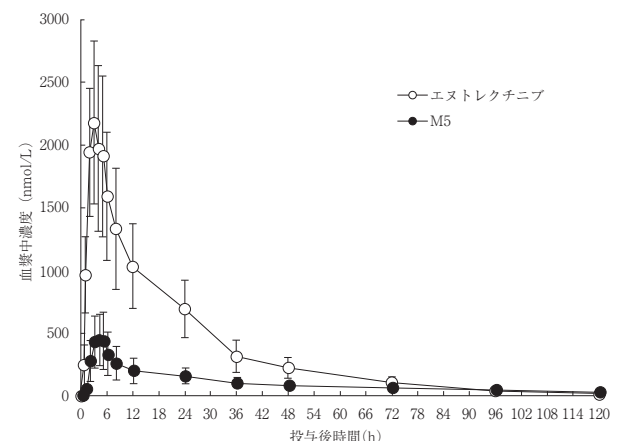
### 16. 薬物動態

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

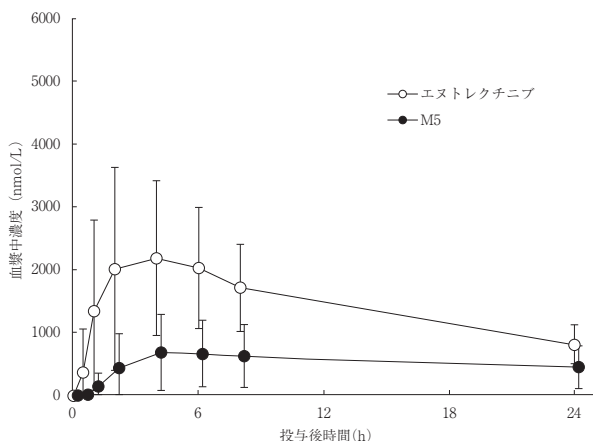
注1) T<sub>max</sub>は中央値(範囲)で示し、その他のパラメータは幾何平均値(%幾何変動係数)で示した。

### 16.1.2 反復投与

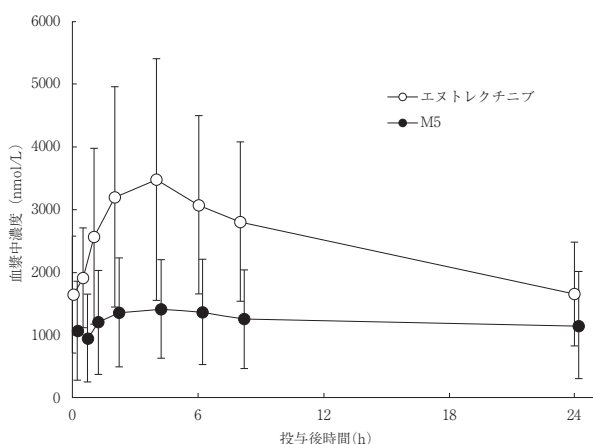
*NTRK1/2/3*、*ROSI*又は*ALK*融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第I相試験 (STARTRK-1)において、癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエストレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>4)</sup> (外国人データ)。投与1日目及び14日目の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ から算出したエストレクチニブの蓄積率の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ1.35 (47.0%) 及び1.55 (49.1%)、M5の蓄積率はそれぞれ2.08 (81.7%) 及び2.84 (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ス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ス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>

|        |                    | $T_{max}$<br>(h)       | $C_{max}$<br>(nmol/L) | $AUC_{0-24}$<br>(nmol/L·h)     |
|--------|--------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 投与1日目  | エストレクチニブ<br>(n=18) | 4.00<br>(2.00 - 8.00)  | 2250<br>(57.5)        | 31800 <sup>注2)</sup><br>(47.7) |
|        | M5<br>(n=18)       | 4.00<br>(2.00 - 24.0)  | 622<br>(79.2)         | 10200 <sup>注2)</sup><br>(81.5) |
| 投与14日目 | エストレクチニブ<br>(n=12) | 4.00<br>(2.00 - 6.00)  | 3130<br>(80.3)        | 48000 <sup>注3)</sup><br>(76.5) |
|        | M5<br>(n=12)       | 4.00<br>(0.580 - 24.0) | 1250<br>(89.6)        | 24000 <sup>注3)</sup><br>(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ストレクチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ 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

エス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-エストレクチニブ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

エストレクチニブは、肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、エス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-エストレクチニブ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ス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-エストレクチニブ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ス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 (STARTRK-2試験、海外第I相試験 (STARTRK-1試験) 及び海外第I/I b 相試験 (STARTRK-NG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 (エストレクチニブ及び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AUC (エストレクチニブ及びM5の和) 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0.51~1.50m<sup>2</sup>の範囲では0.85~1.28であった<sup>10)</sup>。

#### 16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者に、本剤100mg<sup>注4)</sup>を単回経口投与したときの薬物動態を健康成人と比較した。健康成人 (8例) に対する軽度 (Child-Pugh分類A) 肝機能障害患者 (7例) におけるエストレクチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ1.25 [0.904, 1.74] 及び1.57 [1.03, 2.41] であった。中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害患者 (12例) における $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ0.905 [0.678, 1.21] 及び1.54 [1.06, 2.24] であった。また、重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害患者 (11例) における $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ0.778 [0.580, 1.04] 及び1.80 [1.22, 2.66] であった<sup>11)</sup> (外国人データ)。[9.3参照]注4) 本剤の承認された用法及び用量 (成人) は、エストレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性9例に、本剤100mg<sup>注5)</sup>をCYP3A阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与したとき、エストレクチニブの $C_{max}$ 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>12)</sup> (外国人データ)。[10.2参照]注5) 本剤の承認された用法及び用量 (成人) は、エス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、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(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>12)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

### 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<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>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>13)</sup>(外国人データ)。<sup>[10.2参照]</sup>

### 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ン0.5mgと単回併用投与したとき、ジゴキシンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>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>14)</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、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(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>15)</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>16)</sup>(*in vitro*)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

#### 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(STARTRK-2試験)

18歳以上のNTRK、ROS1又はALK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者51例(うち日本人1例)に本剤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>17)</sup>。

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(%)<br>(95%信頼区間)   |
|----------|-----------|-----------------------|
| 肉腫       | 6/13      | 46.2<br>(19.22-74.87) |
| 非小細胞肺癌   | 6/9       | 66.7<br>(29.93-92.51) |
| 乳癌       | 5/6       | 83.3<br>(35.88-99.58) |
| 乳腺相類似分泌癌 | 5/6       | 83.3<br>(35.88-99.58) |
| 甲状腺癌     | 1/5       | 20.0<br>(0.51-71.64)  |
| 結腸・直腸癌   | 1/3       | 33.3<br>(0.84-90.57)  |
| 神経内分泌腫瘍  | 1/3       | 33.3<br>(0.84-90.57)  |
| 膀胱癌      | 2/3       | 66.7<br>(9.43-99.16)  |
| 婦人科癌     | 1/2       | 50.0<br>(1.26-98.74)  |
| 胆管細胞癌    | 1/1       | 100.0<br>(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。

また、同試験において、ROS1阻害剤による前治療歴のないROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者33例に本剤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75.8%(95%信頼区間:57.7~88.9%)であった<sup>18)</sup>。副作用発現頻度は92.4%(97/105例)であった。主な副作用は味覚異常39.0%(41/105例)、便秘36.2%(38/105例)、浮動性めまい32.4%(34/105例)、下痢27.6%(29/105例)、体重増加26.7%(28/105例)、疲労21.0%(22/105例)であった。

### 〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

#### 17.1.2 海外第Ⅰ/Ib相試験(STARTRK-NG試験)

22歳未満のNTRK、ROS1又はALK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/Ib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>17)</sup>。

| 年齢 | 癌腫        | 用量 <sup>注1)</sup><br>(mg/m <sup>2</sup> ) | 最良総合効果 <sup>注2)</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1) 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。本剤の承認された用法及び用量(小児)は、エヌトレクチニブとして1日1回300mg/m<sup>2</sup>であり、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2) 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)、ROS1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融合タンパク、ROS1融合タンパク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>19)-21)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍作用

エヌトレクチニブは、*in vitro*において、TRK融合タンパク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、ROS1融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-28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<sup>22)</sup>。また、エヌトレクチニブは、*in vivo*において、TRK融合タンパクを発現する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、ROS1融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来CTG-0848、LU-01-0414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>23)-26)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：エヌトレクチニブ (Entrectinib) (JAN)

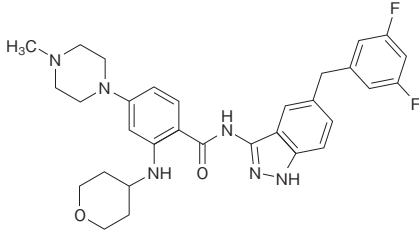
化学名：*N*-[5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl]-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

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～帯赤白色又は微橙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、アセトニトリルに溶けにくく、メタノール及び水に極めて溶けにくい。

構造式：



融点：203～206℃

## \*\*20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいので、アルミピロー包装開封後又はバラ包装開栓後は湿気を避けて保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## \*\*22. 包装

〈ロズリートレクカプセル100mg〉

30カプセル (バラ、乾燥剤入り)

42カプセル (PTP6カプセル×7、乾燥剤入り)

〈ロズリートレクカプセル200mg〉

21カプセル (PTP3カプセル×7、乾燥剤入り)

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) (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.7.3)
- 2) 遺伝毒性試験 (2019年6月18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) STARTRK-1試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.1.1)
- 5) RXDX-101-15試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.1.2.2.5)
- 6) *In vitro* 蛋白結合 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 7) RXDX-101-05試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3)
- 8) 代謝 (動物種間の比較) (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.5)
- 9) キナーゼ阻害活性 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 10) 社内資料：小児の用法用量
- 11) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 12) RXDX-101-12試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2)
- 13) RXDX-101-14試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.4)
- 14) RXDX-101-13試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.3)
- 15) RXDX-101-09試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
- 16) トランスポーターを介した *in vitro* 輸送 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.7.5)
- 17) *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん (2019年6月18日承認、CTD 2.7.3.1.2.7.3.2.2.7.3.3)
- 18) *ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌 (2020年2月21日承認、CTD 2.7.3.8)
- 19) Ardini E, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15:628-39.
- 20) Menichincheri M, et al. J Med Chem. 2016;59:3392-408.

21) Smith KM, et al. Mol Cancer Ther. 2018;17:455-63.

22) *In vitro*でのヒト腫瘍細胞株における細胞増殖抑制活性 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.2.1)

23) TRK融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.1)

24) ROS1融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.2)

25) Cook PJ, et al. Nat Commun. 2017;8:15987.

26) 頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍効果 (2019年6月18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/>

## 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

® F. Hoffmann-L Roche社 (スイス) 登録商標

貯法： 室温保存

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

有効期間： 36 箇月

レポトレクチニブカプセル

|      |  |
|------|--|
| 承認番号 |  |
| 販売開始 |  |

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意— 医師等の処方箋により使用すること

オータイロカプセル 40mg

Augtyro capsules 40mg

**1. 警告**

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など、十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準じる管理の下で、間質性肺疾患等の重大な副作用発現に関する観察を十分にを行うこと。[7.3、8.2、9.1.1、11.1.2 参照]

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**3. 組成・性状****3.1 組成**

|      |  |
|------|--|
| 販売名  | オータイロカプセル 40mg   |
| 有効成分 | 1カプセル中<br>レポトレクチニブ 40mg  |
| 添加剤  | 結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸<br>また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン |

**3.2 製剤の性状**

|       |   |
|-------|---|
| 販売名   | オータイロカプセル 40mg  |
| 含量    | 40mg  |
| 色     | ボディ：白色<br>キャップ：白色   |
| 剤形    | 硬カプセル剤  |
| 外形    |  |
| 大きさ   | 0号カプセル  |
| 質量    | 約448mg  |
| 識別コード | REP 40  |

**4. 効能又は効果**

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**5. 効能又は効果に関連する注意**

- 5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ROS1 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.2 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはレポトレクチニブとして1回160mgを1日1回14日間経口投与する。その後、1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 投与開始後14日間において忍容性が認められない場合には、1日2回投与に増量しないこと。
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

## 減量する場合の投与量

| 減量レベル | 投与量       |           |
|-------|-----------|-----------|
| 通常投与量 | 160mg1日1回 | 160mg1日2回 |
| 1段階減量 | 120mg1日1回 | 120mg1日2回 |
| 2段階減量 | 80mg1日1回  | 80mg1日2回  |

## 休薬・減量・中止の基準

| 副作用                        | Grade <sup>注)</sup>              | 処置   |
|----------------------------|----------------------------------|--|
| 中枢神経系障害<br>[8.1、11.1.1 参照] | Grade2の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚          | 1段階減量、又はGrade1以下若しくはベースラインに回復するまでの休薬を検討する。休薬した場合、回復後、同一用量で再開できる。 |
|                            | 忍容不能なGrade2（浮動性めまい、運動失調及び錯感覚を除く） | Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に1段階減量して再開できる。                     |
|                            | Grade3                           | 投与を中止する。   |
|                            | Grade4                           | 投与を中止する。   |

| 副作用  | Grade <sup>注)</sup> | 処置   |
|--|---------------------|--|
| 間質性肺疾患<br>[1. 2、8. 2、<br>9. 1. 1、11. 1. 2<br>参照] | すべての Grade          | 投与を中止する。   |
| 上記以外の副作用   | Grade3              | Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に1段階減量して再開できる。                              |
|  | Grade4              | 投与を中止する、又は Grade1 以下若しくはベースラインに回復するまで休薬し、回復後に1段階減量して再開できる。再発した場合は、投与を中止する。 |

注) Grade は NCI-CTCAE ver. 4. 03 に準じる。

## 8. 重要な基本的注意

8. 1 めまい、運動失調、認知障害等の中枢神経系の副作用が認められた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう患者を指導すること。 [7. 3、11. 1. 1 参照]
8. 2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 [1. 2、7. 3、9. 1. 1、11. 1. 2 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9. 1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 1. 1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [1. 2、7. 3、8. 2、11. 1. 2 参照]

### 9. 3 肝機能障害患者

#### 9. 3. 1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上（総ビリルビン値が基準値上限の 1. 5 倍超）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。 [9. 5、10. 2、15. 2. 1 参照]

### 9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。動物実験（ラット）で、臨床曝露量（160mg/日 2 回）の約 3 倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められている<sup>1), 2)</sup>。 [9. 4 参照]

### 9. 6 授乳婦

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

## 9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、また P 糖蛋白（P-gp）の基質である。また、CYP3A に対して誘導作用を示す。

### 10. 2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子                                      |
|--|--|--|
| 強い又は中程度の CYP3A 阻害剤<br>イトラコナゾール、ベラパミル、クラリスロマイシン等<br>[16. 7. 1 参照]   | 本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| P-gp 阻害剤<br>アミオダロン、イトラコナゾール、ベラパミル等<br>[16. 7. 1 参照]  | 本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。  |
| 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤<br>リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等<br>[16. 7. 2 参照]   | 本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。                           | これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 |
| CYP3A の基質となる薬剤<br>ミダゾラム、経口避妊薬（デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール等）、シンバスタチン等<br>[9. 4、16. 7. 3 参照] | これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。   | 本剤が CYP3A 誘導作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。 |

## 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 中枢神経系障害

めまい（60. 6%）、運動失調（26. 0%）、認知障害（19. 6%）等の中枢神経系障害があらわれることがある。 [7. 3、8. 1 参照]

#### 11. 1. 2 間質性肺疾患（2. 6%）

[1. 2、7. 3、8. 2、9. 1. 1 参照]

11.2 その他の副作用

|      | 15%以上  | 5～15%未満            | 5%未満   | 頻度不明  |
|------|--|--------------------|--|---|
| 神経系  | 味覚不全（味覚障害、味覚消失、感覚障害、異痛症、味覚減退、感覚消失）（52.9%）、錯感覚（知覚過敏、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）（36.9%）、末梢性ニューロパチー（神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー） | 頭痛                 |  |   |
| 消化器  | 便秘（26.3%）  | 悪心、下痢、嘔吐、口の感覚鈍麻    |  |   |
| 全身   |  | 疲労                 | 発熱   |   |
| 筋骨格系 | 筋力低下   | 筋肉痛、関節痛、四肢痛        |  | 骨折  |
| 精神   |  | 傾眠                 | 睡眠障害、不眠症、過眠症、異常な夢  | ナルコレプシー   |
| 眼    |  |                    | 霧視、眼窩周囲浮腫、羞明、視力障害、眼瞼痙攣、色覚異常、複視、眼球浮腫、眼痛、眼部腫脹、眼瞼そう痒症、眼窩浮腫、視野欠損 | ドライアイ、眼精疲労、夜盲、結膜炎、白内障、視力低下、硝子体浮遊物、眼血腫、眼瞼障害、眼瞼損傷、緑内障、眼帯状疱疹 |
| 呼吸器  |  | 呼吸困難               | 咳嗽   | 睡眠時無呼吸症候群、いびき、閉塞性睡眠時無呼吸症候群                                |
| その他  | 貧血（25.3%）、ALT増加、AST増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加   | 体重増加、好中球数減少、白血球数減少 | $\gamma$ -GTP増加、血中ALP増加、心嚢液貯留、転倒、光線過敏性反応                     |   |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒトリンパ芽球由来TK6細胞を用いたin vitro試験において異数性誘発作用が認められた<sup>3)</sup>。また、in vivo試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた<sup>4)</sup>。[9.4参照]

15.2.2 幼若ラットにおいて、中枢神経系への影響（運動失調、活動性低下）が成熟ラット（30mg/kg/日）よりも低用量である10mg/kg/日以上で認められた。また、幼若ラットでは、3mg/kg/日群（成人の臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）で、骨への影響（大腿骨長低値）が認められた<sup>2),5)</sup>。

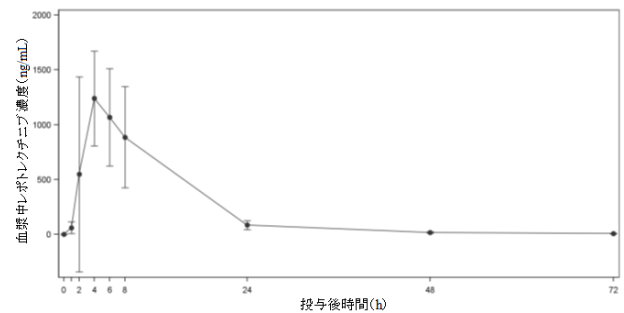
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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



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

| 薬物動態パラメータ                     | レポトレクチニブ 160mg 単回投与 (n=6) |
|-------------------------------|---------------------------|
| C <sub>max</sub> (ng/mL)      | 1350 (46.4)               |
| T <sub>max</sub> (h)          | 3.81 (1.95, 5.62)         |
| AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL) | 11800 (44.4)              |

T<sub>max</sub>は中央値（最小値、最大値）で示し、それ以外は幾何平均値（変動係数%）で示した。

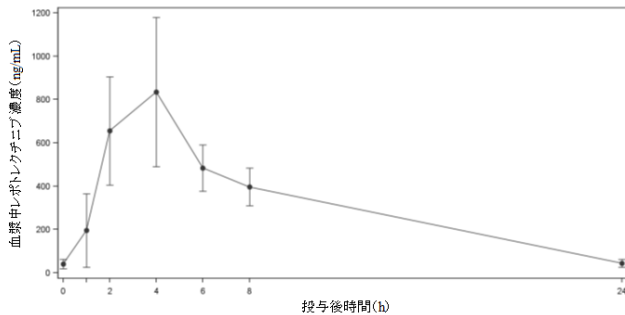
固形癌患者に本剤40mgから240mg<sup>註)</sup>を単回経口投与したときのレポトレクチニブのC<sub>max</sub>及びAUCは、この用量範囲においておおむね用量に比例して増加した<sup>2)</sup>（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

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

ブは CYP3A4 の誘導によると考えられる曝露量の減少を示した<sup>6)</sup>。

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



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

| 薬物動態パラメータ         | レポトレクチニブ 160mg<br>1 日 1 回投与 14 日目 (n=6) |
|-------------------|---|
| Cmax (ng/mL)      | 816 (40.3)                              |
| Tmax (h)          | 3.73 (2.00, 3.82)                       |
| AUClast (ng·h/mL) | 5810 (27.1)                             |

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

固形癌患者に本剤 160mg を 1 日 1 回反復経口投与した際に、レポトレクチニブは投与開始後 14 日以内に定常状態に達した<sup>2)</sup>（外国人データ）。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性（7 例）に本剤 160mg を空腹時に単回経口投与後の AUCinf に基づくレポトレクチニブの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値（変動係数%）は 45.7%（19.6%）であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。

### 16.2.2 食事の影響

健康成人男性（14 例）に本剤 160mg を食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時と比較してレポトレクチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値比はそれぞれ 2.49 及び 1.56 であった<sup>8)</sup>（外国人データ）。

## 16.3 分布

### 16.3.1 分布容積

健康成人男性（7 例）に<sup>14</sup>Cレポトレクチニブ 100 μg を単回静脈内投与<sup>3)</sup>後の定常状態における分布容積（Vss）の平均値（変動係数%）は 264L（22%）であった<sup>7)</sup>（外国人データ）。

### 16.3.2 蛋白結合率

レポトレクチニブの in vitro における血漿蛋白結合率は 95.4%であった<sup>9)</sup>。

### 16.3.3 血液／血漿中濃度比

レポトレクチニブの in vitro における血漿中濃度に対する血液中濃度の比は 0.55 であった<sup>10)</sup>。

## 16.4 代謝

レポトレクチニブは主に CYP3A4 により代謝され酸化代謝物を生成し、その後、グルクロン酸抱合を受ける<sup>11)</sup>。健康成人男性（7 例）に<sup>14</sup>Cレポトレクチニブ 160mg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の AUC に対する未変化体の割合は 84.3%であった<sup>12)</sup>。

## 16.5 排泄

健康成人男性（7 例）に<sup>14</sup>Cレポトレクチニブ 160mg を単回経口投与したとき、放射能の 4.84%（未変化体として 0.56%）が尿中に、88.8%（未変化体として 50.6%）が糞中から回収された<sup>12)</sup>（外国人データ）。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性（16 例）に、CYP3A 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回反復投与し、本剤 80mg<sup>注)</sup>を単回併用投与したとき、レポトレクチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値比（併用投与時/単独投与時）[90%信頼区間 (CI)] は、それぞれ 2.67 [2.32, 3.09] 及び 6.89 [6.26, 7.59] であった<sup>13)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

### 16.7.2 リファンピシン

健康成人男性（14 例）に、CYP3A 及び P-gp 誘導剤であるリファンピシン 600mg を 1 日 1 回反復投与し、本剤 160mg を単回併用投与したとき、レポトレクチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値比（併用投与時/単独投与時）[90%CI] は、それぞれ 0.209 [0.180, 0.244] 及び 0.084 [0.073, 0.097] であった<sup>13)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

### 16.7.3 ミダゾラム

固形癌患者（6 例）に、本剤 160mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与後、本剤 160mg を 1 日 2 回反復投与し、CYP3A の基質であるミダゾラム 5mg を単回併用投与したとき、ミダゾラムの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値比（併用投与時/単独投与時）[90%CI] は、それぞれ 0.521 [0.383, 0.711] 及び 0.310 [0.205, 0.467] であった<sup>14)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

### 16.7.4 その他

レポトレクチニブは CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導し、CYP2C8、CYP2C9、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、消化管内で CYP3A を阻害する可能性が示唆された。また、レポトレクチニブは BCRP 及び MATE2-K の基質である (in vitro)<sup>15)</sup>。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、レポトレクチニブとして 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与後、1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第 I/II 相試験 (TRIDENT-1 試験)

ROS1、NTRK 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 II 相パートにおいて、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 312 例に本剤 1 回 160mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した後、1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与した<sup>16)</sup>。

主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく盲検下独立評価判定による奏効率 [95%CI] は、それぞれ (1) ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴のない患者（目標症例数：55 例）で 77.8% [65.5, 87.3]（49/63 例）、(2) 1 レジメンの ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者（目標症例数：60 例）で 37.7% [24.8, 52.1]（20/53 例）、(3) 1 レジメンの ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤及び 1 レジメンの白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者（目標症例数：60 例、日本人患者 2 例を含む）で 43.5% [23.2, 65.5]（10/23 例）及び (4) 2 レジメンの ROS1 チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴がある患者（目標症例数：40 例、日本人患者 1 例を含む）で 29.4% [10.3, 56.0]



(5/17例)であった(2022年12月19日データカットオフ)。

副作用発現頻度は、95.8%(299/312例)であった。主な副作用は、浮動性めまい57.7%(180/312例)、味覚不全48.7%(152/312例)、錯感覚30.4%(95/312例)、便秘26.3%(82/312例)、貧血25.3%(79/312例)、運動失調20.2%(63/312例)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

レポトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)、ROS1、ALK等に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。レポトレクチニブは、ROS1融合タンパク等のチロシンキナーゼ活性を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 18.2 抗腫瘍作用

レポトレクチニブは、*in vitro*において、CD74-ROS1融合タンパクを発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株の増殖を抑制した<sup>17)</sup>。また、レポトレクチニブは、*in vivo*において、CD74-ROS1 融合タンパクを発現させた Ba/F3 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全-ベージュマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>18)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

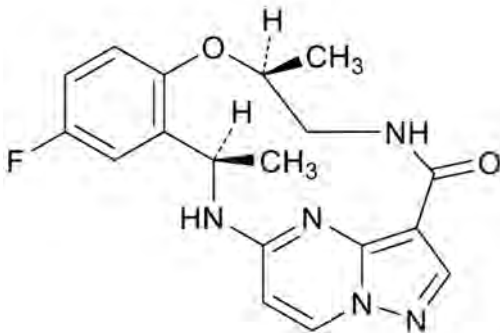
一般名：レポトレクチニブ (Repotrectinib)

化学名：(3*R*,6*S*)-4<sup>5</sup>-Fluoro-3,6-dimethyl-5-oxa-2,8-diaza-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-4(1,2)-benzenacyclonaphan-9-one

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

分子量：355.37

構造式：.



性状：白色～類白色の粉末で塊を含むことがある。

## 21. 承認条件

### 22. 包装

30 カプセル [10 カプセル (PTP) × 3]

### 23. 主要文献

- 社内資料：ラット胚・胎児発生用量設定試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.6.2.1)
- 社内資料：第 Ia 相用量漸増試験 (改変空腹条件下投与) (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 社内資料：TK6 細胞を用いた *in vitro* 小核試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.4.1.2)
- 社内資料：ラット *in vivo* 小核試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.4.2.1)
- 社内資料：幼若ラット反復投与毒性及び回復性試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.6.4.2)
- 社内資料：日本人患者における単回及び反復投与時の PK (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.6)

- 社内資料：TPX-0005-09 試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2.1.1)
- 社内資料：TPX-0005-11 試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2.2.2)
- 社内資料：血漿蛋白結合率 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4.2.1)
- 社内資料：血球移行性 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 社内資料：代謝 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：TPX-0005-09 試験パート B (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2)
- 社内資料：TPX-0005-10 試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.3)
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用に関するサブスタディ (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.5)
- 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.7)
- 社内資料：国際共同第 I/II 相試験 (TRIDENT-1 試験) 第 II 相パート (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.2)
- 社内資料：*In vitro* 薬効薬理試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 社内資料：*In vivo* 薬効薬理試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.3)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

(住所) 東京都千代田区大手町 1-2-1

(TEL) 0120-093-507

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

東京都千代田区大手町 1-2-1

## 1 効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）、及びその設定根拠

### 1.1 効能又は効果（案）

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

#### 1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）のうち、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした、第 2 相パートの各コホート（EXP-1、EXP-2、EXP-3 及び EXP-4）より得られた結果に基づき設定した。

第 2 相パートの EXP-1（ROS1-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）の有効性解析対象集団 63 例における、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は、77.8%（95% CI：65.5、87.3）であった。また EXP-4（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）53 例の ORR（BICR 評価）は 37.7%（95% CI：24.8、52.1）であった。さらに、EXP-2（ROS1-TKI 既治療：1 種類の ROS1-TKI による前治療歴及び 1 種類の白金製剤ベースの化学療法による前治療歴あり）23 例、及び EXP-3（ROS1-TKI 既治療：2 種類の ROS1-TKI による前治療歴あり、化学療法歴なし）17 例における ORR（BICR 評価）は、それぞれ 43.5%（95% CI：23.2、65.5）及び 29.4%（95% CI：10.3、56.0）であった。

EXP-1、EXP-4、EXP-2 及び EXP-3 における DOR の中央値は、それぞれ未達（95% CI：25.6、NE）、14.75 カ月（95% CI：7.5、NE）、8.03 カ月（95% CI：4.5、NE）及び 7.36 カ月（95% CI：3.5、NE）であった。また EXP-1、EXP-4、EXP-2 及び EXP-3 における PFS の中央値は、それぞれ未達（95% CI：27.4、NE）、9.03 カ月（95% CI：6.8、19.6）、5.42 カ月（95% CI：3.5、10.5）及び 2.56 カ月（95% CI：1.3、6.0）であった。

その他の評価項目においても、ROS1-TKI による治療歴の有無を問わず、Repotrectinib の有効性が示された（M2.7.3、3.1.2 項、3.2.2 項、3.3.2 項及び 3.4.2 項）。

また日本人被験者でも一定の有効性が確認されている（M2.7.3、3.7.2 項）。

### 1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ROS1 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.2 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

## 1.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 について、本剤の作用機序を考慮すると、TRIDENT-1 試験の臨床試験成績から期待される効果を得るためには、ROS1 融合遺伝子陽性を適切な検査によって確認することが重要であることから、上記を設定した。

5.2 について、本剤の術前及び術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績が得られていないため設定した。

## 2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

### 2.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはレポトレクチニブとして1回 160mg を1日1回 14日間経口投与する。その後、1回 160mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 2.1.1 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の推奨用法及び用量（案）は、Repotrectinib の有効性及び安全性を検討した TRIDENT-1 試験、PPK 及び E-R 解析の結果より設定した。TRIDENT-1 試験の第1相パートで、Repotrectinib の DLT、MTD 及び RP2D を決定し（M2.7.3、4.1 項）、第2相パートで、RP2D を投与したときの有効性及び安全性を評価した。

第1相パートの被験者は、40～240 mg QD 又は 160～200 mg BID の用量範囲で Repotrectinib の投与を受けた。Repotrectinib はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。最も多くみられた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、浮動性めまいで 60.7%の被験者に認められたが、その大多数は Grade 1（83.3%）及び Grade 2（13.0%）であり、66.7%が投与開始後 14 日以内の発現であった。DLT は、160 mg BID コホートで 2 例（Grade 3 の呼吸困難及び低酸素症、Grade 3 の浮動性めまい）、240 mg QD コホートで 1 例（Grade 3 の浮動性めまい）、合計 3 例に認められた。Grade 3 の浮動性めまいはいずれも投与開始後 14 日以内の発現であり、TEAE の早期発現を抑えるため、用量調節コホート（160 mg QD を 7 日間投与した後、160 mg BID で投与）を設けたところ、本コホートに組み入れられた 8 例は DLT を発現しなかった。用量漸増パートにおいて、MTD は特定されなかった。

予備的な有効性解析の結果、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者において、40～240 mg QD 及び 160～200 mg BID の用量範囲全体で、抗腫瘍効果が認められた。ROS1-TKI 未治療及び ROS1-TKI 既治療の NSCLC 患者では、160 mg QD 以上のコホートで高い ORR が認められた。

また PK/PD の統合解析によるシミュレーションの結果、160 mg QD から 160 mg BID に漸増することで効果的な曝露が得られることが示され、さらに PK 解析及び E-R 解析の結果から、Repotrectinib の PK に対する食事の影響はわずかであり、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性が低いことが示唆されたことから、第2相パートでは、食事に関係なく Repotrectinib を投与することとした。

これらの結果を踏まえ、Repotrectinib の RP2D は以下のとおり決定された。

- 最初の 14 日間は 160 mg QD とし、特定の基準（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調若しくは錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない）を全て満たしていれば、160 mg BID に増量可能とした。

なお RP2D での忍容性を評価する日本人 Lead-in コホート 6 例でも DLT は認められなかった（M2.7.4、5.2 項）。

RP2D を投与した第 2 相パートでは、ROS1-TKI 未治療及び既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して高い ORR 及び持続的な抗腫瘍効果が示された（M2.7.3、3.1.2 項、3.2.2 項、3.3.2 項及び 3.4.2 項）。また Repotrectinib を投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、Repotrectinib は忍容可能な安全性プロファイルを示した（M2.7.4、2 項）。

日本人被験者においては、得られたデータに限りがあるものの一定の有効性が示され（M2.7.3、3.7.2 項）、安全性も全体集団と大きな違いはなかった（M2.7.4、5.2 項）。

PK シミュレーションでは、Repotrectinib 160 mg を QD 投与したときの定常状態の AUC が、CYP3A4 の自己誘導により初回投与時の約 1/2 に減少することが示された（M2.7.2、3.8 項）。CYP3A4 の自己誘導による曝露量の低下を補い、治療期間を通して Repotrectinib の効果的な曝露量を維持するため、160 mg の QD 投与 14 日後に BID 投与に増量する用法・用量が推奨される。また E-R 解析の結果から、用量の増加に伴い、より良好な有効性を示し、有害事象のリスクが増加することが予測された（M2.7.2、3.7 項）。有効性は 160 mg QD/BID でプラトーに達すると考えられた。160 mg QD/BID では、160 mg QD と比較して高い有効性を示し、有害事象の増加はわずかでリスクは管理可能であった。

以上より、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する Repotrectinib の用法・用量（案）として、Repotrectinib 160 mg QD で 14 日間投与後、160 mg BID で投与（患者の状態により適宜減量）することが推奨される。

## 2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には、1 日 2 回投与に増量しないこと。
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

### 減量する場合の投与量

| 減量レベル  | 投与量           |               |
|--------|---------------|---------------|
| 通常投与量  | 160mg 1 日 1 回 | 160mg 1 日 2 回 |
| 1 段階減量 | 120mg 1 日 1 回 | 120mg 1 日 2 回 |
| 2 段階減量 | 80mg 1 日 1 回  | 80mg 1 日 2 回  |

### 休薬・減量・中止の基準

| 副作用                              | Grade <sup>注)</sup>                | 処置   |
|----------------------------------|------------------------------------|--|
| 中枢神経系障害 [8.1、11.1.1 参照]          | Grade2 の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚           | 1 段階減量、又は Grade1 以下若しくはベースラインに回復するまでの休薬を検討する。休薬した場合、回復後、同一用量で再開できる。          |
|                                  | 忍容不能な Grade2 (浮動性めまい、運動失調及び錯感覚を除く) | Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。                              |
|                                  | Grade3                             |  |
|                                  | Grade4                             | 投与を中止する。   |
| 間質性肺疾患 [1.2、8.2、9.1.1、11.1.2 参照] | すべての Grade                         | 投与を中止する。   |
| 上記以外の副作用                         | Grade3                             | Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。                              |
|                                  | Grade4                             | 投与を中止する、又は Grade1 以下若しくはベースラインに回復するまで休薬し、回復後に 1 段階減量して再開できる。再発した場合は、投与を中止する。 |

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

### 2.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1 について、本剤の有効性及び安全性に関し、他の抗悪性腫瘍剤と併用とした臨床試験成績が得られていないため設定した。

7.2 について、投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には増量しない旨を注意喚起するため記載した。

7.3 について、本剤の投与後に副作用が発現した場合、患者の症状に応じて適宜休薬、減量又は中止する判断を行うため、TRIDENT-1 試験で用いた用量調節基準に準じた基準を記載した。

1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案）  | 設定根拠   |
|--|--|
| <p>1. 警告</p> <p>1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準じる管理の下で、間質性肺疾患等の重大な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。 [7.3、8.2、9.1.1、11.1.2 参照]</p> | <p>1.1 本剤は、抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について、一般的な抗悪性腫瘍剤の記載に準じて設定した。</p> <p>1.2 臨床試験において、間質性肺疾患が報告されていることから、当該事象の発現に注意し、発現した場合には適切な処置が講じられるよう設定した。</p>                     |
| <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）<br/>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>   | <p>一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。</p>  |
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 めまい、運動失調、認知障害等の中枢神経系の副作用が認められた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう患者を指導すること。 [7.3、11.1.1 参照]</p> <p>8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 [1.2、7.3、9.1.1、11.1.2 参照]</p>  | <p>8.1 臨床試験において、めまい、運動失調及び認知障害等の中枢神経系の副作用が報告されていることから、自動車の運転等への注意喚起を促すため、本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。</p> <p>8.2 臨床試験において、間質性肺疾患が報告されていることから、本副作用を早期に発見し、適切な処置を講じられるよう注意喚起を促すため設定した。</p> |
| <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者<br/>間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [1.2、7.3、8.2、11.1.2 参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者<br/>本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。</p>  | <p>9.1 臨床試験において、間質性肺疾患が報告されていることから設定した。</p> <p>9.3 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。また、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p>   |

| 使用上の注意（案）   | 設定根拠  |   |         |   |   |   |  |  |  |  |
|---|---|---|---------|---|---|---|--|--|--|--|
| <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5、10.2、15.2.1 参照]</p>   | <p>非臨床試験において胎児への影響、また、染色体異数性誘発が認められている。加えて、本剤投与により経口避妊薬の効果が減弱する可能性があるため、適切な避妊法を用いるよう注意喚起を促すために設定した。</p> |   |         |   |   |   |  |  |  |  |
| <p>9.5 妊婦</p> <p>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。動物実験（ラット）で、臨床曝露量（160mg1日2回）の約3倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められている。[9.4 参照]</p>   | <p>非臨床試験において胎児への影響が認められていることから設定した。</p>   |   |         |   |   |   |  |  |  |  |
| <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。</p>   | <p>本剤の乳汁移行等に関するデータはないが、乳児に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。</p>   |   |         |   |   |   |  |  |  |  |
| <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>  | <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p>   |   |         |   |   |   |  |  |  |  |
| <p>10. 相互作用</p> <p>本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、また P 糖蛋白（P-gp）の基質である。また、CYP3A に対して誘導作用を示す。</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>  | <p>薬物相互作用を検討した臨床試験及び in vitro 試験の成績、並びに本剤の CCDS に基づき設定した。</p>   |   |         |   |   |   |  |  |  |  |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 1199 451 1251">薬剤名等</th> <th data-bbox="451 1199 773 1251">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="773 1199 997 1251">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 1251 451 1591"> <p>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤</p> <p>イトラコナゾール、ベラパミル、クラリスロマイシン等</p> <p>[16.7.1 参照]</p> </td> <td data-bbox="451 1251 773 1591"> <p>本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p> </td> <td data-bbox="773 1251 997 1591"> <p>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1591 451 1850"> <p>P-gp 阻害剤</p> <p>アミオダロン、イトラコナゾール、ベラパミル等</p> <p>[16.7.1 参照]</p> </td> <td data-bbox="451 1591 773 1850"> <p>本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副</p> </td> <td data-bbox="773 1591 997 1850"> <p>これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p> </td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子 | <p>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤</p> <p>イトラコナゾール、ベラパミル、クラリスロマイシン等</p> <p>[16.7.1 参照]</p> | <p>本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p> | <p>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p> | <p>P-gp 阻害剤</p> <p>アミオダロン、イトラコナゾール、ベラパミル等</p> <p>[16.7.1 参照]</p> | <p>本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副</p> | <p>これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p> |  |
| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |         |   |   |   |  |  |  |  |
| <p>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤</p> <p>イトラコナゾール、ベラパミル、クラリスロマイシン等</p> <p>[16.7.1 参照]</p>   | <p>本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>     | <p>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p> |         |   |   |   |  |  |  |  |
| <p>P-gp 阻害剤</p> <p>アミオダロン、イトラコナゾール、ベラパミル等</p> <p>[16.7.1 参照]</p>  | <p>本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副</p>                    | <p>これらの薬剤が P-gp を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>  |         |   |   |   |  |  |  |  |



| 使用上の注意（案）   |   | 設定根拠   |      |      |  |
|---|---|--|------|------|--|
|   | 作用の発現に十分注意すること。   |  |      |      |  |
| 強い又は中程度のCYP3A誘導剤<br>リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等<br>[16.7.2 参照]  | 本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。 | これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。   |      |      |  |
| CYP3Aの基質となる薬剤<br>ミダゾラム、経口避妊薬（デソゲストレル・エチニルエストラジオール、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール等）、シンバスタチン等<br>[9.4、16.7.3 参照]  | これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。  | 本剤がCYP3A誘導作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。   |      |      |  |
| <p>11. 副作用</p> <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 重大な副作用</p> <p>11.1.1 中枢神経系障害</p> <p>めまい（60.6%）、運動失調（26.0%）、認知障害（19.6%）等の中枢神経系障害があらわれることがある。 [7.3、8.1 参照]</p> <p>11.1.2 間質性肺疾患（2.6%）<br/>[1.2、7.3、8.2、9.1.1 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> |   | <p>臨床試験成績及び本剤のCCDSに基づき設定した。</p> <p>副作用の発現頻度は、国際共同第I/II相試験（TRIDENT-1試験）の第II相パートの結果に基づき記載した。</p> |      |      |  |
|   | 15%以上   | 5～15%未満  | 5%未満 | 頻度不明 |  |
| 神経系   | 味覚不全（味覚障害、味覚消失、感覚障害、異痛症、味覚減退、感覚消失）                                | 頭痛   |      |      |  |

| 使用上の注意（案） |   |                 |  |   | 設定根拠 |
|-----------|---|-----------------|--|---|------|
|           | (52.9%)、錯覚（知覚過敏、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）<br>(36.9%)、末梢性ニューロパチー（神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー） |                 |  |   |      |
| 消化器       | 便秘（26.3%）   | 悪心、下痢、嘔吐、口の感覚鈍麻 |  |   |      |
| 全身        |   | 疲労              | 発熱   |   |      |
| 筋骨格系      | 筋力低下  | 筋肉痛、関節痛、四肢痛     |  | 骨折  |      |
| 精神        |   | 傾眠              | 睡眠障害、不眠症、過眠症、異常な夢  | ナルコレプシー   |      |
| 眼         |   |                 | 霧視、眼窩周囲浮腫、羞明、視力障害、眼瞼痙攣、色覚異常、複視、眼球浮腫、眼痛、眼部腫脹、眼瞼そう痒症、眼窩浮腫、視野欠損 | ドライアイ、眼精疲労、夜盲、結膜炎、白内障、視力低下、硝子体浮遊物、眼血腫、眼瞼障害、眼瞼損傷、緑内障、眼帯状疱疹 |      |

| 使用上の注意（案）  |  |                    |                                     |                            | 設定根拠  |
|--|--|--------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|
| 呼吸器  |  | 呼吸困難               | 咳嗽                                  | 睡眠時無呼吸症候群、いびき、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 |   |
| その他  | 貧血（25.3%）、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 体重増加、好中球数減少、白血球数減少 | γ-GTP 増加、血中 ALP 増加、心嚢液貯留、転倒、光線過敏性反応 |                            |   |
| <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p>   |  |                    |                                     |                            | <p>本剤が適切に服用されるよう、PTP シート包装に関する注意事項を設定した。</p>  |
| <p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 ヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験において異数性誘発作用が認められた。また、<i>in vivo</i> 試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた。[9.4 参照]</p> <p>15.2.2 幼若ラットにおいて、中枢神経系への影響（運動失調、活動性低下）が成熟ラット（30mg/kg/日）よりも低用量である 10mg/kg/日以上で認められた。また、幼若ラットでは、3mg/kg/日群（成人の臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）で、骨への影響（大腿骨長低値）が認められた。</p> |  |                    |                                     |                            | <p>15.2.1 非臨床試験において染色体異数性誘発が認められていることから設定した。</p> <p>15.2.2 動物実験において、中枢神経系及び骨への影響が認められていることから設定した。</p> |

## 1 国内の一般的名称 (JAN)

令和 5 年 9 月 15 日付医薬薬審発 0915 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称

登録番号：304-8-B8

JAN (日本名) レポトレクチニブ

JAN (英名) Repotrectinib

化学名

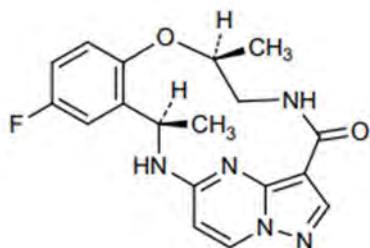
(日本名)

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

(英名)

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

化学構造式



## 2 国際一般名 (INN)

INN

repotrectinib

INN 収載誌

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 33, No.3 (2019) List 82 (p.672)

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名         | (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-4 <sup>5</sup> -Fluoro-3,6-dimethyl-5-oxa-2,8-diaza-1(5,3)-pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyrimidina-4(1,2)-benzenacyclonaphan-9-one  |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
|----------------|--|--|--------------|--|----------------|----|--------|--------|-------|--------|-----|-----------|-------------|--------------|------|-----|---------|--|--------------|--|
| 構造式            |  |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| 効能・効果          | ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌   |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| 用法・用量          | 通常、成人にはレポトレクチニブとして1回 160mg を1日1回 14日間経口投与する。その後、1回 160mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。  |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| 劇薬等の指定         |  |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| 市販名及び有効成分・分量   | 原薬：レポトレクチニブ<br>製剤：オータイロカプセル 40mg (1カプセル中レポトレクチニブとして 40mg 含有)   |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| 毒性             | <p>単回投与毒性</p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット 雌雄</td> <td>&gt; 1000</td> </tr> <tr> <td>サル 雌雄</td> <td>&gt; 1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間、投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>28日間、経口</td> <td>雄：30, 100/50<sup>a</sup>, 300<sup>b</sup><br/>雌：6, 20, 60<sup>b</sup></td> <td>雄：30<br/>雌：20</td> <td>30 mg/kg 以上（雄）及び6 mg/kg 以上（雌）：皮膚の痂皮、擦過傷、びらん及び潰瘍、赤血球量、網状赤血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、血小板数及びアルブミン<sup>*1</sup>の減少、好中球数<sup>*1</sup>、単球数<sup>*1</sup>、フィブリノゲン<sup>*1</sup>及びグロブリン<sup>*1</sup>の増加、APTTの短縮<sup>*1</sup>、骨髓細胞減少、骨髓の顆粒球過形成<sup>*1</sup><br/><sup>*1</sup> 雌は20 mg/kg 以上<br/>30 mg/kg（雄）及び20 mg/kg（雌）：体重増加量及び摂餌量の増加<br/>100/50 mg/kg 以上（雄）及び60 mg/kg（雌）：体重及び摂餌量の減少、腹臥位、鼻周囲の付着物、削瘦、立毛、呼</td> </tr> </tbody> </table> |  |              |  | 概略の致死量 (mg/kg) | 経口 | ラット 雌雄 | > 1000 | サル 雌雄 | > 1000 | 動物種 | 投与期間、投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 | ラット | 28日間、経口 | 雄：30, 100/50 <sup>a</sup> , 300 <sup>b</sup><br>雌：6, 20, 60 <sup>b</sup> | 雄：30<br>雌：20 | 30 mg/kg 以上（雄）及び6 mg/kg 以上（雌）：皮膚の痂皮、擦過傷、びらん及び潰瘍、赤血球量、網状赤血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、血小板数及びアルブミン <sup>*1</sup> の減少、好中球数 <sup>*1</sup> 、単球数 <sup>*1</sup> 、フィブリノゲン <sup>*1</sup> 及びグロブリン <sup>*1</sup> の増加、APTTの短縮 <sup>*1</sup> 、骨髓細胞減少、骨髓の顆粒球過形成 <sup>*1</sup><br><sup>*1</sup> 雌は20 mg/kg 以上<br>30 mg/kg（雄）及び20 mg/kg（雌）：体重増加量及び摂餌量の増加<br>100/50 mg/kg 以上（雄）及び60 mg/kg（雌）：体重及び摂餌量の減少、腹臥位、鼻周囲の付着物、削瘦、立毛、呼 |
| 概略の致死量 (mg/kg) | 経口   |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| ラット 雌雄         | > 1000   |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| サル 雌雄          | > 1000   |  |              |  |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| 動物種            | 投与期間、投与経路  | 投与量 (mg/kg)  | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見   |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |
| ラット            | 28日間、経口  | 雄：30, 100/50 <sup>a</sup> , 300 <sup>b</sup><br>雌：6, 20, 60 <sup>b</sup> | 雄：30<br>雌：20 | 30 mg/kg 以上（雄）及び6 mg/kg 以上（雌）：皮膚の痂皮、擦過傷、びらん及び潰瘍、赤血球量、網状赤血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、血小板数及びアルブミン <sup>*1</sup> の減少、好中球数 <sup>*1</sup> 、単球数 <sup>*1</sup> 、フィブリノゲン <sup>*1</sup> 及びグロブリン <sup>*1</sup> の増加、APTTの短縮 <sup>*1</sup> 、骨髓細胞減少、骨髓の顆粒球過形成 <sup>*1</sup><br><sup>*1</sup> 雌は20 mg/kg 以上<br>30 mg/kg（雄）及び20 mg/kg（雌）：体重増加量及び摂餌量の増加<br>100/50 mg/kg 以上（雄）及び60 mg/kg（雌）：体重及び摂餌量の減少、腹臥位、鼻周囲の付着物、削瘦、立毛、呼 |                |    |        |        |       |        |     |           |             |              |      |     |         |  |              |  |

|     |          |  |    |  |
|-----|----------|--|----|--|
|     |          |  |    | 吸増加、呼吸困難、振戦、死亡・瀕死<br>300 mg/kg (雄) : 開脚、陰茎の伸長、<br>円背位、活動性低下、傾斜姿勢、皮膚<br>弾力性の喪失、皮温低下、粗毛、運動<br>失調   |
| ラット | 91 日間、経口 | 雄 : 5, 15,<br>50/40 <sup>c</sup><br>雌 : 5, 15,<br>40/30 <sup>c</sup> | 15 | 5 mg/kg 以上 : 皮膚の痂皮、びらん及び<br>潰瘍、粗毛、赤血球量、リンパ球数 <sup>*3</sup> 、<br>好酸球数及び好塩基球数の減少、脾臓、<br>胸腺及びリンパ節のリンパ球減少、血<br>小板数、トリグリセリド <sup>*2</sup> 、コレステ<br>ロール <sup>*2</sup> 、ナトリウム <sup>*3</sup> 、塩素 <sup>*3</sup> の増加、<br>胸骨及び大腿骨骨髓の巨核球増加、単<br>球数、好中球数、フィブリノゲン及び<br>グロブリンの増加、アルブミンの減少<br><sup>*2</sup> 雌は 15 mg/kg 以上<br><sup>*3</sup> 雄は 15 mg/kg 以上<br>50/40 mg/kg (雄) 及び 40/30 mg/kg<br>(雌) : 体重及び摂餌量の減少、削瘦、<br>易刺激性、脱力、皮膚擦過傷、蒼白、<br>呼吸数及び努力性呼吸の増加、腹臥位、<br>振戦、運動失調、死亡・瀕死<br>APTT の短縮 (雄)                                 |
| サル  | 28 日間、経口 | 10, 30,<br>100   | 30 | 10 mg/kg 以上 : 血小板数増加<br>赤血球量減少 <sup>*4</sup> 、水様便 <sup>*4</sup><br><sup>*4</sup> 雄は 30 mg/kg 以上<br>30 mg/kg 以上 : 網状赤血球数の減<br>少 <sup>*5</sup> 、好中球数 <sup>*5</sup> 及び単球数の増<br>加 <sup>*5</sup><br><sup>*5</sup> 雄は 100 mg/kg<br>100 mg/kg : グロブリンの増加、胸腺の<br>重量減少及び皮質リンパ球の減少<br>活動性低下、皮温低下、背臥位、体重<br>減少、クレアチニン、リン、総タンパ<br>ク、アルブミンの増加、ナトリウム、<br>塩素の減少、胸腺の小型化、体脂肪の<br>減少、腸管関連リンパ組織、腸間膜リ<br>ンパ節、下顎リンパ節及び白脾髄のリ<br>ンパ球減少、肝細胞グリコーゲンの減<br>少、膵腺房の萎縮、甲状腺コロイド増<br>加、胸骨及び大腿骨骨髓の顆粒球過形<br>成、瀕死 (雄)<br>フィブリノゲンの増加、アルブミンの<br>減少 (雌) |

|     |   |          |           |   |  |
|-----|---|----------|-----------|---|--|
|     | サル  | 91 日間、経口 | 5, 15, 50 | 5 | <p>5 mg/kg 以上：赤血球量及び網状赤血球数の減少、血小板数の増加、大腸の亜急性・慢性炎症及び粘膜腺過形成、フィブリノゲン、グロブリン、好中球数、単球数、好酸球数及び好塩基球数の増加、アルブミンの減少</p> <p>15 mg/kg 以上：リンパ系器官のリンパ球減少</p> <p>50 mg/kg：空腸の亜急性・慢性炎症（雌）</p> |
|     | <p><sup>a</sup> 100 mg/kg の用量で投与を開始し、Day 20 から休薬し、Day 22 から用量を 50 mg/kg に減量して投与を再開した。</p> <p><sup>b</sup> Day 20 で主試験群を早期剖検した。</p> <p><sup>c</sup> 50 mg/kg（雄）及び 40 mg/kg（雌）の用量で投与を開始し、雄は Day 21 から、雌は Day 18 から休薬し、Day 25 から用量をそれぞれ 40 mg/kg（雄）及び 30 mg/kg（雌）に減量して投与を再開した。</p> |          |           |   |  |
| 副作用 | 副作用発現頻度は、95.8%（299/312 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 57.7%（180/312 例）、味覚不全 48.7%（152/312 例）、錯感覚 30.4%（95/312 例）、便秘 26.3%（82/312 例）、貧血 25.3%（79/312 例）、運動失調 20.2%（63/312 例）であった。  |          |           |   |  |
| 会社  | ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社   |          | 製剤：輸入     |   |  |

## 第3部 品質に関する文書

## 3.2.S 原薬

## 3.2.S.1 一般情報

## 3.2.S.1.1 名称

| 添付資料<br>番号 | タイトル         | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.1.1  | Nomenclature | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.1.2 構造

| 添付資料<br>番号 | タイトル      | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|-----------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.1.2  | Structure | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.1.3 一般特性

| 添付資料<br>番号 | タイトル               | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.1.3  | General Properties | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.2 製造

## 3.2.S.2.1 製造業者

| 添付資料<br>番号 | タイトル          | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.2.1  | Manufacturers | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

| 添付資料<br>番号 | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.2.2  | Description of Manufacturing Process and Process Controls | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |



## 3.2.S.2.3 原材料の管理

| 添付資料<br>番号 | タイトル                 | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|----------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.2.3  | Control of Materials | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

| 添付資料<br>番号 | タイトル   | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.2.4  | Controls of Critical Steps and Intermediates | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

| 添付資料<br>番号 | タイトル                                 | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.2.5  | Process Validation and/or Evaluation | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

| 添付資料<br>番号 | タイトル                              | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|-----------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.2.6  | Manufacturing Process Development | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.3 特性

## 3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

| 添付資料<br>番号 | タイトル   | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.3.1  | Elucidation of Structure and Other Characteristics | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.3.2 不純物

| 添付資料<br>番号 | タイトル       | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.3.2  | Impurities | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

| 添付資料<br>番号 | タイトル                           | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.4.1  | Specification - Drug Substance | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

| 添付資料<br>番号 | タイトル                                       | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.4.2  | Analytical Procedures                      | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.S.4.2  | UPLC Identification, Assay, and Impurities | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.S.4.2  | NP-HPLC Chiral                             | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.S.4.2  | GC Residual Solvents                       | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

| 添付資料<br>番号 | タイトル   | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.4.3  | Validation of Analytical Procedures                          | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.S.4.3  | UPLC Identification, Assay, and Impurities Validation Report | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.S.4.3  | NP-HPLC Chiral Validation Report                             | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.S.4.3  | GC Residual Solvents Validation Report                       | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.S.4.4 ロット分析

| 添付資料<br>番号 | タイトル           | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|----------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.4.4  | Batch Analyses | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

BMS-986472

Repotrectinib

| 添付資料<br>番号 | タイトル                           | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.4.5  | Justification of Specification | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.5 標準品又は標準物質

| 添付資料<br>番号 | タイトル                             | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|----------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.5    | Reference Standards or Materials | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.6 容器及び施栓系

| 添付資料<br>番号 | タイトル                     | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.6    | Container Closure System | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.7 安定性

## 3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

| 添付資料<br>番号 | タイトル                              | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|-----------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.7.1  | Stability Summary and Conclusions | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

| 添付資料<br>番号 | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.7.2  | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.S.7.3 安定性データ

| 添付資料<br>番号  | タイトル                            | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|---------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S.7.3.1 | Stability Analytical Procedures | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

|             |  |   |   |   |     |    |
|-------------|--|---|---|---|-----|----|
| 3.2.S.7.3.1 | Analytical Procedures HPLC DPPA and PFP                | - | - | - | 社内報 | 評価 |
| 3.2.S.7.3.1 | Validation Analytical Procedures HPLC for DPPA and PFP | - | - | - | 社内報 | 評価 |
| 3.2.S.7.3.2 | Stability Data Tables                                  | - | - | - | 社内報 | 評価 |

## 3.2.P 製剤

## 3.2.P.1 製剤及び処方

| 添付資料<br>番号 | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.1    | Description and Composition of the Drug Product | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.2 製剤開発の経緯

| 添付資料<br>番号  | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.2     | Pharmaceutical Development Introduction         | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.1.1 | Components of the Drug Product - Drug Substance | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.1.2 | Components of the Drug Product - Excipients     | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.2.1 | Formulation Development                         | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.2.2 | Overages  | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.2.3 | Physicochemical and Biological Properties       | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.3   | Manufacturing Process Development               | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.4   | Container Closure System                        | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.5   | Microbiological Attributes                      | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.6   | Compatibility                                   | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.2.7   | Assessment of Impurities                        | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.3 製造

## 3.2.P.3.1 製造者

| 添付資料<br>番号 | タイトル         | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.3.1  | Manufacturer | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.3.2 製造処方

| 添付資料<br>番号 | タイトル          | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.3.2  | Batch Formula | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

| 添付資料<br>番号  | タイトル                               | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|------------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.3.3.1 | Manufacturing Process Flow Diagram | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.3.3.2 | Manufacturing Process Description  | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

| 添付資料<br>番号 | タイトル   | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.3.4  | Controls of Critical Steps and Intermediates | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

| 添付資料<br>番号 | タイトル               | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.3.5  | Process Validation | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.4 添加剤の管理

## 3.2.P.4.1 規格及び試験方法

| 添付資料<br>番号 | タイトル                            | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.4.1  | Specifications - Compendial     | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.4.1  | Specifications - Non-Compendial | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

BMS-986472

Repotrectinib

| 添付資料<br>番号 | タイトル                  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|-----------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.4.2  | Analytical Procedures | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

| 添付資料<br>番号 | タイトル                                | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|-------------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.4.3  | Validation of Analytical Procedures | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

| 添付資料<br>番号 | タイトル                            | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.4.4  | Justification of Specifications | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

| 添付資料<br>番号 | タイトル                                 | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.4.5  | Excipients of Human or Animal Origin | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
|            | Capsugel BSE_TSE Statement           | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.4.6 新規添加剤

| 添付資料<br>番号 | タイトル             | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.4.6  | Novel Excipients | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

## 3.2.P.5 製剤の管理

## 3.2.P.5.1 規格及び試験方法

| 添付資料<br>番号 | タイトル           | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|----------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.5.1  | Specifications | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

| 添付資料<br>番号 | タイトル   | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.5.2  | Analytical Procedures                                  | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.5.2  | HPLC Assay, Related Impurities, and Content Uniformity | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.5.2  | RP-HPLC Dissolution                                    | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

| 添付資料<br>番号 | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.5.3  | Validation of Analytical Procedures                       | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.5.3  | HPLC Assay, Impurities, and Content Uniformity Val Report | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.5.3  | HPLC Dissolution Val Report                               | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.5.4 ロット分析

| 添付資料<br>番号 | タイトル                   | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.5.4  | Batch Analyses - 40 mg | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.5.5 不純物の特性

| 添付資料<br>番号 | タイトル                           | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|--------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.5.5  | Characterization of Impurities | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

| 添付資料<br>番号 | タイトル                              | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|-----------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.5.6  | Justification of Specification(s) | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.6 標準品又は標準物質

| 添付資料<br>番号 | タイトル                             | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|----------------------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.6    | Reference Standards or Materials | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.7 容器及び施栓系

| 添付資料<br>番号 | タイトル                                    | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.7.1  | Primary Packaging Components - Blisters | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.7.2  | Secondary Packaging Components          | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

| 添付資料<br>番号 | タイトル                                      | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.8.1  | Stability Summary and Conclusion Blisters | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.8.1  | Stability Summary and Conclusion Bottles  | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

| 添付資料<br>番号 | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.8.2  | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |

3.2.P.8.3 安定性データ

| 添付資料<br>番号  | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P.8.3.1 | Stability Analytical Procedures                 | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.8.3.2 | Stability Data - Generation 1 - 40mg - Blisters | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |
| 3.2.P.8.3.2 | Stability Data - Generation 1 - Photo           | -  | -      | -             | 社内報 | 評価        |



|             |  |   |   |   |     |    |
|-------------|--|---|---|---|-----|----|
| 3.2.P.8.3.2 | Stability Data - Generation 1 - 60ct     | - | - | - | 社内報 | 評価 |
| 3.2.P.8.3.2 | Stability Data - Generation 1 - 120ct    | - | - | - | 社内報 | 評価 |
| 3.2.P.8.3.2 | Stability Data - Generation 1 - 30ct-CTM | - | - | - | 社内報 | 評価 |

## 3.2.A その他

(該当なし)

## 3.2.R 各極の要求資料

(該当なし)

## 3.3 参考文献

(該当なし)

## 第4部 非臨床試験報告書

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

## 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

| 添付資料番号    | タイトル  | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.1.1-1 | Inhibition of TPX-0005 on enzymatic kinase catalytic activities of ALK, ROS1 and TRK family kinases and their mutants           |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |
| 4.2.1.1-2 | Evaluation of the cellular activity of TPX-0005 against wild type and mutant ROS1 fusion proteins in Ba/F3 cell line            |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.1.1-3 | Evaluation of the cellular activity of TPX-0005 against the wild type and mutant ROS1 fusion proteins in NIH3T3 cell line       |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.1.1-4 | Evaluation of TPX-0005 cellular activity in KM12 cell line with TRKA oncogenic fusion   |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.1.1-5 | Evaluation of the cellular activity of TPX-0005 against TRK fusion proteins in engineered NIH3T3 and Ba/F3 cell lines           |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.1.1-6 | Cellular activity of TPX-0005 in Karpas299 cell line with ALK oncogenic fusion  |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.1.1-7 | Evaluation of the cellular activity of TPX-0005 against wild type and mutant ALK fusion proteins in engineered Ba/F3 cell lines |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.1.1-8 | Evaluation of the cellular activity of TPX-0005 against wild type and mutant ALK fusion proteins in NIH3T3 cell line            |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.1.1-9 | In vivo evaluation of the efficacy of TPX-0005 in a subcutaneous xenograft NIH3T3 SDC4-ROS1 WT tumor model in athymic nude mice |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |

|            |   |  |                 |    |     |    |
|------------|---|--|-----------------|----|-----|----|
| 4.2.1.1-10 | In vivo evaluation of efficacy of TPX-0005 in a subcutaneous xenograft NIH3T3 CD74-ROS1 G2032R tumor model in athymic nude mice   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-11 | In vivo evaluation of efficacy of TPX-0005 in subcutaneous xenograft Ba/F3 CD74-ROS1 WT and Ba/F3 CD74-ROS1 G2032R tumor models in SCID/Beige mice  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-12 | In vivo evaluation of the pharmacodynamic effect of TPX-0005 in the subcutaneous xenograft Ba/F3 CD74-ROS1 G2032R tumors in SCID/Beige mice   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
|            | Amendment 01: Measurement of TPX-0005 in Mouse Plasma Samples from Studies 013-017, 013-004 and 013-013   |  | 20 年 月          | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-13 | In vivo evaluation of the efficacy of TPX-0005 in a subcutaneous xenograft KM12 tumor model in athymic nude mice  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-14 | In vivo evaluation of the efficacy and pharmacokinetics of TPX-0005 in the subcutaneous xenograft KM12 tumor model in athymic nude mice   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-15 | In vivo evaluation of the pharmacokinetics and anti-tumor effect of TPX-0005 in subcutaneous xenograft NIH3T3 LMNA-TRKA WT and NIH3T3 LMNA-TRKA G595R tumors in athymic nude mice   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-16 | Investigation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of TPX-0005 in the subcutaneous xenograft NIH3T3 LMNA-TRKA G595R tumor model in athymic nude mice   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
|            | Amendment 01: Measurement of TPX-0005 in Mouse Plasma Samples from 013-014 Study  |  | 20 年 月          | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-17 | In vivo evaluation of the efficacy and the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of TPX-0005 in a subcutaneous tumor model of human anaplastic large-cell lymphoma Karpas299 (expressing NPM-ALK) in SCID/Beige mice |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

|            |   |  |                 |    |     |    |
|------------|---|--|-----------------|----|-----|----|
| 4.2.1.1-18 | In vivo evaluation of efficacy of TPX-0005 in a subcutaneous xenograft NIH3T3 EML4-ALK v1 WT tumor model in athymic nude mice   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-19 | In vivo evaluation of the efficacy and pharmacokinetics of TPX-0005 in subcutaneous xenograft Ba/F3 EML4-ALK v1 WT and Ba/F3 EML4-ALK v1 G1202R tumor models in SCID/Beige mice |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-20 | Kinase selectivity of TPX-0005 over 456 kinases in the KINOMEScan® Profiling assay  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-21 | The Enzymatic Kinase Inhibitory Activities of TPX-0005  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-22 | Evaluation of the cellular activity of TPX-0005 against SRC/FAK in H2228 and HT1080 cell lines  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-23 | Evaluation of the cellular activity of TPX-0005 against JAK2 protein in SET2 cells  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

## 4.2.1.2 副次的薬理試験

| 添付資料番号    | タイトル                                   | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.1.2-1 | Cerep Safetyscreen 44 Test of TPX-0005 |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |

## 4.2.1.3 安全性薬理試験

| 添付資料番号    | タイトル  | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.1.3-1 | Test TPX-0005 in hERG, hNaV1.5 and hCaV1.2 Channel Inhibition |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験  
(該当なし)

## 4.2.2 薬物動態試験

## 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

BMS-986472

Repotrectinib

| 添付資料番号    | タイトル   | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.2.1-1 | Absolute Stereochemistry of TPX-0005 and the Chiral Purity Determination for Reference Standard              |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.2.1-2 | Using Achiral Chromatography for Chiral TPX-0005 Bioanalytical Analyses                                      |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.2.1-3 | Amended Final Report, Validation of an LC-MS/MS Assay for TPX-0005 in Rat Plasma with K <sub>2</sub> EDTA    |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |
| 4.2.2.1-4 | Amended Final Report, Validation of an LC-MS/MS Assay for TPX-0005 in Monkey Plasma with K <sub>2</sub> EDTA |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |

## 4.2.2.2 吸収

| 添付資料番号    | タイトル   | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.2.2-1 | Pharmacokinetic Study of Compound TPX-0005 in Male ICR Mice  |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |
| 4.2.2.2-2 | A Non-GLP Pharmacokinetic Evaluation of TPX-0005 Administered as a Single Oral (PO) or Intravenous (IV) Dose in Male and Female Sprague-Dawley Rats                          |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.2.2-3 | A Non-GLP Pharmacokinetic Study of a Single Intravenous (IV) and Oro-gastric (PO) Administration of TPX-0005 in Fasted Male Non-Naïve Beagle Dogs                            |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.2.2-4 | A Non-GLP Pharmacokinetic Study of a Single Intravenous (IV) and Oro-gastric (PO) administration of TPX-0005 in Fasted Female Non-Naïve Cynomologus Non-Human Primates (NHP) |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.2.2-5 | A Single Dose Crossover Oral Pharmacokinetic Study Comparing Capsule vs. Suspension of TPX-0005 in Non-naïve Male Dogs   |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
|           | Amendment 01   | -  | -               | -             | -   | -         |
| 4.2.2.2-6 | A Non-GLP Oral Pharmacokinetic Comparison of Suspension and Capsule Formulated TPX-0005 in Male Non-naïve Cynomologus Non-Human Primates (NHP)                               |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |

BMS-986472

Repotrectinib

|           |   |  |                 |    |     |    |
|-----------|---|--|-----------------|----|-----|----|
| 4.2.2.2-7 | A Non-GLP Pharmacokinetic Study of TPX-0005 Administered as a 5 Day Repeat Oro-gastric (PO) Administration in Male Non-Naïve Cynomologus Non-Human Primates (NHP) |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.2-8 | Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of [ <sup>14</sup> C]-TPX-0005 Following Oral Administration to Sprague Dawley and Long Evans Rats                  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

## 4.2.2.3 分布

| 添付資料番号    | タイトル   | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|--|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.2.3-1 | Brain penetration study of TPX-0005 in female CD-1 IGS mice  |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.2.3-2 | Plasma and Brain Pharmacokinetic Profile of TPX-0005 in the Juvenile Female Sprague Dawley Rat After Single Oral Doses of TPX-0005 |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |
|           | Amendment 01   | -  | -               | -             | -   | -         |
| 4.2.2.3-3 | Plasma Protein Binding of Compound TPX-0005  |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |
| 4.2.2.3-4 | Determination of Protein Binding of TPX-0005 in Human Serum Albumin and Human Alpha 1-acid Glycoprotein                            |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.2.3-5 | A Definitive Study of In Vitro Human Red Blood Cell Partitioning of TPX-0005   |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 国内            | 社内報 | 評価        |
|           | Amendment 01   | -  | -               | -             | -   | -         |

## 4.2.2.4 代謝

| 添付資料番号    | タイトル  | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.2.4-1 | Absorption, Metabolism, Excretion and Metabolite Identification of [ <sup>14</sup> C]TPX-0005 in Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Administration |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |

BMS-986472

Repotrectinib

|            |  |  |                 |    |     |    |
|------------|--|--|-----------------|----|-----|----|
| 4.2.2.4-2  | Absorption, Metabolism, Excretion and Metabolite Identification of [ <sup>14</sup> C]TPX-0005 in Cynomolgus Monkeys Following a Single Oral Administration |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.4-3  | Assessment of Metabolic Stability of TPX-0005 in Liver Microsomes and Hepatocytes  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.4-4  | Identification and Profiling of TPX-0005 Metabolites   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.4-5  | Human Cytochrome P450 (CYP) Reaction Phenotyping of TPX-0005   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.4-6  | Assessment of Potential Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 Enzymes by TPX-0005 in Human Liver Microsomes            |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.4-7  | Assessment of Time-dependent Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 Enzymes by TPX-0005 in Human Liver Microsomes       |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.4-8  | Evaluation of TPX-0005 in activation of human and rat nuclear receptor PXR   |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.4-9  | In Vitro Evaluation of TPX-0005 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.4-10 | TPX-0005: Cytochrome P450 2C8, 2C9 and 2C19 Induction in Cultured Human Hepatocytes  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.4-11 | Assess the potential of TPX-0005 to inhibit the human UGT isoforms UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7                                       |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

4.2.2.5 排泄  
(該当なし)

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|--------|------|----|--------|---------------|-----|-----------|
|        |      |    |        |               |     |           |

|           |  |  |                 |    |     |    |
|-----------|--|--|-----------------|----|-----|----|
| 4.2.2.6-1 | Evaluation of TPX-0005 as a Potential Substrate of the P-gp and BCRP Efflux Transporters                                 |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.6-2 | Evaluation of Repotrectinib (TPX-0005) as a substrate of P-glycoprotein in Caco-2 Cells                                  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.6-3 | TPX-0005: ABC and SLC Transporter Substrate Potential in Cells and Vesicles  |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.6-4 | Evaluation of TPX-0005 as a Potential Inhibitor of the BCRP and P-gp Efflux Transporters                                 |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.6-5 | Assess the potential of TPX-0005 to inhibit human SLC transporters OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

4.2.2.7 その他の薬物動態試験  
(該当なし)

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

| 添付資料番号    | タイトル  | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.1-1 | TPX-0005: An Oral Single-Dose Maximum Tolerated Dose (MTD) and 7-Day Dose Range-Finding Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
| 4.2.3.1-2 | TPX-0005: An Oral Single-Dose Maximum Tolerated Dose (MTD) and 7-Day Dose Range-Finding Study in Monkeys                      |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |
|           | Amendment 01  | -  | -               | -             | -   | -         |

4.2.3.2 反復投与毒性試験

| 添付資料番号    | タイトル  | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-----------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.2-1 | TPX-0005: An Oral Single-Dose Maximum Tolerated Dose (MTD) and 7-Day Dose Range-Finding Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |



|           |  |       |                   |    |     |    |
|-----------|--|-------|-------------------|----|-----|----|
| 4.2.3.2-2 | TPX-0005: A 28-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery<br>Amendment 01                                    | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.2-3 | TPX-0005: A 91-Day Oral Toxicity Study in Rats with a 28-Day Recovery Period<br>Amendment 01                             | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | TPX-0005: An Oral Single-Dose Maximum Tolerated Dose (MTD) and 7-Day Dose Range-Finding Study in Monkeys<br>Amendment 01 | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.3.2-5 | TPX-0005: A 28-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery<br>Amendment 01<br>Amendment 02      | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.2-6 | TPX-0005: A 91-Day Oral Toxicity Study in Monkeys with a 28-Day Recovery Period<br>Amendment 01                          | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

## 4.2.3.3.1 In vitro試験

| 添付資料番号      | タイトル  | 著者    | 試験実施期間            | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|---|-------|-------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.3.1-1 | Bacterial Reverse Mutation Assay                        | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外            | 社内報 | 評価        |
| 4.2.3.3.1-2 | In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外            | 社内報 | 評価        |

## 4.2.3.3.2 In vivo試験

| 添付資料番号      | タイトル   | 著者    | 試験実施期間            | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|--|-------|-------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.3.2-1 | In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Rats | ■■■■■ | 20■■年■■月～20■■年■■月 | 海外            | 社内報 | 評価        |

|             |   |  |                 |    |     |    |
|-------------|---|--|-----------------|----|-----|----|
| 4.2.3.3.2-2 | TPX-0005: <i>In Vivo</i> Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in Male Sprague-Dawley Rats |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
|-------------|---|--|-----------------|----|-----|----|

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験  
(該当なし)4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験  
(該当なし)4.2.3.4.3 その他の試験  
(該当なし)

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  
(該当なし)

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

| 添付資料番号      | タイトル   | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|--|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.5.2-1 | An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of TPX-0005 on Embryo/Fetal Development in Rats |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |

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  
(該当なし)

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

| 添付資料番号      | タイトル  | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.5.4-1 | A 4-Week Oral (Gavage) Range-Finding Juvenile Toxicity Study of TPX-0005 in Sprague Dawley Rats, with a Toxicokinetic Phase |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 参考        |

|             |  |  |                 |    |     |    |
|-------------|--|--|-----------------|----|-----|----|
| 4.2.3.5.4-2 | An Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study of TPX-0005 in Sprague Dawley Rats, with a Recovery and a Toxicokinetic Phase |  | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
|-------------|--|--|-----------------|----|-----|----|

4.2.3.6 局所刺激性試験  
(該当なし)

4.2.3.7 その他の毒性試験  
4.2.3.7.1 抗原性試験  
(該当なし)

4.2.3.7.2 免疫毒性試験  
(該当なし)

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験  
(該当なし)

4.2.3.7.4 依存性試験  
(該当なし)

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験  
(該当なし)

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験  
(該当なし)

4.2.3.7.7 その他の試験

| 添付資料番号      | タイトル  | 著者 | 試験実施期間          | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 |
|-------------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.7.7-1 | A Multiple Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Gavage Administration of TPX-0005 on Eyes and Skin in Pigmented Rats |    | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外            | 社内報 | 評価        |

4.3 参考文献

| 添付資料番号 | タイトル  | 著者   | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌                               | 評価/<br>参考 |
|--------|---|--|--------|---------------|-----------------------------------|-----------|
| -      | A <i>de novo</i> mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay.                                | Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, et al.     | -      | 海外            | Nat Neurosci. 2004;7:1187-9.      | -         |
| -      | A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer. | Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al.          | -      | 海外            | Clin Cancer Res. 2016;22:2351-8.  | -         |
| -      | Absence of chromosome damage in the bone marrow of rats fed detergent actives for 90 days.  | Hope J.  | -      | 海外            | Mutat Res. 1977;56:47-50.         | -         |
| -      | Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1.   | Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al.         | -      | 海外            | N Engl J Med. 2013;368:2395-401.  | -         |
| -      | Acquired resistance to the TRK inhibitor entrectinib in colorectal cancer.  | Russo M, Misale S, Wei G, et al.               | -      | 海外            | Cancer Discov. 2016;6:36-44.      | -         |
| -      | Antitumor activity of Src inhibitor saracatinib (AZD-0530) in preclinical models of biliary tract carcinomas.                         | Cavalloni G, Peraldo-Neia C, Sarotto I, et al. | -      | 海外            | Mol Cancer Ther. 2012;11:1528-38. | -         |
| -      | Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome.   | Han JC, Liu QR, Jones M, et al.                | -      | 海外            | N Engl J Med. 2008;359:918-27.    | -         |
| -      | Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor.                                     | Xu B, Goulding EH, Zang K, et al.              | -      | 海外            | Nat Neurosci. 2003;6:736-42.      | -         |
| -      | Chronic oral toxicities of surface-active agents.   | Fitzhugh OG, Nelson AA.                        | -      | 海外            | J Am Pharm Assoc. 1948;37:29-32.  | -         |
| -      | CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome.  | Ou SH, Zhu VW.                                 | -      | 海外            | Lung Cancer. 2019;130:201-7.      | -         |
| -      | Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer.   | Shaw AT, Ou SH, Bang Y-J, et al.               | -      | 海外            | N Engl J Med. 2014;371:1963-71.   | -         |

|   |   |  |   |    |   |   |
|---|---|--|---|----|---|---|
| - | Disruption of the neurotrophin-3 receptor gene <i>trkC</i> eliminates la muscle afferents and results in abnormal movements.  | Klein R, Silos-Santiago I, Smeyne RJ, et al. | - | 海外 | Nature. 1994;368:249-51.  | - |
| - | Final report on the safety assessment of sodium lauryl sulfate and ammonium lauryl sulfate.   | Andersen FA                                  | - | 海外 | Int J Toxicol, 1983;2:127-81.   | - |
| - | Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer.   | Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al.              | - | 海外 | Cell. 2007;131:1190-203.  | - |
| - | Hematologic toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors.  | Barber NA, Afzal W, Akhtari M.               | - | 海外 | Target Oncol. 2011;6:203-15.  | - |
| - | Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products.  | -  | - | 海外 | Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products ( <a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm</a> ) | - |
| - | Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial.  | Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al.        | - | 海外 | Lancet Oncol. 2019;20:1691-701.   | - |
| - | Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology.  | Hallberg B, Palmer RH.                       | - | 海外 | Nat Rev Cancer. 2013;13:685-700.  | - |
| - | Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [updated version published 15 September 2020 by ESMO Guidelines Committee]. | Planchard D, Popat S, Kerr K, et al.         | - | 海外 | Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237   | - |
| - | Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer.  | Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al.         | - | 海外 | Cancer Discov. 2016;6:1118-33   | - |
| - | Non-proliferative lesions of the hematopoietic system in rats.  | Frith CH, Ward JM, Chandra M, et al.         | - | 海外 | Guides for Tox Path. 2000 HL-1.   | - |

|   |  |  |   |    |  |   |
|---|--|--|---|----|--|---|
| - | Physiological parameters in laboratory animals and humans.   | Davies B, Morris T.                      | - | 海外 | Pharm. Res. 1993;10:1093-5.                          | - |
| - | Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies.                    | Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al.     | - | 海外 | Cancer Discov. 2017;7:596-609.                       | - |
| - | Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer.  | Lin JJ, Shaw AT.                         | - | 海外 | J Thorac Oncol. 2017;12:1611-25.                     | - |
| - | Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling.   | Bowes J, Brown AJ, Hamon J, et al.       | - | 海外 | Nat Rev Drug Discov. 2012;11:909-22                  | - |
| - | Regulation of SRC family kinases in human cancers.   | Sen B, Johnson FM.                       | - | 海外 | J Signal Transduct. 2011;2011:8658 19.               | - |
| - | Report published in support of the 'Questions and answers on sodium laurilsulfate used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/606830/2017) | -  | - | 海外 | -  | - |
| - | Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent- front mutations.                                 | Drilon A, Ou SH, Cho BC, et al.          | - | 海外 | Cancer Discov. 2018;8:1227-36.                       | - |
| - | Repotrectinib exhibits potent antitumor activity in treatment-naïve and solvent-front-mutant ROS1-rearranged non-small cell lung cancer.                           | Yun MR, Kim DH, Kim SY, et al.           | - | 海外 | Clin Cancer Res. 2020;26:3287-95.                    | - |
| - | Responses of the L5178Y tk <sup>+</sup> /tk <sup>-</sup> mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals.                                      | McGregor DB, Brown A, Cattnach P, et al. | - | 海外 | Environ Mol Mutagen. 1988;12:85-154.                 | - |
| - | Role of neurotrophins and trk receptors in the development and maintenance of sensory neurons: an overview.  | Lindsay RM.                              | - | 海外 | Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1996;351:365-73. | - |

|   |  |   |   |    |   |   |
|---|--|---|---|----|---|---|
| - | ROS1 fusions in cancer: a review.  | Uguen A, De Braekeleer M.                 | - | 海外 | Future Oncol. 2016;12:1911-28.              | - |
| - | ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.   | Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al.       | - | 海外 | J Clin Oncol. 2012;30:863-70.               | - |
| - | Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals.  | Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, et al. | - | 海外 | Environ Mutagen. 1986;8(Suppl 7):1-119.     | - |
| - | Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene.  | Smeyne RJ, Klein R, Schnapp A, et al.     | - | 海外 | Nature. 1994;368:246-9.                     | - |
| - | Targeted disruption of the trkB neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death.   | Klein R, Smeyne RJ, Wurst W, et al.       | - | 海外 | Cell. 1993;75:113-22.                       | - |
| - | Targeting ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer with crizotinib and other kinase inhibitors.   | Sehgal K, Patell R, Rangachari D, et al.  | - | 海外 | Transl Cancer Res. 2018;7(Suppl 7):S779-86. | - |
| - | The Trk family of neurotrophin receptors.  | Barbacid M.                               | - | 海外 | J Neurobiol. 1994;25:1386-403.              | - |
| - | TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy.  | Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC.           | - | 海外 | Cancer Discov. 2015;5:25-34.                | - |
| - | What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). | Drilon A, Li G, Dogan S, et al.           | - | 海外 | Ann Oncol. 2016;27:920-6.                   | - |
| - | ドデシル硫酸ナトリウムの長期毒性試験   | 福沢健治, 徳村彰, 山田貞二, et al.                   | - | 国内 | 衛生化学 1978;24:107-10.                        | - |

|   |             |            |   |    |  |   |
|---|-------------|------------|---|----|--|---|
| - | ラウリル硫酸ナトリウム | 日本医薬品添加剤協会 | - | 国内 | 医薬品添加物事典2021. Tokyo: 薬事日報社; 2021. pp. 697-8. | - |
|---|-------------|------------|---|----|--|---|



## 第5部 臨床試験報告書

## 5.2 全臨床試験一覧表

| 添付資料<br>番号 | タイトル     | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|----------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
| 5.2        | 全臨床試験一覧表 | -  | -      | -             | -   | -         | -             |

## 5.3 臨床試験報告書

## 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  
(該当なし)

## 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

| 添付資料<br>番号 | タイトル   | 著者 | 試験実施期間                    | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌  | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|--|----|---------------------------|---------------|------|-----------|---------------|
| 5.3.1.2-1  | PHASE I CLINICAL STUDY REPORT: A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Period, Four-Treatment Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Repotrectinib (TPX-0005) Administered as the To Be Marketed Formulation Versus the Current Clinical Formulation and the Effect of Food in Healthy Adult Male Subjects | -  | 2021年11月8日～<br>2022年2月16日 | 海外            | 社内資料 | 参考        | 無             |

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書  
(該当なし)

## 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 添付資料<br>番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
|            |      |    |        |               |     |           |               |

|           |  |   |   |    |      |    |   |
|-----------|--|---|---|----|------|----|---|
| 5.3.1.4-1 | Method Validation Report Validation of a Method for the Determination of TPX-0005 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-2 | Stability Report Evaluation of the Extended Stability of TPX-0005 in Human Plasma using High- Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
|           | REPORT AMENDMENT No. 01  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-3 | Non-Interference Report Non-Interference Evaluation for TPX-0005 in the Validated Method for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxy-Midazolam in Human Plasma and a Non-Interference Evaluation for Midazolam and 1-Hydroxy-Midazolam in the Validated Method for the Determination of TPX-0005 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
|           | MC18B-0284 Validation Report Amendment 01  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-4 | Method Validation Report Reprocessed Data from a Validation of a Method for the Determination of TPX-0005 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-5 | Stability Report Evaluation of the Extended Stability of TPX-0005 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |

|            |   |   |   |    |      |    |   |
|------------|---|---|---|----|------|----|---|
| 5.3.1.4-6  | Non-Interference Report Non-Interference Evaluation of Rifampin, 25-Desacetyl Rifampin, Itraconazole and Hydroxy Itraconazole in the Validated Method for the Determination of TPX-0005 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-7  | Cross Validation Report Cross Validation of a Method for the Determination of TPX-0005 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-8  | Stability Report Evaluation of the Solution Stability of TPX-0005 using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-9  | Non-Interference Report Non-Interference Evaluation for Trametinib, Sotorasib, Metformin, Digoxin, Rosuvastatin, Whole Blood Stability Evaluation and Hepatic Impaired Plasma Evaluation in the Validated Method for the Determination of TPX-0005 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-10 | Method validation for the determination of TPX-0005 in human plasma by LC-MS/MS   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
|            | Method Validation Report Addendum 01  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
|            | Method Validation Report Addendum 02  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-11 | Cross Validation for the Determination of TPX-0005 in Human Plasma by LC-MS/MS  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-12 | Quantitation of TPX-0005 in Human Plasma via LC-MS/MS Detection   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |

|            |   |   |   |    |      |    |   |
|------------|---|---|---|----|------|----|---|
| 5.3.1.4-13 | Quantitation of TPX-0005 in Human Urine Containing 0.5% Tween 20 via LC-MS/MS   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-14 | Quantitation of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection  | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-15 | Validation of a method for the LC+AMS analysis of <sup>14</sup> C-repotrectinib in plasma   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-16 | Qualification of a Chiral Method for the Determination of TPX-0005 and Three Enantiomers (TPX-0009, TPX-0015 and TPX-0016) in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
| 5.3.1.4-17 | Bioanalytical Report Determination of TPX-0005, TPX-0009, TPX-0015 and TPX-0016 Concentrations in Pooled TPX-0005-01 Human Plasma Samples   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 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

(該当なし)

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

(該当なし)

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

(該当なし)

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

| 添付資料<br>番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
|------------|------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|

|           |  |   |                      |    |      |    |   |
|-----------|--|---|----------------------|----|------|----|---|
| 5.3.3.1-1 | Clinical Study Report A Phase 1 Study to Investigate the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism of a Single Oral Dose and Pharmacokinetics of an Intravenous Tracer of [14C]-Repotrectinib in Healthy Male Subjects          | - | 2020年7月7日～2020年8月31日 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 無 |
|           | Clinical Study Report Addendum A Phase 1 Study to Investigate the Mass Balance, Pharmacokinetics, and Metabolism of a Single Oral Dose and Pharmacokinetics of an Intravenous Tracer of [14C]-Repotrectinib in Healthy Male Subjects | - | -                    | -  | -    | -  | - |
|           | ANALYTICAL REPORT Generation of a metabolite profile in a cross-subject plasma sample derived from humans administered an oral dose of 160 mg / 100 µCi 14C-repotrectinib by LC+AMS  | - | -                    | -  | -    | -  | - |
|           | Amended Final Report 1 Radioanalysis in Support of Clinical Protocol TPX-0005-09   | - | -                    | -  | -    | -  | - |

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書  
(該当なし)

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書  
(該当なし)

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

| 添付資料<br>番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
|------------|------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|

|           |   |   |                           |    |      |    |   |
|-----------|---|---|---------------------------|----|------|----|---|
| 5.3.3.4-1 | PHASE I CLINICAL STUDY REPORT: A Phase 1, Two-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Assess the Effects of Itraconazole and Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of Repotrectinib (TPX-0005) in Healthy Adult Male Subjects  | - | 2020年10月12日<br>～2021年2月8日 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 有 |
| 5.3.3.4-2 | PHASE I CLINICAL STUDY REPORT: A Phase 1, Open-Label, Randomized, Two-Period, Two-Treatment Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Single Dose Pharmacokinetics of Repotrectinib (TPX 0005) in Healthy Adult Male Subjects | - | 2020年12月21日<br>～2021年3月2日 | 海外 | 社内資料 | 参考 | 有 |

## 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

| 添付資料<br>番号 | タイトル  | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌  | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|---|----|--------|---------------|------|-----------|---------------|
| 5.3.3.5-1  | MODELING AND SIMULATION REPORT<br>Population PK Analysis of Repotrectinib (TPX-0005) in Healthy Subjects and in Subjects with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Mutations (TRIDENT-1) | -  | -      | 海外            | 社内資料 | 参考        | 有             |
| 5.3.3.5-2  | Population Pharmacokinetics of Repotrectinib in Adult and Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements  | -  | -      | 海外            | 社内資料 | 参考        | 有             |
|            | Erratum to Population Pharmacokinetics of Repotrectinib in Adult and Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements   | -  | -      | -             | -    | -         | -             |
| 5.3.3.5-3  | Integrated Concentration-QTcF Analysis of Repotrectinib   | -  | -      | 海外            | 社内資料 | 参考        | 有             |

|           |   |   |   |    |      |    |   |
|-----------|---|---|---|----|------|----|---|
| 5.3.3.5-4 | MODELING AND SIMULATION REPORT<br>Exposure-response analysis of Repotrectinib (TPX-0005) in subjects with advanced solid tumors harboring ALK, ROS1, or NTRK-3 Rearrangements (TRIDENT-1) | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 有 |
| 5.3.3.5-5 | Repotrectinib Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety in Subjects with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements                                    | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 有 |
| 5.3.3.5-6 | Cardiac Safety Report   | - | - | 海外 | 社内資料 | 参考 | 有 |
|           | Study 00515 Cardiac Safety Report Listings  | - | - | -  | -    | -  | - |

## 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  
(該当なし)

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

| 添付資料<br>番号 | タイトル  | 著者 | 試験実施期間                                     | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌  | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|---|----|--|---------------|------|-----------|---------------|
| 5.3.5.2-1  | A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of Repotrectinib in Subjects with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Molecular Rearrangements (TRIDENT-1) | -  | 2017年2月27日～<br>2022年6月20日<br>(Data cutoff) | 海外            | 社内資料 | 評価        | 有             |
|            | Note  | -  | -  | -             | -    | -         | -             |

|           |   |   |   |       |      |    |   |
|-----------|---|---|---|-------|------|----|---|
| 5.3.5.2-2 | Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study TPX-0005-01 (CA127-1024) Phase 1: A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1) | - | 2017年2月27日～<br>2022年12月19日<br>(Data cutoff) | 海外    | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.2-3 | Clinical Study Report for Study TPX-0005-01 Phase 2: A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1)                                 | - | 2019年8月20日～<br>2022年6月20日<br>(Data cutoff)  | 国内/海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.2-4 | Addendum 01 to the Clinical Study Report for Study TPX-0005-01 (CA127-1024) Phase 2: A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1) | - | 2019年8月20日～<br>2022年12月19日<br>(Data cutoff) | 国内/海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |
| 5.3.5.2-5 | TRIDENT-1 Phase 2 Japan Outputs for ROS1 NSCLC J-CTD  | - | 2019年8月20日～<br>2022年12月19日<br>(Data cutoff) | 国内/海外 | 社内資料 | 評価 | 有 |

## 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 添付資料<br>番号 | タイトル                              | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌  | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|-----------------------------------|----|--------|---------------|------|-----------|---------------|
| 5.3.5.3-1  | TPX-0005-01 ROS1 12m ISE Tables   | -  | -      | 海外            | 社内資料 | -         | -             |
|            | TPX-0005-01 ROS1 12m ISE Figures  | -  | -      | 海外            | 社内資料 | -         | -             |
|            | TPX-0005-01 ROS1 12m ISE Listings | -  | -      | 海外            | 社内資料 | -         | -             |



|           |   |   |   |    |      |   |   |
|-----------|---|---|---|----|------|---|---|
|           | INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS<br>PLAN version 1.0 | - | - | 海外 | 社内資料 | - | - |
|           | INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS<br>PLAN version 2.0 | - | - | 海外 | 社内資料 | - | - |
|           | INTEGRATED STATISTICAL ANALYSIS<br>PLAN version 3.0 | - | - | 海外 | 社内資料 | - | - |
| 5.3.5.3-2 | TPX-0005-01 ROS1 12m ISS Tables                     | - | - | 海外 | 社内資料 | - | - |
|           | TPX-0005-01 ROS1 12m ISS Listings                   | - | - | 海外 | 社内資料 | - | - |
| 5.3.5.3-3 | Note  | - | - | 海外 | 社内資料 | - | - |

5.3.5.4 その他の試験報告書  
(該当なし)

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書  
(該当なし)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

| 添付資料<br>番号 | タイトル          | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|---------------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
| 5.3.7.1    | 主要な臨床試験の症例一覧表 | -  | -      | -             | -   | -         | -             |

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

| 添付資料<br>番号 | タイトル        | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|-------------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
| 5.3.7.2    | 有害事象発現症例一覧表 | -  | -      | -             | -   | -         | -             |

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

| 添付資料<br>番号 | タイトル           | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|----------------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
| 5.3.7.3    | 重篤な有害事象発現症例一覧表 | -  | -      | -             | -   | -         | -             |

## 5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

| 添付資料<br>番号 | タイトル             | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
| 5.3.7.4    | 臨床検査値異常変動発現症例一覧表 | -  | -      | -             | -   | -         | -             |

## 5.3.7.5 臨床検査値の変動図

| 添付資料<br>番号 | タイトル      | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌 | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|-----------|----|--------|---------------|-----|-----------|---------------|
| 5.3.7.5    | 臨床検査値の変動図 | -  | -      | -             | -   | -         | -             |

## 5.4 参考文献

| 添付資料<br>番号 | タイトル   | 著者                                    | 試験実施期間 | 実施場所<br>国内/海外 | 掲載誌   | 評価/<br>参考 | 申請電子データ<br>有無 |
|------------|--|---------------------------------------|--------|---------------|---|-----------|---------------|
| 5.4        | 2002年の肺癌治療例の全国集計に関する報告   | 澤端章好,<br>浅村尚生,<br>呉屋朝幸, 他             | -      | -             | 日呼外会誌<br>[Internet]. 2010<br>[cited 2023 Sep<br>19];24(1):110-<br>24. Available<br>from:<br><a href="https://www.jstage.jst.go.jp/article/jacsurg/24/1/24_1_110/_pdf">https://www.jstage.jst.go.jp/article/jacsurg/24/1/24_1_110/_pdf</a> . | -         | -             |
|            | A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer | Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al  | -      | -             | Clin Cancer Res. 2016;22(10):2351-8   | -         | -             |
|            | Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1   | Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al | -      | -             | N Engl J Med. 2013;368(25):2395-401   | -         | -             |

|   |   |   |   |  |   |   |
|---|---|---|---|--|---|---|
| Clinical and molecular factors that impact the efficacy of first-line crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer: A large multicenter retrospective study | Zhang Y, Zhang X, Zhang R, et al            | - | - | BMC Med. 2021;19:206   | - | - |
| CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome   | Ou SH, Zhu VW                               | - | - | Lung Cancer. 2019;130:201-7  | - | - |
| Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer  | Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al | - | - | N Engl J Med. 2002;346(2):92-8   | - | - |
| Cyramza® (ramucirumab)  | Eli Lilly and Company                       | - | - | United States Prescribing Information 2020   | - | - |
| Efficacy and safety of weekly nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer  | Satouchi M, Okamoto I, Sakai H, et al       | - | - | Lung Cancer. 2013;81(1):97-101   | - | - |
| Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement  | Zhang L, Jiang T, Zhao C, et al             | - | - | Oncotarget. 2016;7(46):75145-54  | - | - |
| Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials   | Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al    | - | - | [published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):e70]<br>[published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):e341].<br>Lancet Oncol. 2020;21(2):261-270 | - | - |

|   |  |   |   |  |   |   |
|---|--|---|---|--|---|---|
| Focus on ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Crizotinib, resistance mechanisms and the newer generation of targeted therapies                         | D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, et al  | - | - | Cancers 2020;12(11):3293   | - | - |
| Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer; 2020. Lung  | Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al, eds     | - | - | [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: <a href="https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf">https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf</a> .   | - | - |
| Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer  | Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al           | - | - | Cell. 2007;131(6):1190-203   | - | - |
| Immune checkpoint inhibitor treatment in patients with oncogene- addicted non-small cell lung cancer (NSCLC): summary of a multidisciplinary round-table discussion | Berghoff AS, Bellosillo B, Caux C, et al | - | - | ESMO Open. 2019;4(3):e000498. Published 2019 Jun 17  | - | - |
| Key Statistics for Lung Cancer  | ACS. American Cancer Society             | - | - | [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: <a href="https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html">https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html</a> . | - | - |
| Long-term efficacy and safety of entrectinib in ROS1 fusion-positive NSCLC  | Drilon A, Chiu C-H, Fan Y, et al         | - | - | JTO Clin Res Rep. 2022;3(6):100332   | - | - |

|  |  |   |   |  |   |   |
|--|--|---|---|--|---|---|
| Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [updated version published 15 September 2020 by ESMO Guidelines Committee] | Planchard D, Popat S, Kerr K, et al          | - | - | Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237  | - | - |
| Non-Small Cell Lung Cancer   | National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | - | - | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 3.2023 –13 April 2023 | - | - |
| Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up   | Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al         | - | - | Ann Oncol. 2023;34:339-57  | - | - |
| Patterns of metastatic spread and mechanisms of resistance to crizotinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer   | Gainor JF, Tseng D, Yoda S, et al            | - | - | JCO Precis Oncol. 2017   | - | - |
| Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer   | Wu YL, Yang JCH, Kim DW, et al               | - | - | J Clin Oncol. 2018;36:1405-11  | - | - |
| Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer                          | Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al  | - | - | J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51  | - | - |
| Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer  | Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al    | - | - | J Clin Oncol. 2000;18(1):122-30  | - | - |
| Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib   | Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, et al        | - | - | Mol Oncol. 2022;16(10):2000-14   | - | - |

|   |  |   |   |   |   |   |
|---|--|---|---|---|---|---|
| Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events  | Yuan J, Cheng Z, Feng J, et al             | - | - | BMC Pulm Med. 2022;22:162   | - | - |
| Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group | Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al | - | - | J Clin Oncol. 2003;21(16):3016-24                                   | - | - |
| Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer  | Lin JJ, Shaw AT                            | - | - | J Thorac Oncol. 2017;12(11):1611-25. doi:10.1016/j.jtho.2017.08.002 | - | - |
| Repotrectinib (TPX-0005) Is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations  | Drilon A, Ou SH, Cho BC, et al             | - | - | Cancer Discov. 2018;8(10):1227-36                                   | - | - |
| Response to immune checkpoint inhibition as monotherapy or in combination with chemotherapy in metastatic ROS1-rearranged lung cancers  | Choudhury NJ, Schneider JL, Patil T, et al | - | - | JTO Clin Res Rep. 2021;2(7):100187                                  | - | - |
| ROS-1 fusions in non-small-cell lung cancer: Evidence to date   | Gendarme S, Bylicki O, Chouaid C, et al    | - | - | Curr Oncol. 2022;29(2):641-58                                       | - | - |
| ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers   | Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al         | - | - | J Clin Oncol. 2012;30(8):863-70                                     | - | - |

|   |  |   |   |   |   |   |
|---|--|---|---|---|---|---|
| SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016  | Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. National Cancer Institute. Bethesda, MD | - | - | <a href="https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/">https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/</a> , based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. [Internet]. [Cited 2023 Sep 19] | - | - |
| The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib   | Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al  | - | - | J Thorac Oncol. 2018;13(11):1717-26   | - | - |
| Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management   | He Y, Zhou C   | - | - | Transl Lung Cancer Res. 2019;8(Suppl 3):S318-S320   | - | - |
| Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer | Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al  | - | - | J Clin Oncol. 2021;39(11):1253-63   | - | - |
| Xalkori® (crizotinib)   | Pfizer   | - | - | United States Prescribing Information July 2022   | - | - |

|                           |                         |   |   |  |   |   |
|---------------------------|-------------------------|---|---|--|---|---|
| がんの統計2022                 | 公益財団法人がん研究振興財団          | - | - | [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: <a href="https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf">https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022.pdf</a> . | - | - |
| 改訂第7版<br>がん化学療法レジメンハンドブック | 遠藤一司,<br>加藤裕芳,<br>松井礼子編 | - | - | 羊土社; 2022  | - | - |



|   |                |          |          |   |          |          |
|---|----------------|----------|----------|---|----------|----------|
| <p>肺癌患者におけるPCRを用いたマルチ遺伝子検査の手引き第1.0版2023年5月10日</p> | <p>日本肺癌学会編</p> | <p>-</p> | <p>-</p> | <p>[Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: <a href="https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/%E8%82%BA%E7%99%8C%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AB%E3%81%8A%E3%81%91%E3%82%8BPCR%E3%82%92%E7%94%A8%E3%81%84%E3%81%9F%E3%83%9E%E3%83%AB%E3%83%81%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D.pdf">https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/%E8%82%BA%E7%99%8C%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AB%E3%81%8A%E3%81%91%E3%82%8BPCR%E3%82%92%E7%94%A8%E3%81%84%E3%81%9F%E3%83%9E%E3%83%AB%E3%83%81%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D.pdf</a></p> | <p>-</p> | <p>-</p> |
|---|----------------|----------|----------|---|----------|----------|

|   |         |   |   |  |   |   |
|---|---------|---|---|--|---|---|
| 肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き 第1.0版 2017年4月6日           | 日本肺癌学会  | - | - | [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: <a href="https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1398.pdf">https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1398.pdf</a>   | - | - |
| 肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き第2.0版2021年10月20日 | 日本肺癌学会編 | - | - | [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: <a href="https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/NGS%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3-2%E7%89%88%E6%9C%80%E7%B5%82_version.MM.Oct.21.2021.pdf">https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/NGS%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3-2%E7%89%88%E6%9C%80%E7%B5%82_version.MM.Oct.21.2021.pdf</a> | - | - |
| 肺癌診療ガイドライン 2022年版                                 | 日本肺癌学会編 | - | - | [Internet]. [Cited 2023 Sep 19]. Available from: <a href="https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/">https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/</a>   | - | - |