イブトロジーカプセル 200mg 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、日本化薬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。

日本化薬株式会社

目次

略語一覧 2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 3
1.5.2.1 背景 3
1.5.2.1.1 対象疾患 3
1.5.2.1.2 現行の治療 3
1.5.2.2 臨床開発計画 4
参考文献 8

図

図 1.5-1 開発の経緯図 6

略語一覧

略語	英名	和名
CNS	central nervous system	中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate	確定された客観的奏効割合
DOR	duration of response	奏効期間
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine kinase, receptor	－
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

タレトレクチニブ（以下、臨床で用いられた製剤を「本剤」、有効成分を「タレトレクチニブ」と区別して表記する）は、ROS1／NTRK 阻害薬として、最初に第一三共株式会社により発見された。

受容体型チロシンキナーゼは、癌の増殖や発生に関与する多くの細胞内シグナル伝達過程で重要な役割を担っている（Pacenta et al. 2018）。腫瘍形成を促進するドライバー遺伝子である *ROS1* 遺伝子の再構成又は融合は、NSCLC を含む様々なヒト悪性腫瘍で広く認められている（Zhu et al. 2015）。*ROS1* はヒト 6 番染色体（6q22.1）上に位置しており、*ROS1* 遺伝子が複数のパートナー遺伝子と再構成されることで、キナーゼ活性が恒常的に活性化する膜貫通型チロシンキナーゼ受容体をコードする。

タレトレクチニブは、野生型 ROS1 融合及び ROS1 TKI 耐性変異の両方に対して活性を有する、選択性の高い、CNS 移行性の次世代 ROS1 TKI である。非臨床試験では、タレトレクチニブは *ROS1* 融合遺伝子を発現した腫瘍及び G2032R 変異を含む二次変異を発現した腫瘍に対して、著しい腫瘍増殖阻害作用を示した。タレトレクチニブは、他の ROS1 TKI と異なり神経学的有害事象に関連する TRKB に対して ROS1 への選択性が約 11～20 倍高かった（Nagasaka et al. 2024，Katayama et al. 2019，Liu et al. 2020）。さらに、in vivo 試験では、タレトレクチニブは BALB/c ヌードマウスの LU-01-0414 頭蓋内異種移植モデルで生存期間の中央値を有意に延長させ、脳転移を有する肺癌患者の新たな治療選択肢としての可能性が示された。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 背景

1.5.2.1.1 対象疾患

肺癌は、米国の癌死因の第 1 位であり、2021 年の全ての癌死因の約 25%を占める（Siegel et al. 2021）。NSCLC は肺癌の中で最も頻度が高く、全肺癌患者の約 85%を占めており、さらに腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌などの組織型に分類される。NSCLC 患者の約 70～80%では、初回診断時に局所進行又は遠隔転移が認められる。進行した NSCLC は依然として致死率が高く、5 年生存率は 10%未満と推定されている（American Cancer Society 2024, NATIONAL CANCER INSTITUTE 2024）。日本国内においても、2020 年の肺癌の罹患者数は全ての癌の中で男性及び女性ともに 3 番目に多く、男性の癌死因の第 1 位、女性の癌死因の第 2 位である（がん情報サービス）。

ROS1 融合遺伝子の発現率は NSCLC 患者の約 1～2%であり、稀な分子サブタイプである。臨床的には、NSCLC の *ROS1* 再構成は、特に進行期では脳転移と関連しており、予後不良である（Bergethon et al. 2012，Yuan et al. 2022）。他の一般的なドライバー遺伝子変異と同様に、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC は腺癌が多く、また、若年者、女性、非喫煙者であることが多い（Chevallier et al. 2021）。

1.5.2.1.2 現行の治療

ROS1 遺伝子変異に対する分子標的薬（ROS1 TKI）が開発・承認されるまでは、白金製剤併用化学療法が *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の標準治療であった。現在、米国では ROS1 TKI としてクリゾチニブ（2016 年承認）、エヌトレクチニブ（2019 年承認）及びレポトレクチニブ（2023 年

承認）の 3 剤が承認されており、国内でも、クリゾチニブ（2017 年 5 月承認）、エヌトレクチニブ（2020 年 2 月承認）及びレポトレクチニブ（2024 年 9 月承認）の 3 剤が承認されている。日本の肺癌診療ガイドライン 2024 年版では、*ROS1* 融合遺伝子陽性の IV 期 NSCLC の一次治療にはクリゾチニブ、エヌトレクチニブ又はレポトレクチニブの単独療法が推奨されている（肺癌診療ガイドライン. 2024）。一方で、一次治療増悪後は、全身状態に応じて化学療法及び／又は免疫チェックポイント阻害薬が推奨されている。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC には治療選択肢があるものの、ROS1 TKI 未治療患者及び ROS1 TKI 既治療患者のいずれに対しても、依然としてアンメットメディカルニーズが存在する。

- クリゾチニブは血液脳関門の透過性が低いため、CNS 内の活性が限定され、CNS 病変の再発がよくみられる。
- エヌトレクチニブはクリゾチニブと比較して CNS への移行性及び CNS 内の活性が改善している。しかしながら、回転性めまい等を含む浮動性めまい（38%）や味覚不全（44%）などの神経学的副作用が多く認められた（ROZLYTREK (entrectinib) USPI. 2024）。
- ROS1 TKI に対する耐性が発現するため、ROS1 TKI の臨床的ベネフィットには限界があり、再発につながる（Waliany et al. 2024）。クリゾチニブ及びエヌトレクチニブに対する ROS1 TKI 耐性変異として、G2032R 変異等が知られている（Awad et al. 2013）。クリゾチニブ及びエヌトレクチニブの DOR 及び PFS の中央値はいずれも 2 年未満である。
- レポトレクチニブは良好な有効性を示したが、レポトレクチニブを投与した被験者（N=426）の 75%超に、回転性めまい等を含む浮動性めまい（全 Grade：65%）、歩行障害や平衡障害等を含む運動失調（全 Grade：28%）、味覚消失等を含む味覚不全（全 Grade：54%）、神経痛等を含む末梢性ニューロパチー（全 Grade：49%）など広範囲にわたる神経学的副作用が認められた（AUGTYRO™ (repotrectinib) USPI. 2024）。

以上のように、既存の ROS1 TKI には有効性及び安全性の観点でいくつかの課題がある。そのため、臨床的に重要な神経学的有害事象の発現が少なく、良好な安全性プロファイルを維持しつつ、野生型 ROS1 融合及び ROS1 TKI 耐性変異の両方に対して有効であり、かつ脳転移に対しても有効な、新たな ROS1 TKI の開発が必要である。

本剤は、このアンメットメディカルニーズを満たし、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の新たな治療選択肢になることが期待される。

1.5.2.2 臨床開発計画

タレトレクチニブは最初に第一三共株式会社によって発見・開発され、2019 年に AnHeart Therapeutics 社（以下、AHT）が第一三共株式会社からグローバル研究開発プログラムを正式に引き継いだ。日本化薬株式会社は、2023 年に国内における本剤の独占的販売権に関するライセンス契約を AHT と締結した。なお、AHT は 2024 年上半期に Nuvation Bio 社（以下、NVB）により買収されている。

本剤の有効性は、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC を対象とした国際共同第 II 相試験（AB-106-G208 試験（以下、G208 試験））及び中国第 II 相試験（AB-106-C203 試験（以下、C203 試験））に基づき評価した。

本剤の安全性は、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 又はその他の固形腫瘍を対象とした第 I 相試験 2 試験（DS6051-A-J102 試験（以下、J102 試験）、DS6051-A-U101 試験）及び第 II 相試験 2 試験（G208 試験、C203 試験）、並びに *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍を対象とした第 II 相試験（AB-106-C205 試験）の 5 試験を統合解析した結果に基づき評価した。

G208 試験及び C203 試験の ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群における cORR はいずれも事前に設定した閾値を上回る奏効が得られ、本剤の効果は高く、持続的であり、臨床的に意義のある有効性を示した。安全性の統合解析結果では、本剤の忍容性は高く、多くの被験者で投与を中止することなく管理可能な安全性プロファイルが示された。

また、G208 試験の部分集団解析の結果、本剤の高い有効性（cORR）は日本人、アジア人及び欧米人で同様であり、J102 試験及び G208 試験から得られた日本人の安全性データより、日本人での本剤の安全性プロファイルは良好であった。

これらのことから、日本化薬株式会社は「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として、本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

本剤の製造販売承認申請に係る品質、非臨床及び臨床試験の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。非臨床試験の概括評価については 2.4 項に、また臨床に関する概括評価については 2.5 項に記載した。

図 1.5-1　開発の経緯図

CTD 区分	試験名	CTD 記載箇所	試験期間
原薬	原薬製法の検討	2.3.S.2	[redacted]
	原薬の規格及び試験方法の検討	2.3.S.4	
	原薬の安定性試験	2.3.S.7	
製剤	製剤製法の検討	2.3.P.2	
	製剤の規格及び試験方法の検討	2.3.P.5	
	製剤の安定性試験	2.3.P.8	
薬理試験	効力を裏付ける試験	2.6.2.2	
	副次的薬理試験	2.6.2.3	
	安全性薬理試験	2.6.2.4	
薬物動態試験	吸収	2.6.4.3	
	分布	2.6.4.4	
	代謝	2.6.4.5	
	薬物相互作用	2.6.4.7	
毒性試験	反復投与毒性試験	2.6.6.3	
	遺伝毒性試験	2.6.6.4	
	生殖発生毒性試験	2.6.6.6	
	その他の毒性試験	2.6.6.8	
臨床試験	AB-106-C110	2.7.6.1	
	AB-106-C111	2.7.6.2	
	AB-106-C114	2.7.6.3	
	AB-106-U112	2.7.6.4	
	AB-106-U113	2.7.6.5	
	DS6051-A-U101	2.7.6.6	

CTD 区分	試験名	CTD 記載箇所	試験期間
	DS6051-A-J102	2.7.6.7	[redacted]
	AB-106-G208	2.7.6.8	
	AB-106-C203	2.7.6.9	
	AB-106-C205	2.7.6.10	

参考文献

- American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates.
- AUGTYRO™ (repotrectinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2024.
- Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng YL, Brooun A, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. N Engl J Med. 2013;368(25):2395-401.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol. 2012;30(8):863-70.
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. World J Clin Oncol. 2021;12(4):217-37.
- Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. Nat Commun. 2019;10(1):3604.
- Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Ann Oncol. 2020;31(9):1207-15.
- Nagasaka M, Brazel D, Ou SI. Taletrectinib for the treatment of ROS-1 positive non-small cell lung cancer: a drug evaluation of phase I and II data. Expert Opin Investig Drugs. 2024;33(2):79-84.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*Explorer. 2024.
- Pacenta HL, Macy ME. Entrectinib and other ALK/TRK inhibitors for the treatment of neuroblastoma. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3549-61.
- Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1717-26.
- ROZLYTREK™ (entrectinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2024.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
- Waliany S and Lin JJ. Taletrectinib: TRUST in the continued evolution of treatments for ROS1 fusion-positive lung cancer. J Clin Oncol. 2024;42(22):2622-7.
- Yuan J, Cheng Z, Feng J, Xu C, Wang Y, Zou Z, et al. Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events. BMC Pulm Med. 2022;22(1):162.
- Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(3):300-9.
- 肺癌診療ガイドライン－悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2024 年版

略語一覧

ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬

1.6 外国における使用状況等に関する資料

taletrectinib は 2024 年 12 月に中国で最初に承認を取得し、2025 年 1 月現在、米国で審査中である。外国における承認状況及び審査状況をそれぞれ表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示した。

表 1.6-1 外国における承認状況（2025 年 1 月現在）

国名	販売名	承認年月日	適応症
中国	达伯乐／DOVBLERON	2024 年 12 月 17 日	ROS1-TKI による治療歴のある成人における局所進行又は転移性の *ROS1* 陽性非小細胞肺癌
		2024 年 12 月 25 日	ROS1-TKI による治療歴のない成人における局所進行又は転移性の *ROS1* 陽性非小細胞肺癌

表 1.6-2 外国における申請状況（2025 年 1 月現在）

国名	販売名	申請年月日	適応症
米国	IBTROZI	2024 年 10 月 24 日	成人における局所進行又は転移性の *ROS1* 陽性非小細胞肺癌

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名は商標®を除いて表記した.

販売名	イブトロジーカプセル200mg	オータイロカプセル40mg	ロズリートレクカプセル100mg ロズリートレクカプセル200mg	ザーコリカプセル200mg ザーコリカプセル250mg
一般的名称	タレトレクチニブ	レポトレクチニブ	エヌトレクチニブ	クリゾチニブ
会社名	日本化薬株式会社	ブリストル･マイヤーズ スクイブ株式会社	中外製薬株式会社	ファイザー株式会社
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	*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 ○*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 ○*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
電子化された添付文書の改訂年月日	―	2024 年 11 月改訂（第 2 版）	2023 年 11 月改訂（第 10 版）	2023 年 3 月改訂（第 2 版）

＊2024年11月改訂(第2版)
2024年9月作成(第1版)

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 9 1

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

承認番号	30600AMX00256000
＊販売開始	2024年11月

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
レポトレクチニブカプセル

劇薬、処方箋医薬品[注)]

オーダイロ® カプセル 40mg

Augtyro® capsules 40mg

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 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 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 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[注)]	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） 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。
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。

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］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、臨床曝露量（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[1),2)]。［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 イトラコナゾール、ベラパミル、クラリスロマイシン等 ［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 アミオダロン、イトラコナゾール、ベラパミル等 ［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 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 ［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 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 ［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	γ-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[3)]。また、in vivo試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた[4)]。［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/日以上の群で認められた。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[2),5)]。

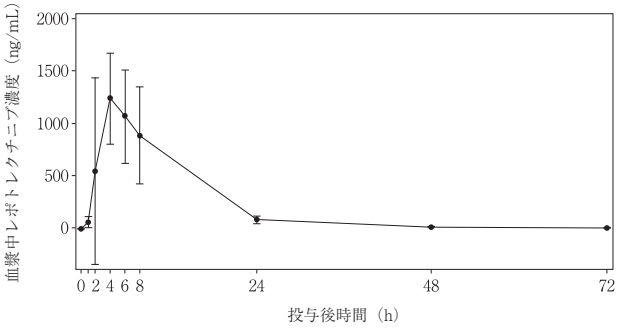
16. 薬物動態

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[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）
Cmax（ng/mL）	1350（46.4）
Tmax（h）	3.81（1.95、5.62）
AUClast（ng・h/mL）	11800（44.4）

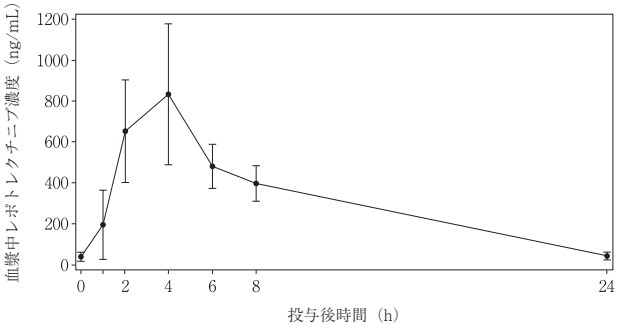
Tmaxは中央値（最小値、最大値）で示し、それ以外は幾何平均値（変動係数%）で示した。

固形癌患者に本剤40mgから240mg[注)]を単回経口投与したときのレポトレクチニブのCmax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[2)]（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Cmax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[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 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[2)]（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[7)]（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[8)]（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［^{14}C］レポトレクチニブ100 μgを単回静脈内投与[注)]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[7)]（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[9)]。

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[10)]。

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[11)]。健康成人男性（7例）に［^{14}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[12)]。

16.5 排泄

健康成人男性（7例）に［^{14}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[12)]（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[注)]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[13)]（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[13)]（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[14)]（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）[15)]。

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[16)]。

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

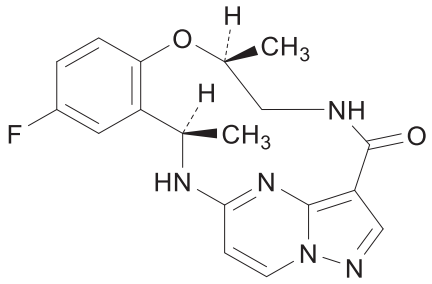
レポトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）、ROS1、ALK等に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。レポトレクチニブは、ROS1融合タンパク等のチロシンキナーゼ活性を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

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[17]。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[18]。

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*)-4^5-Fluoro-3,6-dimethyl-5-oxa-2,8-diaza-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidina-4(1,2)-benzenacyclononaphan-9-one
分子式：$C_{18}H_{18}FN_5O_2$
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

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

30カプセル［10カプセル（PTP）×3］

23．主要文献

1）社内資料：ラット胚・胎児発生用量設定試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.2.1）
2）社内資料：第Ia相用量漸増試験（改変空腹条件下投与）（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
3）社内資料：TK6細胞を用いたin vitro小核試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4.1.2）
4）社内資料：ラットin vivo小核試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4.2.1）
5）社内資料：幼若ラット反復投与毒性及び回復性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.4.2）
6）社内資料：日本人患者における単回及び反復投与時のPK（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.6）
7）社内資料：TPX-0005-09試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.1.2.1.1）
8）社内資料：TPX-0005-11試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.1.2.2.2）
9）社内資料：血漿蛋白結合率（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.2.1）
10）社内資料：血球移行性（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.3）
11）社内資料：代謝（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.5）
12）社内資料：TPX-0005-09試験パートB（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
13）社内資料：TPX-0005-10試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.3）
14）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（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.5）
15）社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.7）
16）社内資料：国際共同第I/Ⅱ相試験（TRIDENT-1試験）第Ⅱ相パート（2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.5.2）
17）社内資料：In vitro薬効薬理試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）
18）社内資料：In vivo薬効薬理試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・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

＊25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2025年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・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

®：登録商標

＊＊2023年11月改訂（第10版）
＊2023年6月改訂

貯　　法：室温保存
＊＊有効期間：4年

日本標準商品分類番号
874291

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

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、処方箋医薬品注)

ロズリートレク®カプセル100mg
ロズリートレク®カプセル200mg
ROZLYTREK® Capsules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

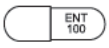
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ロズリートレクカプセル100mg	ロズリートレクカプセル200mg
有効成分	1カプセル中 エヌトレクチニブ100mg	1カプセル中 エヌトレクチニブ200mg
添加剤	内容物：無水乳糖、酒石酸、クロスポビドン、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	
	カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色5号

3.2 製剤の性状

販　売　名	ロズリートレクカプセル100mg	ロズリートレクカプセル200mg
剤　　形	硬カプセル	硬カプセル
色　　調	うすい黄色	明るい黄赤色
外　　形		
号　　数	2号	0号
質　　量	286mg	546mg
識別コード	ENT100	ENT200

4．効能又は効果

○*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
○*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^2（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^2 1日1回経口投与）

体表面積（m^2）	投与量（1日1回）
0.43～0.50	100mg
0.51～0.80	200mg
0.81～1.10	300mg
1.11～1.50	400mg
≧1.51	600mg

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエ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^2）	減量レベル	投与量
0.43～0.50	通常投与量	100mg/日
	一次減量	100mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週3日投与
	中止	100mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。

体表面積（m^2）	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[注]	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害（QT間隔延長を除く）	全Grade	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	
QT間隔延長	Grade2の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade3の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し､回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・7日以内に回復した場合、1用量レベル減量して投与再開する。 ・7日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade4の場合	投与中止する。	
認知障害、運動失調	Grade2以上の場合	・初発の場合、Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
失神	全Grade	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
貧血又は好中球減少	Grade3の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。	
	Grade4の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	
間質性肺疾患	Grade1又は2の場合	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発した場合、投与中止する。	
	Grade3又は4の場合	投与中止する。	
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

8．重要な基本的注意

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

9．特定の背景を有する患者に関する注意

＊9.3 肝機能障害患者

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、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

エヌトレクチニブは、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 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム等 グレープフルーツジュース [16.4、16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3A阻害剤との併用により、エ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 リファンピシン、フェニトイン、モダフィニル等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	CYP3A誘導剤との併用により、エ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 ミダゾラム、シンバスタチン、リバーロキサバン等 [16.7.3参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害（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	
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[1)]。

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[2)]。[9.4.2参照]

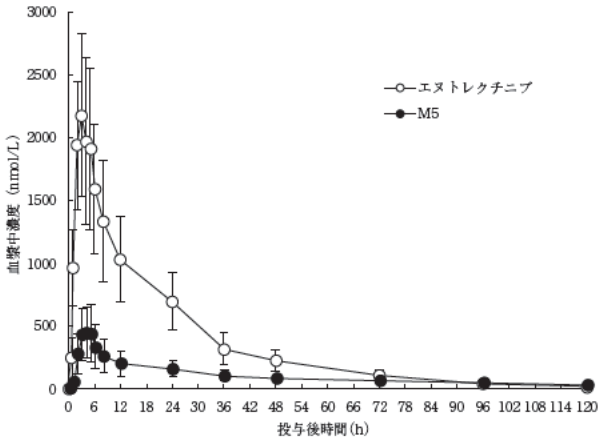
16. 薬物動態

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[3)]。

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[注1)]

	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (nmol/L・h)
エヌトレクチニブ (n=12)	3.00 (2.00 - 5.00)	2170 (39.6)	18.3 (19.6)	40800 (47.2)
M5 (n=12)	3.50 (3.00 - 5.00)	430 (48.4)	40.6 (20.5)	12600 (47.0)

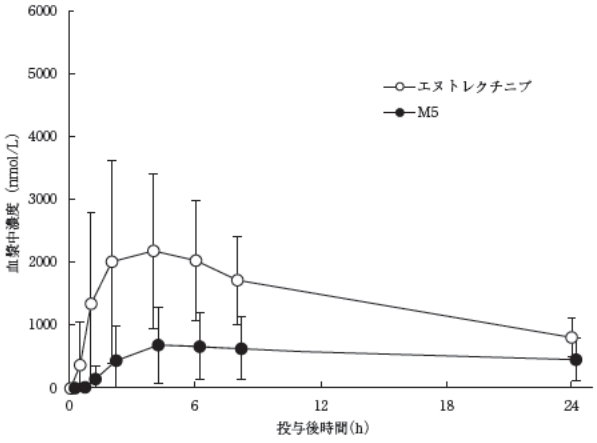
注1）T_{max}は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。

16.1.2 反復投与

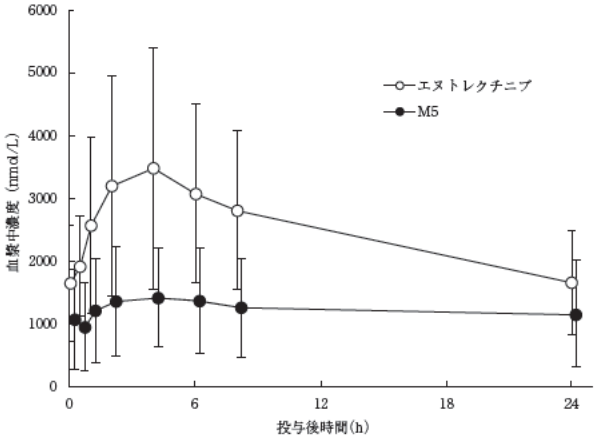
NTRK1/2/3、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第Ⅰ相試験（STARTRK-1）において、癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[4]（外国人データ）。投与1日目及び14日目のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値（%幾何変動係数）はそれぞれ1.35（47.0%）及び1.55（49.1%）、M5の蓄積率はそれぞれ2.08（81.7%）及び2.84（93.1%）であり、中程度～高度のばらつきを示した。

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

投与1日目（n=18）



投与14日目（n=15）



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

		T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol/L・h)
投与1日目	エヌトレクチニブ (n=18)	4.00 (2.00 - 8.00)	2250 (57.5)	31800[注2)] (47.7)
	M5 (n=18)	4.00 (2.00 - 24.0)	622 (79.2)	10200[注2)] (81.5)
投与14日目	エヌトレクチニブ (n=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000[注3)] (76.5)
	M5 (n=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000[注3)] (97.4)

注2）n=16

注3）n=9

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性45例に本剤600mgを食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するエヌトレクチニブのC_{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[5]（外国人データ）。

16.3 分布

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

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

16.4 代謝

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

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

16.5 排泄

健康成人男性6例に^{14}C-エヌトレクチニブ600mgを単回経口投与したとき、投与後312時間までに糞中へ82.9%、尿中へ3.06%の放射能が排泄された。また、投与後264時間までに糞中へ排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及びM5の割合は、投与量に対してそれぞれ35.7%及び22.1%であった[7]（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/Ⅰb 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^{2}を1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC（エヌトレクチニブ及びM5の和）の比は、0.8～1.2の範囲内であった。また、上記の母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤を体表面積の区分ごとの用量で1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC（エヌトレクチニブ及びM5の和）の比は、体表面積が0.43～0.50m^{2}の範囲では0.65～0.74であった一方、体表面積が0.51～1.50m^{2}の範囲では0.85～1.28であった[10)]。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者に、本剤100mg[注4)]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）におけるエヌトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比［90%CI］はそれぞれ1.25［0.904、1.74］及び1.57［1.03、2.41］であった。中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者（12例）におけるC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比［90%CI］はそれぞれ0.905［0.678、1.21］及び1.54［1.06、2.24］であった。また、重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者（11例）におけるC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比［90%CI］はそれぞれ0.778［0.580、1.04］及び1.80［1.22、2.66］であった[11)]（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、エヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

16.7 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[注5)]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、エヌトレクチニブの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[12)]（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、エヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

16.7.2 リファンピシン

健康成人男性10例に、本剤600mgをCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、エヌトレクチニブの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0.444[0.353、0.559]及び0.233[0.184、0.295]であった[12](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ミダゾラム

固形癌患者10例に、本剤600mgを1日1回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したとき、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.786[0.659、0.937]及び1.50[1.29、1.73]であった[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 その他

健康成人男性10例に、本剤600mgをP-gp基質薬であるジゴキシン0.5mgと単回併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.28[0.982、1.67]及び1.18[1.06、1.32]であった[14](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_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.765[0.676、0.866]及び0.745[0.647、0.859]であった[15](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[16](*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[17]。

*NTRK*融合遺伝子陽性患者の奏効率(癌腫別)

癌腫	奏効例数/実施例数	奏効率(%) (95%信頼区間)
肉腫	6/13	46.2 (19.22-74.87)
非小細胞肺癌	6/9	66.7 (29.93-92.51)
乳癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
乳腺相似分泌癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
甲状腺癌	1/5	20.0 (0.51-71.64)
結腸・直腸癌	1/3	33.3 (0.84-90.57)
神経内分泌腫瘍	1/3	33.3 (0.84-90.57)
膵癌	2/3	66.7 (9.43-99.16)
婦人科癌	1/2	50.0 (1.26-98.74)
胆管細胞癌	1/1	100.0 (2.50-100.0)

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

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[18]。

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[17]。

年齢	癌腫	用量[注1)] (mg/m^2)	最良総合効果[注2)]
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^2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[19)-21)]。

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[22]。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[23)-26)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エヌトレクチニブ（Entrectinib）（JAN）

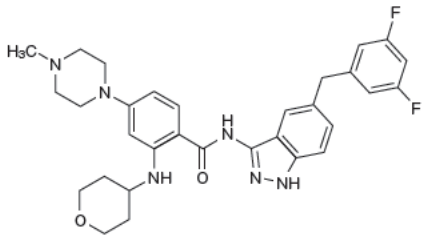
化学名：*N*-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

分子式：$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$

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

ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202311A

日本標準商品分類番号
874291

*2023年3月改訂（第2版）
2020年2月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品[注)]

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

ザーコリ®カプセル 200mg
ザーコリ®カプセル 250mg
XALKORI® Capsules

	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）

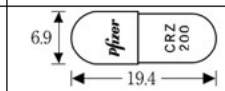
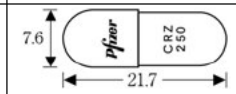
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 ロミタピドを投与中の患者［10.1参照］

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 クリゾチニブ　200.00mg	1カプセル中 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、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） 酸化チタン、三二酸化鉄	

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 200mg	 1号硬カプセル	Pfizer CRZ 200	キャップ：淡赤色 ボディ：白色
ザーコリカプセル 250mg	 0号硬カプセル	Pfizer CRZ 250	キャップ：淡赤色 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[注1)]	1	2	3	4
血液系[注2)]	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[注3)]。
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 [1.3、8.2、11.1.2参照]	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[注4)]。	
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[注5)] [1.3、8.2、11.1.2参照]	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患 [1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]	投与を中止する。			
QT間隔延長 [8.3、9.1.2、10.2、11.1.3参照]	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[注4)]。	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_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）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[1)]。[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[2)]。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[3,4)]。

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 （ジャクスタピッド） [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 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_{max}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[5)]。 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 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_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した[6)]。 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 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_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した[7)]。 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 イミプラミン ピモジド等 [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、Al-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		筋痙縮、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、腎膿瘍	
＊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[8]。

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[8]。

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[9]。

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[注]、250及び400mg[注]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[10]。

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)]（hr）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
150mg[注]	6	5.00（5.00, 6.00）	73.5（26）	1482（472）	41.1（6.8）
250mg	6	5.00（4.00, 6.00）	164（51）	4020（1313）	29.9（4.0）
400mg[注]	6	5.00（5.00, 6.00）	243（61）	6817（2098）	29.1（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）

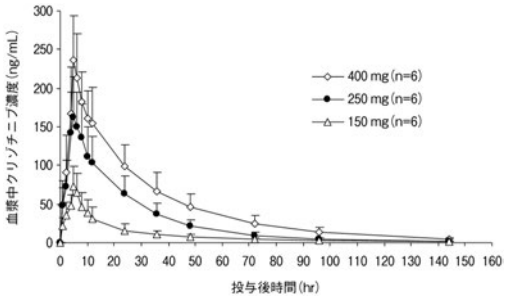


図1. 健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均+標準偏差）

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[11]。

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)]（hr）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{τ}（ng・hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
単回	5	6.00（4.00, 8.02）	131（33）	955（348）	3180（1398）	39.5（5.9）
反復	5	4.00（0.00, 6.05）	493（106）	4608（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[注]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[12]（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[13]（外国人データ）。

16.3 分布

本剤50mgを静脈内投与[注]したときの定常状態の分布容積は、1772Lであった[12]（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[14]。

*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[14]。

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[15]。

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[16]。

16.5 排泄

健康被験者6例に^{14}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[16]（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[17]（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[18]（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[a)]

パラメータ（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_{max} (ng/mL)	375.1 (50)	283.9 (65)	342.1 (68)	408.3 (56)	272.4 (29)
AUC_{daily} (ng・hr/mL)	7107 (48)	5422 (66)	6476 (73)	8108 (58)	4596 (63)
t_{max} (hr)	4.0 (0.98-4.0)	4.0 (1.0-6.0)	4.0 (1.7-11)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.1)
CL/F (L/hr)	70.39 (48)	73.79 (66)	77.21 (73)	49.26 (58)	54.36 (63)
蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
$C_{max,u}$ (ng/mL)	13.59 (41)	8.703 (74)	14.77 (93)	16.96 (56)	9.608 (34)
$AUC_{daily,u}$ (ng・hr/mL)	257.7 (38)	166.1 (73)	279.4 (95)	337.0 (59)	161.9 (48)
$CL/F_{,u}$ (L/hr)	1940 (38)	2407 (73)	1791 (95)	1188 (59)	1542 (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[注)]）
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[注)]）
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[注)]）
a）t_{max}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[注)]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 (n=172)	化学療法群 (n=171)	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	10.9 (8.3-13.9)	7.0 (6.8-8.2)	0.454 (0.346-0.596)	<0.0001[注)]

注：層別ログランク検定

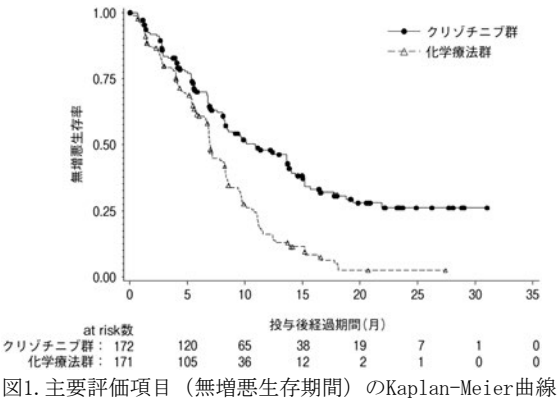


図1.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

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[19]。

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[注)]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 (n=173)	化学療法群 (n=174)	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	7.7 (6.0-8.8)	3.0 (2.6-4.3)	0.49 (0.37-0.64)	<0.0001[注)]

注：層別ログランク検定

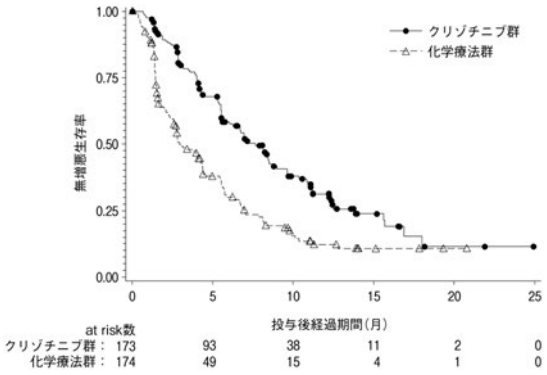


図2.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

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[20,21]。

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[注1)]の進行非小細胞肺癌患者136例[注2)]（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）[22]。

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[注1)]の進行非小細胞肺癌患者119例[注2)]（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）[23]。

〈*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[注)]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）[24]。

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[25,26]。

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[25,26]。

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）

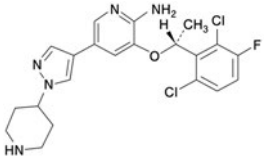
化学名：3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

分子式：$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$

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

1) 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］
2) 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］
3) 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］
4) 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］
5) 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］
6) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用［L20180316001］
7) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）［L20110830245］
8) 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］
9) 社内資料：遺伝毒性試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.4）［L20120308004］
10) 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］
11) 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］
12) 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］
13) 社内資料：食事の影響（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2）［L20110830241］
14) 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］
15) 社内資料：代謝酵素（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.5）［L20110830211］
16) 社内資料：代謝・排泄経路（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）［L20110830243］
17) 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態［L20131212154］
18) 社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態［L20170803004］
19) Solomon BJ, et al. : N Engl J Med. 2014 ; 371 (23) : 2167-2177
20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）［L20131212155］
21) Shaw AT, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 368 (25) : 2385-2394
22) 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］
23) 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］
24) 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］
25) 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］
26) 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

Ⓡ登録商標

目次

1.8 添付文書案 2
1.8.1 添付文書案 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.1 効能又は効果（案） 3
1.8.2.2 設定根拠 3
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案） 3
1.8.2.4 設定根拠 4
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.3.1 用法及び用量（案） 4
1.8.3.2 設定根拠 4
1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 5
1.8.4.1 用法及び用量に関連する注意（案） 5
1.8.4.2 設定根拠 7
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

1.8 添付文書案

1.8.1 添付文書案

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 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

1.8.2.2 設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象とした国際共同第 II 相試験（G208 試験：コホート 1 及びコホート 2）及び中国で実施された海外第 II 相臨床試験（C203 試験：ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群）の 2 試験の結果に基づき設定した。

G208 試験（コホート 1）の有効性解析対象集団 54 例において、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 85.2%（95%CI: 72.9, 93.4）であり、DCR は 94.4%（95%CI: 84.6, 98.8）であった。IRC 判定による cORR は化学療法歴のある被験者とない被験者で同様であった。データカットオフ時点で、12 か月時点の DOR 割合は 74.2%（95%CI: 57.0, 85.4）、PFS の中央値は 22.0 か月（95%CI: 13.83, 推定不可）、12 か月時点での PFS 割合は 71.8%（95%CI: 56.8, 82.4）であった。G208 試験（コホート 2）の有効性解析対象集団 47 例において、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 61.7%（95%CI: 46.4, 75.5）であり、DCR は 93.6%（95%CI: 82.5, 98.7）であった。IRC 判定による cORR は化学療法歴のある被験者とない被験者で同様であった。データカットオフ時点で、12 か月時点の DOR 割合は 68.2%（95%CI: 43.7, 83.8）、PFS の中央値は 11.8 か月（95%CI: 5.8, 推定不可）、12 か月時点の PFS 割合は 43.3%（95%CI: 27.1, 58.5）であった。G208 試験において、いずれのコホートでも、日本人集団は試験全体と同様に高い有効性を示し、結果は一貫していた。（2.7.3.2.1 参照）

C203 試験（ROS1 TKI 未治療群）の有効性解析対象集団 106 例において、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 90.6%（95%CI: 83.3, 95.4）であり、DCR が認められた被験者は 5 名（4.7%）であった。データカットオフ時点で、DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 33.1, 推定不可）、24 か月時点の DOR 割合は 74.0%（95%CI: 62.6, 82.4）、PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 30.7, 推定不可）で、24 か月時点の PFS 割合は 68.3%（95%CI: 57.3, 77.0）であった。C203 試験（ROS1 TKI 既治療群）の有効性解析対象集団 66 例において、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 51.5%（95%CI: 38.9, 64.0）であり、DCR は 83.3%（95%CI: 72.1, 91.4）であった。データカットオフ時点で、DOR の中央値は 13.2 か月（95%CI: 7.7, 24.9）、12 か月時点の DOR 割合は 55.9%（95%CI: 36.3, 71.6）、PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 5.5, 12.0）、12 か月時点の PFS 割合は 37.1%（95%CI: 24.5, 49.7）であった。（2.7.3.2.2 参照）

以上より、本剤の効能又は効果は、「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）

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 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。

1.8.2.4 設定根拠

現時点において、*ROS1* 融合遺伝子診断の測定は広く普及したものではなく、十分な経験を有する病理医又は検査施設において検査される必要があると考える。また術前・術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は現時点では不明であるため設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

1.8.3.2 設定根拠

2 つの第 I 相試験（U101 試験及び J102 試験）から得られた安全性、有効性及び臨床薬理学的所見、並びに in vitro 及び in vivo の有効性／PK データから、RP2D は 600 mg QD を選択し、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。これまでに 352 例に本剤 600 mg QD を投与した。

- 本剤は、ベースライン時の ROS1 TKI 治療歴、脳転移、ROS1 TKI 耐性変異の有無にかかわらず、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して臨床的に意義のある有効性を示した。有効性は、性別、年齢、人種及び地域にかかわらず一貫していた（2.5.4 参照）。
- 本剤は、忍容性が高く、管理可能な安全性プロファイルを有し、ほとんどの被験者で投与中止を必要としなかった。本剤 600 mg QD を投与したときの用量強度及び相対用量強度が高いことは、この安全性プロファイルが裏付けている（2.5.5 参照）。
- E-R 解析の結果は、本剤の用法・用量（600 mg QD）を支持するものであった。有効性の観点から、曝露量を高くすることによる明らかなベネフィットはなく、安全性のために減量する必要もない（2.5.3.8 参照）。

本剤 600 mg QD 投与後の血漿タンパク非結合型タレトレクチニブの血漿中濃度推移及び定常状態の C_{trough} は、ほとんどが ROS1 及び重要なターゲット変異（G2032R）のいずれの IC_{90} 値を上回っていた（2.7.2.3.7 参照）。最大の効果を得る濃度の閾値は確立されていないが、*ROS1* 融合遺伝子陽性腫瘍に対する最適な抗腫瘍活性を達成するためには高い阻害割合が必要となる可能性があることを示す、他の ROS1 阻害剤のこれまでの研究に基づき IC_{90} が選択された。低用量（例えば 400 mg）では、30%を超える被験者の定常状態濃度が重要なターゲットである G2032R 変異などの ROS1 TKI 耐性変異の IC_{90} を下回ると予想されることから、600 mg 未満の用量では不十分であると考えられた。さらに、薬理学的観点から、脳転移を有する被験者には、タレトレクチニブが血液脳関門を通過するために、より高用量で投与することが重要であると考えられる。

現在までに得られているデータから、本剤 600 mg QD 投与は、様々な患者集団、様々な体重や異なる人種の患者に対して適切な用量であることが示された。低用量では、耐性変異又は脳転移を有する患者の有効性を損なう可能性がある。

<u>有効性</u>

G208 試験及び C203 試験において、本剤は、ベースライン時の ROS TKI 治療歴、脳転移、耐性変異の有無にかかわらず、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の被験者に対し

て、臨床的に意義のある有効性を示した。性別、年齢、人種、地域を問わず、有効性は一貫していた。また、G208 試験において、日本人集団の結果は、試験全体の結果と類似していた。

安全性

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍を有する被験者を対象に実施した第 II 相試験 3 試験（C203 試験、C205 試験、G208 試験）及び第 I 相試験 2 試験（J102 試験、U101 試験）において得られた安全性データを総合的に評価した結果、本剤の忍容性は高く、管理可能な安全性プロファイルが示された。ほとんどの被験者で本剤の投与中止の必要がなく、最もよくみられた事象は Grade 1 及び 2 の肝機能検査値異常（主に ALT 増加、AST 増加）、並びに消化器系有害事象（主に下痢）であった。本剤の安全性プロファイルは 3 つの安全性解析対象集団（*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 600 mg QD 群、600 mg QD 群、全用量群）でおおむね一致していた。600 mg QD は *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本剤の推奨用法・用量である。本剤投与時に認められた TEAE は、監視可能かつ管理可能であり、おおむね可逆的であった。強力な TRK 阻害活性を示す既承認の ROS1 TKI（エヌトレクチニブ及びレポトレクチニブ）と比較して、本剤の神経学的 TEAE の発現割合は低く、発現事象の種類は限定されており、安全性プロファイルは良好であった。

食事の影響

低脂肪食を用いた予備的な食事の影響試験（U101 試験）及び高脂肪食を用いた食事の影響試験（U113 試験）による評価の結果、空腹時と比較して、高脂肪食（総カロリーの約 50%の脂肪分を含む計 800～1000 キロカロリー）は、タレトレクチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）を約 50%増加させた。低脂肪・低カロリー食（80 キロカロリーの脂肪を含む 340 キロカロリー）は、高脂肪食と同程度に Cmax を増加させたが、AUC への影響は高脂肪食の約半分であった。

タレトレクチニブの吸収に対する食事の影響は臨床的に重要であり、食事内容に依存する。したがって、本剤は空腹時に服用することを推奨する（食事摂取前後 2 時間以内は避ける）。

以上の結果および安全性に係る評価（1.8.4 項参照）に基づき、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはタレトレクチニブとして 1 日 1 回 600mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

1. 食後に本剤を投与した場合、本剤の C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後 2 時間の服用は避けること。［16.2.1 参照］
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	600mg 1 日 1 回
1 段階減量	400mg 1 日 1 回
2 段階減量	200mg 1 日 1 回

中止	200mg 1 日 1 回で忍容不能な場合、投与を中止する。

休薬・減量・中止の基準

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

	Grade4	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・患者の状態により、減量して投与を再開又は投与を中止する。 ・再発した場合は投与を中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

1.8.4.2 設定根拠

本剤の吸収に対する食事の影響は臨床的に重要であることから、食事摂取前後 2 時間以内は服用を避けるための注意喚起を設定した。また、本剤の使用に際し、患者の状態により適宜、休薬、減量又は中止の判断を行うため、「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。」とし、減量する場合の投与量及び休薬・減量・中止の基準を設定した。

1.8.5 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
1.警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準じる管理の下で、間質性肺疾患等の重大な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.2、9.1.1、11.1.2 参照］	1.1 本剤の使用に際し、適正使用のための注意喚起として他の抗癌剤に準じて設定した。 1.2 本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が複数例認められていることから設定した。
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	本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により過敏症が発現する可能性が高いため設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 （略）	1.8.2.4 参照
7. 用法及び用量に関連する注意 （略）	1.8.4.2 参照
8. 重要な基本的注意 8.1 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開	8.1 臨床試験において、肝機能障害（臨床検査値異

始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］ 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、9.1.1、11.1.2 参照］ 8.3 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて、電解質を補正すること。［9.1.2、10.2、11.1.3 参照］	常含む）が報告されており、投与開始前及び投与中に検査を行う必要があると判断し設定した。 8.2 臨床試験において、間質性肺疾患が報告されており、必要に応じて検査を行う必要があると判断し設定した。 8.3 臨床試験において QT 間隔延長が報告されており、必要に応じて検査及び処置を行う必要があると判断し設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.2 参照］ 9.1.2 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 QT 間隔延長が発現又は悪化するおそれがある。［8.3、10.2、11.1.3 参照］ 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。中等度以上（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］ 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で臨床曝露量（600mg1 日 1 回）の約 0.9 倍に相	9.1.1 臨床試験において、間質性肺疾患が報告されており、高リスク患者に対する注意喚起として設定した。 9.1.2 臨床試験において QT 間隔延長が報告されていることから設定した。 9.3.1 本剤は肝臓で代謝されること、肝機能障害を合併する患者への安全性が確立していないことから設定した。 9.4 非臨床試験において胚・胎児毒性が認められていることから通知（令和 5 年 2 月 16 日 薬生薬審発 0216 第 1 号/薬生安発 0216 第 1 号）に基づき設定した。 9.5 非臨床試験において胚・胎児毒性が認められていることから設定した。

<table>
<tr>
<td>当する量で胎児の骨格異常（骨盤の骨化異常）が認められている。また、動物実験（ウサギ）において臨床曝露量（600 mg1 日 1 回）の約 0.03 倍に相当する量で母動物の死亡及び流産が認められている[1)]。［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。</td>
<td>9.6 本剤の乳汁移行に関する情報は不明であるため通知（平成 29 年 6 月 8 日 薬生発 0608 第 1 号）に基づき設定した。
9.7 小児を対象とした臨床試験は実施していないため通知（平成 29 年 6 月 8 日 薬生発 0608 第 1 号）に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
本剤は、主に CYP3A によって代謝される。また、CYP1A2 に対して誘導作用を示し、CYP2D6、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示す。
10.2 併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール
エリスロマイシン
フルコナゾール等
グレープフルーツジュース
［16.7.1、16.7.4 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 誘導剤
リファンピシン
フェニトイン
カルバマゼピン等
［16.7.2、16.7.4 参照］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤
オメプラゾール
ランソプラゾール
ラベプラゾールナトリウム等
H_2受容体拮抗剤
ファモチジン
シメチジン等
［16.7.3 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</td><td rowspan="2">これらの薬剤による胃内 pH の上昇により本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>制酸剤
炭酸カルシウム
水酸化マグネシウム
水酸化アルミニウム等</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤との投与間隔を 2 時間以上あけて投与すること。</td></tr>
<tr><td>CYP1A2 の基質となる薬剤
カフェイン
テオフィリン
チザニジン等
［16.7.4 参照］</td><td>これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。</td><td>本剤が CYP1A2 誘導作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>非臨床試験の結果及び海外の薬物相互作用試験の結果、生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションに基づき設定した。</td>
</tr>
</table>

CYP2D6 の基質となる薬剤 デキストロメトルファン イミプラミン アミトリプチリン等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP2D6 阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン イマチニブ等 ［16.7.4 参照］		本剤が BCRP 阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン プロカインアミド シメチジン等 ［16.7.4 参照］		本剤が MATE1 及び MATE2-K 阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール メサドン等 ［8.3、9.1.2、11.1.3 参照］	QT 間隔延長作用を増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝不全（0.3%）、肝機能障害（13.4%）

［7.3、8.1 参照］

11.1.2 間質性肺疾患（1.8%）

［1.2、7.3、8.2、9.1.1 参照］

11.1.3 QT 間隔延長（19.1%）

［7.3、8.3、9.1.2、10.2 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
胃腸障害	下痢（60.8%）、悪心（44.4%）、嘔吐（41.9%）、便秘、腹痛	胃食道逆流性疾患、消化不良、腹部膨満、口内乾燥、鼓腸、胃腸障害、口内炎、嚥下障害	胃炎、消化器運動障害
代謝及び栄養障害	食欲減退、高コレステロール血症、高尿酸血症、高トリグリセリド血症	低アルブミン血症、低カリウム血症、高脂血症、高血糖、低カルシウム血症、低ナトリウム血症	
神経系障害	末梢性ニューロパチー、味覚異常、めまい	頭痛	注意力障害、神経毒性

臨床試験の結果に基づき設定した。

副作用の発現頻度は、G208 試験コホート 1～5 における本薬 600mg 1 日 1 回投与群の患者（159 例）及び CC203 試験における本薬 600mg 1 日 1 回投与群の患者（170 例）を集計対象とした。

皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、皮膚乾燥、色素沈着障害、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚炎	爪の障害、多汗症、皮膚剥脱、皮膚亀裂、薬疹、斑状出血、紅斑、蕁麻疹	
血液及びリンパ系障害	貧血（32.2%）、好中球数減少、白血球数減少	リンパ球数減少、血小板数減少、白血球数増加、血小板数増加、好中球数増加		
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛、筋力低下、四肢痛、背部痛	筋骨格硬直	
心臓障害		徐脈、上室性期外収縮、洞性頻脈	心房頻脈、第一度房室ブロック、洞性不整脈、動、心室性期外収縮	
腎臓及び尿路障害	血中クレアチニン増加、蛋白尿	血尿、尿中蛋白陽性、血中尿素増加、尿中白血球陽性、アルブミン尿	排尿困難	
肝胆道系障害	AST 増加（69.6%）、ALT 増加（66.6%）、血中ビリルビン増加、γ-GTP 上昇	血中 ALP 増加、血中 LDH 増加	胆嚢炎、肝損傷	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭不快感、喀血、しゃっくり、胸水、喘鳴	
眼障害		霧視	白内障、眼球乾燥症	
感染症及び寄生虫症		尿路感染、肺炎	上気道感染、咽頭炎	
血管障害		高血圧、低血圧		
精神障害		不眠症		
耳及び迷路障害		耳鳴		
その他	疲労、血中 CPK 増加	体重減少、浮腫、倦怠感、体重増加、発熱、疼痛、胸部不快感	腋窩痛、胸痛、インフルエンザ様疾患、非心臓性胸痛	

副作用の発現頻度は、G208 試験コホート 1～5 における本剤 600mg 1 日 1 回投与群の患者（159 例）及びＣＣ203 試験における本剤 600mg 1 日 1 回投与群の患者（170 例）を集計対象とした。

14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。 14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。	包装形態に基づく交付時の注意喚起として設定した。
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 *In vitro* 光毒性試験において、陽性結果が得られた [2]。	毒性試験（*in vitro*）の結果に基づき設定した。

本添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

2025年○月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
タレトレクチニブアジピン酸塩カプセル

イブトロジー®カプセル200mg

IBTROZI® Capsules 200mg

劇薬、処方箋医薬品注)
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など、十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準じる管理の下で、間質性肺疾患等の重大な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.2、9.1.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

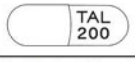
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ROS1* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量する場合の投与量

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

休薬・減量・中止の基準

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

注）Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、9.1.1、11.1.2 参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.2 参照］

9.1.2 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。中等度以上（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超）の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 3 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で臨床曝露量（600mg 1 日 1 回）の約 0.9 倍に相当する量で胎児の骨格異常（骨盤の骨化異常）が認められている。また、動物実験（ウサギ）において臨床曝露量（600mg 1 日 1 回）の約 0.03 倍に相当する量で母動物の死亡及び流産が認められている[1)]。［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 CYP3A によって代謝される。また、CYP1A2 に対して誘導作用を示し、CYP2D6、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン フルコナゾール等 グレープフルーツジュース ［16.7.1、16.7.4 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 ［16.7.2、16.7.4 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール ラベプラゾールナトリウム等 H_2 受容体拮抗剤 ファモチジン シメチジン等 ［16.7.3 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤による胃内 pH の上昇により本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、本剤との投与間隔を 2 時間以上あけて投与すること。	
CYP1A2 の基質となる薬剤 カフェイン テオフィリン チザニジン等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP1A2 誘導作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2D6 の基質となる薬剤 デキストロメトルファン イミプラミン アミトリプチリン等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP2D6 阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン イマチニブ等 ［16.7.4 参照］		本剤が BCRP 阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン		本剤が MATE1 及び MATE2-K 阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

プロカインアミド シメチジン等 ［16.7.4 参照］		
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール メサドン等 ［8.3、9.1.2、11.1.3 参照］	QT 間隔延長作用を増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝不全（0.3%）、**肝機能障害**（13.4%）

［7.3、8.1 参照］

11.1.2 間質性肺疾患（1.8%）

［1.2、7.3、8.2、9.1.1 参照］

11.1.3 QT 間隔延長（19.1%）

［7.3、8.3、9.1.2 、10.2 参照］

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。
14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

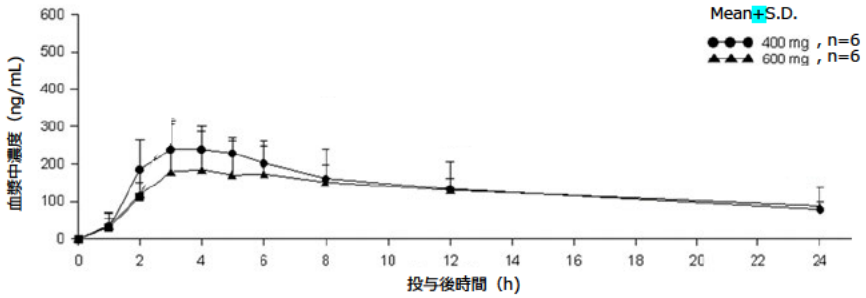
In vitro 光毒性試験において、陽性結果が得られた[2]。

16. 薬物動態

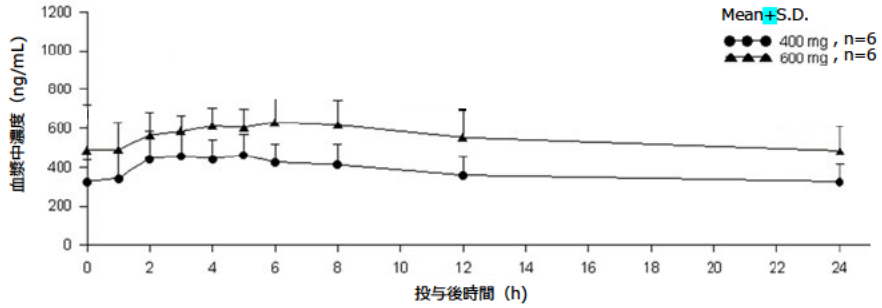
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

ROS1 融合遺伝子を有する日本人非小細胞肺癌患者に本剤を空腹時 1 日 1 回連日 21 日間反復投与したとき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[3]。



血漿中濃度推移（21 日反復投与の 1 日目）



血漿中濃度推移（21 日反復投与の 15 日目）

薬物動態パラメータ

投与量		C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	T_{max} (h)
400mg 注1)	1 日目 (n=6)	274±63.1	3190±600	3.48 (2.15, 5.05)
	15 日目 (n=6)	481±113	9000±2310	3.48 (2.02, 5.00)
600mg	1 日目 (n=6)	234±114	2900±1390	2.89 (1.93, 8.00)
	15 日目 (n=6)	668±105	13100±2870	5.93 (3.88, 8.00)

T_{max} は中央値（最小値、最大値）それ以外は Mean±S.D で記載した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 32 例に本剤 400mg 注1)を空腹時及び食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるタレトレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.47 及び 1.49 であった[4]（外国人データ）。

進行固形癌患者 11 例に本剤 400 mg 注1)を空腹時及び食後（低脂肪、低カロリー標準食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるタレトレクチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.45 及び 1.23 であった（外国人データ）[4]。［7.1 参照］

16.3 分布

16.3.1 分布容積

母集団薬物動態解析により、タレトレクチニブの定常状態での見かけの分布容積（Vss/F）は 9820L と推定された[5]。

16.3.2 蛋白結合率

タレトレクチニブのヒト血漿タンパク結合率は 92.6～96.5%であった（*in vitro*）[5]。

16.4 代謝

CYP3A がタレトレクチニブの代謝に関与する主要な酵素である（*in vitro*）。健康成人 8 例に ^{14}C 標識-タレトレクチニブ 200mg 注1)を単回経口投与したとき、血漿中には主に M348（*N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化体の *N*-アセチル化硫酸抱合

体)、未変化体及びM306（*N*-脱アルキル化、*O*-脱アルキル化体の硫酸抱合体）が検出された（血漿中総放射能の$AUC_{0\text{-}336h}$に対する割合は、それぞれ40.7、23.2及び16.4%）（外国人データ）[6]。

16.5 排泄

健康成人8例に^{14}C標識-タレトレクチニブ200mg[注1)]を単回経口投与したとき、糞中には75.1%、尿中には11.1%の放射能が排泄された。糞中に排泄されたM421（水酸化体）及び未変化体の割合は、投与量のそれぞれ30.7及び15.3%であり、尿中に排泄された未変化体の割合は投与量の2.88%であった。また、タレトレクチニブの終末相の半減期は97.9時間であった（外国人データ）[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析により、腎機能が正常な患者（305例）、軽度の腎機能障害患者（84例）及び中等度の腎機能障害患者[注2)]（16例）の定常状態におけるタレトレクチニブの平均血漿中濃度（幾何平均値）は、それぞれ495、472及び378ng/mLと推定された[8]。

注2）eGFR（mL/min/1.73m^2）が90以上では正常、60以上90未満では軽度、30以上60未満では中等度と分類

16.6.2 肝機能障害患者

母集団薬物動態解析により、肝機能が正常な患者（319例）及び軽度の肝機能障害患者[注3)]（86例）の定常状態におけるタレトレクチニブの平均血漿中濃度（幾何平均値）は、それぞれ482及び494ng/mLと推定された[9]。［9.3.1 参照］

注3）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人27例に、強いCYP3A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200mg[注1)]を単回投与したとき、タレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%信頼区間（CI）］は、それぞれ1.76［1.62, 1.91］及び3.28［2.97, 3.63］であった[10]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人27例に、強いCYP3A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200mg[注1)]を単回投与したとき、タレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ0.58［0.50, 0.67］及び0.14［0.13, 0.15］であった[11]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 オメプラゾール

健康成人22例に、プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mgを1日1回反復投与し、本剤400mg[注1)]を単回投与したとき、タレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ0.35［0.29, 0.42］及び0.60［0.53, 0.67］であった[12]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

（1）フルコナゾール、ベラパミル

中程度のCYP3A阻害剤であるフルコナゾール又はベラパミルの併用が本剤600mg単回投与の薬物動態に及ぼす影響について、タレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、それぞれフルコナゾール併用で1.24及び1.91、ベラパミル併用で1.51及び2.64と推定された[13]。［10.2 参照］

（2）エファビレンツ

中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツの併用が本剤600mg単回投与の薬物動態に及ぼす影響について、タレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、それぞれ0.60及び0.34と推定された[13]。［10.2 参照］

（3）デキサメタゾン

弱いCYP3A誘導剤であるデキサメタゾンの併用が本剤600mg単回投与の薬物動態に及ぼす影響について、タレトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）は、それぞれ0.83及び0.64と推定された[13]。［10.2 参照］

（4）カフェイン

本剤600mgをCYP1A2基質であるカフェインと併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用投与時にカフェインの血中濃度が低下する可能性が示唆された[13]。［10.2 参照］

（5）デキストロメトルファン、ロスバスタチン、メトホルミン

本剤600mgをCYP2D6基質であるデキストロメトルファン、BCRP基質であるロスバスタチン、又はMATE1及びMATE2-K基質であるメトホルミンと併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤併用投与時にデキストロメトルファン、ロスバスタチン又はメトホルミンの血中濃度が上昇する可能性が示唆された[13]。［10.2 参照］

16.7.5 その他

（1）健康成人13例に本剤600mgを単回投与（11日目）し、P-gp基質であるジゴキシン0.25mgを単回投与（1及び11日目）したとき、ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ1.18［0.98, 1.43］及び1.12［1.04, 1.22］であった[14]（外国人データ）。

（2）タレトレクチニブはP-gpの基質である（*in vitro*）[15]。

注1）本剤の承認用法用量は600mgを1日1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Ⅱ相臨床試験（AB-106-G208試験/TRUST-Ⅱ）

*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者及びその他の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験において、*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者105例（ROS1チロシンキナーゼ阻害剤（ROS1 TKI）未治療群55例（うち日本人14例）及び、ROS1 TKI既治療群[注1)]50例（うち日本人11例）に本剤600mgを1

日 1 回投与した。有効性の解析対象とされた 101 例（ROS1 TKI 未治療群 54 例（うち日本人 14 例）、ROS1 TKI 既治療群：47 例（うち日本人 10 例））における、主要評価項目とされた RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率の結果を下表に示す。[16]（2024 年 6 月 7 日カットオフ）

有効性

	ROS1 TKI 未治療群	ROS1 TKI 既治療群[注 1)]
奏効率 （95%信頼区間）	85.2%（46/54 例） （72.9, 93.4）	61.7%（29/47 例） （46.4, 75.5）

注 1）1 つの ROS1 TKI による前治療歴のある患者。なお、ROS1 TKI 以外の化学療法歴は 1 つ以下の患者が対象とされた。

副作用発現頻度は 98.1%（103/105 例）であった。主な副作用は、AST 増加 74.3%（78/105 例）、ALT 増加 73.3%（77/105 例）、下痢 52.4%（55/105 例）、悪心 39.0%（41/105 例）、嘔吐 25.7%（27/105 例）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（AB-106-C203 試験/TRUST-Ⅰ）

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注 2)]を対象とした海外第II相臨床試験において、*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 173 例[注 3)]（ROS1 TKI 未治療群 106 例及び ROS1 TKI 既治療群 67 例）に本剤 600mg を 1 日 1 回投与した。ステージ 2 パート 2 の有効性の解析対象とされた 104 例（ROS1 TKI 未治療群：60 例、ROS1 TKI 既治療群：44 例）における、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率の結果を下表に示す[17]。（2024 年 6 月 7 日カットオフ）

有効性

	ROS1 TKI 未治療群	ROS1 TKI 既治療群
奏効率 （95%信頼区間）	90.0%（54/60 例） （79.5, 96.2）	50.0%（22/44 例） （34.6, 65.4）

注 2）クリゾチニブ以外の ROS1 TKI の治療歴がある患者は除外され、ROS1 TKI 以外の化学療法歴は 2 つ以下の患者が対象とされた。

注 3）本剤の第Ⅱ相試験以降の推奨用量（RP2D）を決定することを目的としたステージ 1 において 400mg 1 日 1 回投与群に組み入れられ、RP2D 決定後に本剤 600mg 1 日 1 回投与に増量された患者（3 例）を含む。副作用発現頻度は当該症例を除いて集計した。

副作用発現頻度は 100%（170/170 例）であった。主な副作用は、AST 増加 75.3%（128/170 例）、下痢 69.4%（118/170 例）、ALT 増加 67.6%（115/170 例）、嘔吐 52.9%（90/170 例）、貧血 48.2%（82/170 例）、悪心 40.6%（69/170 例）、血中ビリルビン増加 25.9%（44/170 例）、好中球数減少 25.9%（44/170 例）、白血球数減少 25.3%（43/170 例）、肝機能異常 24.1%（41/170 例）、心電図 QT 延長 22.9%（39/170 例）、血中クレアチニン増加 20.6%（35/170 例）、蛋白尿 20.0%（34/170 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タレトレクチニブは、ROS1 等に対するチロシンキナーゼ阻害剤であり、ROS1 融合タンパク等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]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro*

タレトレクチニブは、他の ROS1 TKI に耐性となった G2032R、L2026M、L1951R 等の変異を有する又は有しない ROS1 融合タンパクを発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株等に対して増殖抑制作用を示した[18]。

18.2.1 *In vivo*

タレトレクチニブは、*CD74-ROS1* 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者由来 CTG-0848 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。また、タレトレクチニブは、*SDC4-ROS1* 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者由来 LU-01-0414 腫瘍細胞を頭蓋内に移植したヌードマウスにおいて、生存期間の延長を示した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

タレトレクチニブアジピン酸塩（Taletrectinib Adipate）

化学名

3-{4-[(2*R*)-2-Aminopropoxy]phenyl}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine monohexanedioate

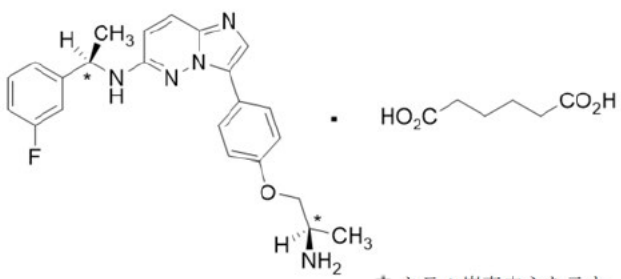
分子式

$C_{23}H_{24}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4$

分子量

551.61

化学構造式



★ キラル炭素中心を示す。

性状

白色～帯黄色の粉末であり、非吸湿性又はわずかに吸湿性を示す。メタノールにやや溶けにくく、水及びエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

33 カプセル［プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験（2025 年○月○日承認、CTD 2.6.6.6.2、2.6.6.6.3）
2) 社内資料：In vitro 光毒性試験（2025 年○月○日承認、CTD 2.6.6.8.1）
3) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（2025 年○月○日承認、CTD2.7.6.7.2）
4) 社内資料：食事の影響（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.4）
5) 社内資料：分布（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.3.2.2）
6) 社内資料：代謝（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.3.1、CTD2.7.2.3.2.3）
7) 社内資料：排泄（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.3）
8) 社内資料：腎機能障害（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.3.3.5.5）
9) 社内資料：肝機能障害（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.3.3.5.6）
10) 社内資料：薬物相互作用試験（イトラコナゾール）（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.5.1.1）
11) 社内資料：薬物相互作用試験（リファンピシン）（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.5.1.1）
12) 社内資料：薬物相互作用試験（オメプラゾール）（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.5.1.2）
13) 社内資料：生理学的薬物速度論解析に基づく薬物相互作用（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.3.4.3）
14) 社内資料：薬物相互作用試験（ジゴキシン）（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.5.2.1）
15) 社内資料：薬物トランスポーター（2025 年○月○日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
16) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（2025 年○月○日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.6.8）
17) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（2025 年○月○日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.6.9）
18) 社内資料：薬理試験（2025 年○月○日承認、CTD2.4.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号
TEL.0120-505-282

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、202○年○月末日までは、1 回 14 日分を限度とした投薬しか認められない。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号

®登録商標

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

医薬品名称専門協議で以下のように決定され、令和 6 年 12 月 17 日付医薬薬審発 1217 第 1 号により通知された。

登録番号 306-1-B4

（日本名）タレトレクチニブアジピン酸塩

（英名） Taletrectinib Adipate

（化学名）3-{4-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル}-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン 一ヘキサン二酸塩

3-{4-[(2R)-2-Aminopropoxy]phenyl}-N-[(1R)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-amine monohexanedioate

1.9.2 INN

INN 収載名称：taletrectinib

（r-INN List 85， WHO Drug Information, Vol. 35, No.1, 2021）

写

医薬薬審発 1217 第１号
令和６年 12 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 305-6-B6

JAN（日本名）：インスリン　エフシトラ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Insulin Efsitora Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
FVNQHLCGSH LVEALELVCG ERGFHYGGGG GGSGGGGGIV EQCCTSTCSL   50

DQLENYCGGG GGQGGGGQGG GGQGGGGGEC PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP   100

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN   150

STFRVVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ   200

VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPM   250

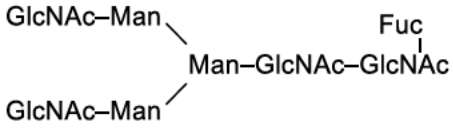
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG    299
```

2

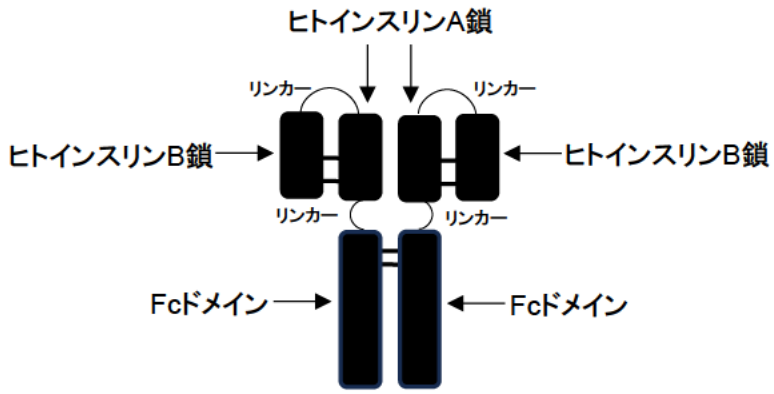
N150：糖鎖結合

C80 – C80，C83 – C83：サブユニット間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



模式図



$C_{2810}H_{4296}N_{776}O_{882}S_{32}$（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{1405}H_{2150}N_{388}O_{441}S_{16}$

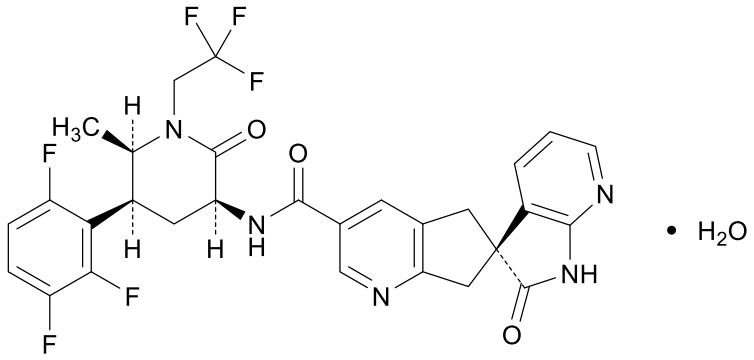
インスリン　エフシトラ　アルファは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～30 番目はヒトインスリン B 鎖，31～37 番目はリンカー，38～58 番目はヒトインスリン A 鎖，59～78 番目はリンカー，また 79～299 番目はヒト IgG2 の Fc ドメインからなり，9 個のアミノ酸残基が置換（Y16E，F25H，T27G，P28G，K29G，T30G，I47T，Y51D，N58G）され，Fc ドメインの C 末端の Lys は除去されている．インスリン　エフシトラ　アルファは，CHO 細胞により産生される．インスリン　エフシトラ　アルファは，299 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 67,000）である．

Insulin Efsitora Alfa is a recombinant fusion glycoprotein composed of human insulin B chain at positions 1 – 30, linker at positions 31 – 37, human insulin A chain at positions 38 – 58, linker at positions 59 – 78, and Fc domain of human IgG2 at positions 79 – 299, in which amino acid residues are substituted at 9 positions (Y16E, F25H, T27G, P28G, K29G, T30G, I47T, Y51D, N58G), and C-terminal Lys of the Fc domain is deleted. Insulin Efsitora Alfa is produced in CHO cells. Insulin Efsitora Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 67,000) composed of 2 subunits consisting of 299 amino acid residues each.

登録番号 306-1-B1

JAN（日本名）：アトゲパント水和物

JAN（英　名）：Atogepant Hydrate



$C_{29}H_{23}F_6N_5O_3 \cdot H_2O$

(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-メチル-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]-2'-オキソ-1',2',5,7-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[*b*]ピリジン-6,3'-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン]-3-カルボキシアミド　一水和物

(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-Methyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,3,6-trifluorophenyl)piperidin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine]-3-carboxamide monohydrate

登録番号 306-1-B2

JAN（日本名）：ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Berahyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)

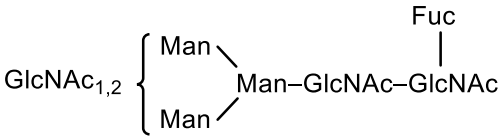
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



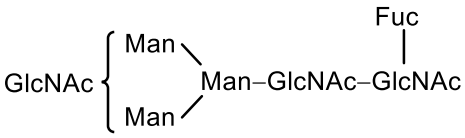
N45，N129，N198，N217，N331：糖鎖結合；N356：部分的糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

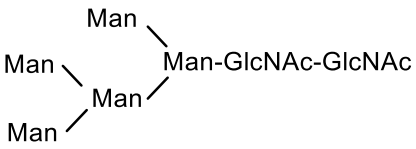
N45



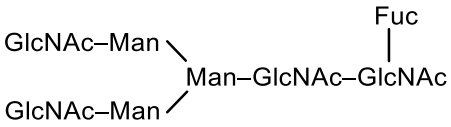
N129



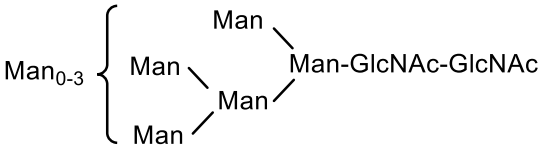
N198



N217



N331，N356



$C_{2237}H_{3403}N_{573}O_{647}S_{17}$（タンパク質部分）

ベラヒアルロニダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり，ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 3～433 番目に相当し，304～324 番目のアミノ酸残基がヒトヒアルロニダーゼ 1 の 306～326 番目のアミノ酸残基に置換されている．ベラヒアルロニダーゼ　アルファは，CHO 細胞により産生される．ベラヒアルロニダーゼ　アルファは，431 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：53,000～61,000）である．

Berahyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at posions 3 – 433, whose amino acid residues at positions 304 – 324 are substituted by amino acid residues of human hyaluronidase 1 at positions 306 – 326. Berahyaluronidase Alfa is produced in CHO cells. Berahyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 53,000 – 61,000) consisting of 431 amino acid residues.

登録番号 306-1-B3

JAN（日本名）：ビボストリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vibostolimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS SYVMHWVRQA PGQGLEWIGY     50
IDPYNDGAKY AQKFQGRVTL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG     100
PYGWYFDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD     150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY     200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK     250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS     300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV     350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL     400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK      449
```

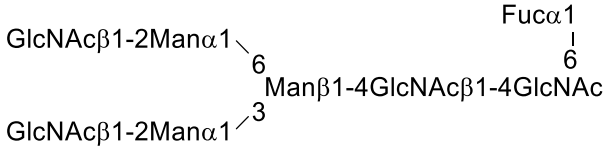
L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASEHIY SYLSWYQQKP GKVPKLLIYN     50
AKTLAEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQH HFGSPLTFGQ     100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV     150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG     200
LSSPVTKSFN RGEC                                           214
```

H鎖N299：糖鎖結合；H鎖K449：部分的プロセシング

H鎖C222 – L鎖C214, H鎖C228 – H鎖C228, H鎖C231 – H鎖C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6466}H_{9972}N_{1712}O_{2016}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2198}H_{3383}N_{577}O_{675}S_{15}$
L 鎖 $C_{1035}H_{1607}N_{279}O_{333}S_{6}$

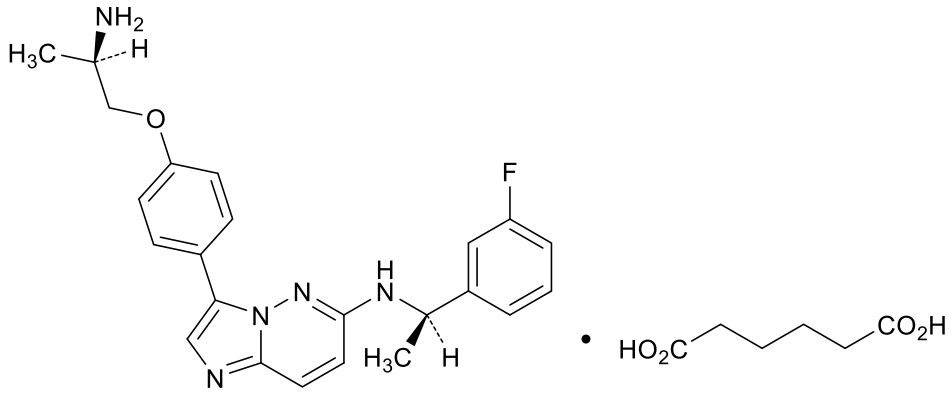
ビボストリマブは，遺伝子組換え抗 TIGIT（ヒト Ig 領域及び ITIM 領域を有する T 細胞免疫受容体）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．ビボストリマブは, CHO 細胞により産生される．ビボストリマブは, 449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量 : 約 148,000）である．

Vibostolimab is a recombinant anti-TIGIT (human T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Vibostolimab is produced in CHO cells. Vibostolimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-1-B4

JAN（日本名）：タレトレクチニブアジピン酸塩

JAN（英　名）：Taletrectinib Adipate



$C_{23}H_{24}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4$

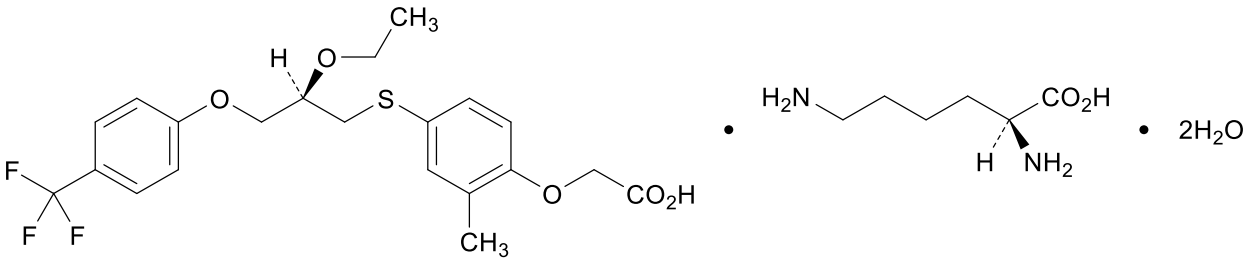
3-{4-[(2*R*)-2-アミノプロポキシ]フェニル}-*N*-[(1*R*)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-アミン　一ヘキサン二酸塩

3-{4-[(2*R*)-2-Aminopropoxy]phenyl}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine monohexanedioate

登録番号 306-1-B5

JAN（日本名）：セラデルパル L-リシン水和物

JAN（英　名）：Seladelpar L-Lysine Hydrate



$C_{21}H_{23}F_3O_5S \cdot C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2H_2O$

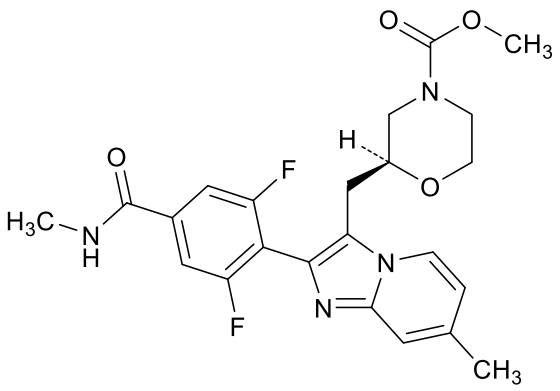
[4-({(2*R*)-2-エトキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピル}スルファニル)-2-メチルフェノキシ]酢酸 L-リシニウム　二水和物

L-Lysinium [4-({(2*R*)-2-ethoxy-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl}sulfanyl)-2-methylphenoxy]acetate dihydrate

登録番号 306-1-B6

JAN（日本名）：カムリピキサント

JAN（英　名）：Camlipixant



$C_{23}H_{24}F_2N_4O_4$

(2*S*)-2-({2-[2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル]-7-メチルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル}メチル)モルホリン-4-カルボン酸メチル

Methyl (2*S*)-2-({2-[2,6-difluoro-4-(methylcarbamoyl)phenyl]-7-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl}methyl)morpholine-4-carboxylate

登録番号 306-2-B1

JAN（日本名）：ベマリツズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bemarituzumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

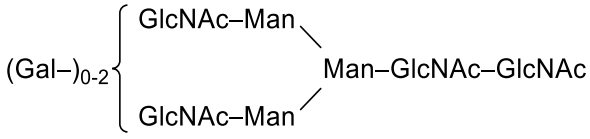
```
QVQLVQSGAE  VKKPGSSVKV  SCKASGYIFT  TYNVHWVRQA  PGQGLEWIGS  50
IYPDNGDTSY  NQNFKGRATI  TADKSTSTAY  MELSSLRSED  TAVYYCARGD  100
FAYWGQGTLV  TVSSASTKGP  SVFPLAPSSK  STSGGTAALG  CLVKDYFPEP  150
VTVSWNSGAL  TSGVHTFPAV  LQSSGLYSLS  SVVTVPSSSL  GTQTYICNVN  200
HKPSNTKVDK  RVEPKSCDKT  HTCPPCPAPE  LLGGPSVFLF  PPKPKDTLMI  250
SRTPEVTCVV  VDVSHEDPEV  KFNWYVDGVE  VHNAKTKPRE  EQYNSTYRVV  300
SVLTVLHQDW  LNGKEYKCKV  SNKALPAPIE  KTISKAKGQP  REPQVYTLPP  350
SREEMTKNQV  SLTCLVKGFY  PSDIAVEWES  NGQPENNYKT  TPPVLDSDGS  400
FFLYSKLTVD  KSRWQQGNVF  SCSVMHEALH  NHYTQKSLSL  SPGK        444
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCKASQGVS  NDVAWYQQKP  GKAPKLLIYS  50
ASYRYTGVPS  RFSGSGSGTD  FTFTISSLQP  EDIATYYCQQ  HSTTPYTFGQ  100
GTKLEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN  RGEC                                          214
```

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N294：糖鎖結合；H 鎖 K444：部分的プロセシング
H 鎖 C217 – L 鎖 C214，H 鎖 C223 – H 鎖 C223，H 鎖 C226 – H 鎖 C226：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6376}H_{9850}N_{1698}O_{2012}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2162}H_{3340}N_{574}O_{669}S_{15}$

L 鎖 $C_{1026}H_{1589}N_{275}O_{337}S_{6}$

ベマリツズマブは，遺伝子組換え抗線維芽細胞増殖因子受容体 2IIIb（FGFR2IIIb）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．ベマリツズマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損した CHO 細胞により産生される．ベマリツズマブは，444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である．

Bemarituzumab is a recombinant anti-fibroblast growth factor receptor 2IIIb (FGFR2IIIb) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Bemarituzumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient CHO cells. Bemarituzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 85

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 85

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 85

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

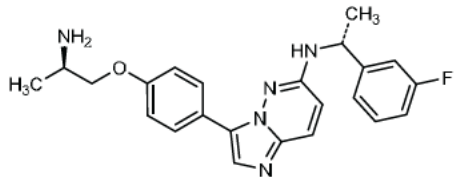
taletrectinibum

taletrectinib — 3-{4-[(2*R*)-2-aminopropoxy]phenyl}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine

talétrectinib — 3-{4-[(2*R*)-2-aminopropoxy]phényl}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophényl)éthyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine

taletrectinib — 3-{4-[(2*R*)-2-aminopropoxi]fenil}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

$C_{23}H_{24}FN_5O$



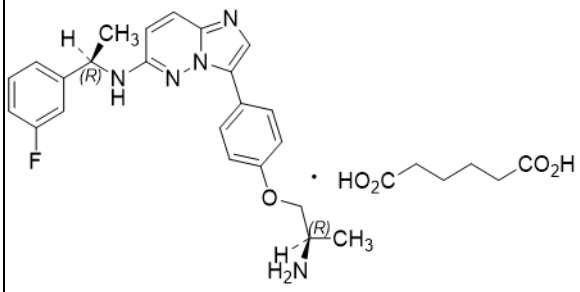
taniraleucelum

taniraleucel — Allogeneic natural killer (NK) cells derived from CD34+ umbilical cord blood (UCB) hematopoietic stem/progenitor cells.
The cells are expanded and differentiated in the presence of cytokines including thrombopoietin, SCF, Flt3 ligand, IL-7, IL-15 and IL-2 (average population doublings 15) to generate the NK cell population.
Cells (on average >95% of the cells) are CD56+/CD3- and have detectable levels of CD94, NKG2D and CD16.
The cells secrete IFN-γ, perforin and granzyme B, and have cytolytic activity against human tumour cell lines.

taniraleucel — Cellules tueuses naturelles (NK) allogéniques dérivées de cellules souches/progénitrices hématopoïétiques CD34+ du sang de cordon ombilical (UCB).
Les cellules sont amplifiées et différenciées en présence de cytokines, notamment la thrombopoïétine, le SCF, le ligand de Flt3, l'IL-7, l'IL-15 et l'IL-2 (la population double en moyenne 15 fois) pour générer la population de cellules NK.
Les cellules (en moyenne >95% des cellules) sont CD56+/CD3- et ont des niveaux détectables de CD94, NKG2D et CD16. Les cellules sécrètent l'IFN-γ, la perforine et la granzyme B, et ont une activité cytolytique contre les lignées de cellules tumorales humaines.

taniraleucel — Células natural killer (NK) alogénicas derivadas de células madre/progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical (UCB).
Las células se expanden y diferencian en presencia de citoquinas incluyendo trombopoyetina, SCF, ligando de Flt3, IL-7, IL-15 e IL-2 (la media de duplicaciones de la población es 15 veces) hasta generar la población de células NK. Las células (como media >95% de las células) son CD56+/CD3- y tienen niveles detectables de CD94, NKG2D y CD16. Las células secretan IFN-γ, perforina y granzima B, y tienen actividad citolítica frente a líneas celulares tumorales humanas.

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>3-{4-[(2R)-2-アミノプロポキシ]フェニル}-N-[(1R)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン（別名タレトレクチニブ）、その塩類及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>タレトレクチニブ 600 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体： タレトレクチニブ
製剤：イブトロジーカプセル 200mg（1 カプセル中タレトレクチニブ 200mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><td>概略の致死量</td><td>経口</td></tr>
<tr><td>ラット
サル</td><td>1000 mg/kg
1000 mg/kg</td></tr>
</table>
亜急性毒性、慢性毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間(週)</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>最大無影響量等（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>2</td><td>経口</td><td>0、100、300、1000</td><td>MTD＝100 mg/kg/日</td><td>100:軽度な体重増加抑制及び摂餌量減少、好中球増加及び網状赤血球の軽微な減少、ALT・AST・GLDH・CHOL・CK・トリグリセリドの軽微な増加
≧300 : 瀕死・死亡、体重及び摂餌量の減少、ALT・AST・LDH・CK の著明な増加、GLDH・血中尿素窒素・APTT･フィブリノゲン及び好中球の軽微な増加、複数の組織／器官にお</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						ける泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージを伴う上皮／実質細胞の空胞化、横紋筋（心臓、舌及び骨格筋）、尿細管上皮及び回腸の腸管関連リンパ系組織の変性及び／又は炎症性変化
	ラット	4	経口	0、10、30、100	STD_{10} ＞100 mg/kg/日	30：体重増加抑制 100：体重減少、摂餌量減少、立毛、血小板・好中球増加、網状赤血球減少、ALT・AST・GLDH・CHOL 増加、尿 pH の低下、尿量増加、脾臓・前立腺・胸腺重量減少、前立腺・精嚢小型化、複数の器官及び組織において上皮／実質細胞の空胞化及び／又は泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージ、横紋筋（心臓、舌及び骨格筋）・尿細管上皮・気管の呼吸上皮における変性／炎症性変化、死亡
	ラット	12	経口	0、20、65、100	HNSTD ＝20 mg/kg/日	≧65：体重減少、流涎、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血小板増加、好中球・単球（%）増加、リンパ球（%）減少、 AST・ALP 増加、尿蛋白・潜血・尿中クレアチニン・ケトン体・白血球増加、複数の器官において上皮／実質細胞の細胞質空胞化及び泡沫状マクロファージの集簇／空胞化マクロファージ、心臓の心筋細胞及び食道の筋細胞に炎症性細胞浸潤を伴う変性／壊死 100： ALT 増加、カリウムイオン・塩化物イオン増加、A/G 比減少
	サル	2	経口	0、30、100 、1000/300	MTD ＝100 mg/kg/日	≧30：嘔吐、ALT・AST・GLDH の増加 ≧300：瀕死、白血球増加、空回腸に泡沫様マクロファージを主体とする炎症性細胞浸潤、骨髄造血細胞の増加、腎臓に尿細管上皮のびまん性空胞化

						瀕死例：赤血球パラメータ変動、PT・APTT 増加、腎機能マーカー増加、消化管における変性と炎症性変化、肝細胞の肥大及び多巣性単細胞壊死
	サル	4	経口	0、10、30、100	HNSTD＝100 mg/kg/日	≧10：嘔吐、尿中クレアチニン増加、腎臓・精巣・副腎・肝臓重量の増加 ≧30：好酸球増加、ALT 増加、胸腺重量の減少、小腸に泡沫状マクロファージを特徴とする炎症細胞の多巣性浸潤、腸間膜リンパ節に泡沫状マクロファージを特徴とする多巣性洞組織球症、胃に粘膜上皮の限局性びらん、好塩基球増加、胃小窩過形成 100：体重減少、軟便／水様便、脱水、脱毛、赤血球パラメータ減少、リンパ球増加、AST・CK・GLDH の軽度増加、CHOL・ナトリウム・クロールの軽度減少、腎臓に近位尿細管の多巣性空胞化及び遠位尿細管の拡張
	サル	12	経口	0、10、30、60/48	HNSTD＝30 mg/kg/日	≧10：赤血球・ヘマトクリット・単球減少、胃粘膜固有層に胃底腺の腺上皮の再生 ≧30：軟便、水様便、ヘモグロビン減少、ALT・CK 増加、腸間膜リンパ節に髄洞での組織球症、空腸及び回腸に粘膜固有層の泡沫状マクロファージの浸潤 48：ヘモグロビン減少、AST・CK 増加、PT 延長、網状赤血球減少、十二指腸粘膜固有層内に泡沫状マクロファージの浸潤、肺の肺胞における泡沫状マクロファージの集簇 60 ：死亡、十二指腸および空腸粘膜のびらん及び出血
	MTD：最大耐量、STD_{10}：動物の 10%に重度の毒性が発現する投与量、HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量					
副作用	固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験（AB-106-G208 試験、AB-106-C203 試験、AB-106-C205 試験、DS6051-A-J102 試験、DS6051-A-U101 試験）の安全性データを統合し、本剤を投与した固形腫瘍を有する全ての被験					

<table>
<tr><td></td><td>者を対象とした解析結果を記載する。

副作用・臨床検査値異常（本剤との関連が否定できない有害事象）発現割合
（データカットオフ日：2024 年 6 月 7 日）
401 例／412 例＝97.3%

<table>
<tr><th>主な副作用・臨床検査値異常</th><th>例数（割合）</th></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>261（63.3%）</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>248（60.2%）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>242（58.7%）</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>182（44.2%）</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>163（39.6%）</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>112（27.2%）</td></tr>
<tr><td>味覚不全</td><td>66（16.0%）</td></tr>
<tr><td>心電図 QT 延長</td><td>65（15.8%）</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>64（15.5%）</td></tr>
<tr><td>血中ビリルビン増加</td><td>61（14.8%）</td></tr>
<tr><td>好中球数減少</td><td>61（14.8%）</td></tr>
<tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>60（14.6%）</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>60（14.6%）</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>59（14.3%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本化薬株式会社　製剤：輸入
[redacted] 原体：製造
[redacted] 製剤：製造</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

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

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.S.4　原薬の管理		
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	評価
3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）	評価
3.2.S.4.2-2	原薬の規格及び試験方法	評価
3.2.S.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	評価
3.2.S.4.3-2	添付資料：純度試験 類縁物質（異性体）の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.S.4.3-3	添付資料：純度試験 類縁物質（異性体）の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.S.4.3-4	添付資料：純度試験 類縁物質の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.S.4.3-5	添付資料：純度試験 類縁物質の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.S.4.3-6	添付資料：確認試験及び含量の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.S.4.3-7	添付資料：確認試験及び含量の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.S.4.3-8	添付資料：水分及びアジピン酸含量の回帰直線（直線性）	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質		
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質	評価
3.2.S.5-2	添付資料：標準物質の規格及び試験方法	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系		
3.2.S.6	容器及び施栓系	評価

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.S.7　安定性		
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	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	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方		
3.2.P.1	製剤及び処方	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯		
3.2.P.2.1	製剤成分	評価
3.2.P.2.2-1	製剤	評価
3.2.P.2.2-2	添付資料：Phase1臨床研究におけるDS-6051b製剤の製剤研究	参考
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	評価
3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系	評価
3.2.P.2.4-2	添付資料：水蒸気透過率の比較試験	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	評価
3.2.P.3　製造		
3.2.P.3.1	製造者	評価
3.2.P.3.2	製造処方	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	評価

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	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	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	評価
3.2.P.5　製剤の管理		
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	評価
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）	評価
3.2.P.5.2-2	添付資料：製剤の規格及び試験方法	評価
3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）の バリデーション	評価
3.2.P.5.3-2	添付資料：純度試験 類縁物質の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.P.5.3-3	添付資料：純度試験 類縁物質の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.P.5.3-4	添付資料：溶出性及び溶出プロファイルの分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.P.5.3-5	添付資料：溶出性及び溶出プロファイルの分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.P.5.3-6	添付資料：確認試験及び含量の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.P.5.3-7	添付資料：確認試験及び含量の分析法バリデーション計画書及び報告書	評価
3.2.P.5.3-8	添付資料：印字済みカプセルの特異性試験に関する報告書	評価
3.2.P.5.3-9	添付資料：水分の分析法バリデーション報告書	評価
3.2.P.5.3-10	添付資料：微生物限度の分析法バリデーション報告書	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	評価
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	評価
3.2.P.5.6-2	添付資料：ニトロソアミン類のリスクアセスメント	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質		
3.2.P.6	標準品又は標準物質	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系		
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	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	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	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A　その他

CTD No._ 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.A.1　製造施設及び設備		
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価		
3.2.A.3　添加剤		

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.R　各極の要求資料

CTD No._ 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.R-1	原薬の規格及び試験方法の開発の経緯	評価
3.2.R-2	製剤の規格及び試験方法の開発の経緯	評価
3.2.R-3	添付資料：試験成績書（マンニトール）	評価
3.2.R-4	添付資料：試験成績書（部分アルファ化デンプン）	評価
3.2.R-5	添付資料：試験成績書（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）	評価
3.2.R-6	添付資料：試験成績書（軽質無水ケイ酸）	評価
3.2.R-7	添付資料：試験成績書（フマル酸ステアリルナトリウム）	評価
3.2.R-8	添付資料：試験成績書（ヒプロメロースカプセル）	評価
3.2.R-9	添付資料：原薬の製造指図記録（Lot.cpo124073-03-a-04）	評価
3.2.R-10	添付資料：原薬の製造指図記録（Lot.cpo124073-03-01-03）	評価
3.2.R-11	添付資料：原薬の製造指図記録（Lot.cpo124073-03-02-03）	評価
3.2.R-12	添付資料：原薬の製造指図記録（Lot.cpo124073-03-03-03）	評価
3.2.R-13	添付資料：原薬の製造指図記録（Lot.cpo124073-03-04-03）	評価

CTD No._ 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.R-14	添付資料：原薬の製造指図記録（Lot.cpo124073-03-05-03）	評価
3.2.R-15	添付資料：製剤の製造指図記録（PPQ_Lot.1240730202）	評価
3.2.R-16	添付資料：製剤の製造指図記録（PPQ_Lot.1240730203）	評価
3.2.R-17	添付資料：製剤の製造指図記録（PPQ_Lot.1240730204）	評価
3.2.R-18	添付資料：製剤の製造指図記録原本	評価
3.2.R-19	添付資料：TSE／BSEに関する宣言（原薬）	評価
3.2.R-20	添付資料：TSE／BSEに関する宣言（製剤 Lot.1240730202）	評価
3.2.R-21	添付資料：TSE／BSEに関する宣言（製剤 Lot.1240730203）	評価
3.2.R-22	添付資料：TSE／BSEに関する宣言（製剤 Lot.1240730204）	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験			
4.2.1.1-1	[redacted]-130009	Inhibitory activities of DS-6051b on ROS1 and NTRK kinases	参考
4.2.1.1-2	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]01	Statistics analysis about Inhibitory activities of DS-6051b on ROS1 and NTRK kinases in [redacted]	参考
4.2.1.1-3	20220408-AHT-AL-KP-RV01	HotSpot Kinase profiling	参考
4.2.1.1-4	[redacted]	Evaluation of anti-proliferation effect of 4 compounds in Ba/F3 CD74-ROS1 mutant cancer cell line by 2D Cell viability assay	評価
4.2.1.1-5	[redacted]0368-[redacted]2201-001	In vitro pharmacodynamics experiments of inhibitors using CTG assay	参考
4.2.1.1-6	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]05	野生型及び変異型ROS1，NTRK1-3，ALK発現Ba/F3細胞に対するDS-6051bの増殖抑制活性	参考
4.2.1.1-7	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]02	Inhibitory Activity of DS-6051b on the Proliferation of Ba/F3 Cells Driven by CD74-ROS1 Fusion and the Mutant Genes	評価
4.2.1.1-8	CQ16-H0024-R08	Inhibitory Activity of DS-6051b on ROS1 Signaling Pathway in CD74-ROS1 or CD74-ROS1(G2032R) Fusion Gene-driven Ba/F3 Cells	参考
4.2.1.1-9	BD13-H0027-R04	HCC78細胞及びU118MG細胞におけるDS-6051のROS1リン酸化阻害効果	参考
4.2.1.1-10	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]02	In vitro inhibitory effects of DS-6051b on phosphorylation of NTRK protein in KM12 cells	参考
4.2.1.1-11	[redacted]13022	In vitro anti-proliferative activity of DS-6051b on KM12 cells	参考
4.2.1.1-12	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]03	Statistical analysis about In vitro anti-proliferative activity of DS-6051b on KM12 cells examined in [redacted]	参考
4.2.1.1-13	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]09	Inhibitory Activity of DS-6051b on the Proliferation of Ba/F3 Cells Driven by ETV6-NTRK Fusion Genes	参考

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.1.1-14	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]05	Antitumor Efficacy of DS-6051b in the Xenograft Model of Human Glioblastoma U-118 MG cells	参考
4.2.1.1-15	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]03	Antitumor Efficacy of DS-6051b in the Allograft Model of CD74-ROS1 Fusion Gene-driven Ba/F3 Cells	評価
4.2.1.1-16	1038-013	In Vivo Evaluation of [redacted] Agent, DS-6051b, in a Low Passage Champions TumorGraft® Model CTG-0848 of Human Non-Small Cell Lung Cancer in Immunocompromised mice	参考
4.2.1.1-17	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]04	Antitumor Efficacy of DS-6051b in the Allograft Model of CD74-ROSl(G2032R) Fusion Gene-driven Ba/F3 Cells	評価
4.2.1.1-18	CQ16-H0024-R06	Inhibitory Activity of Single Administration DS-6051b on Phosphorylation of ROS1 in CD74-ROS1 or CD74-ROS1(G2032R) Fusion Gene-driven Tumors	参考
4.2.1.1-19	CQ16-H0024-R07	Inhibitory Activity of Multiple Dosing DS-6051b on Phosphorylation of ROS1 in CD74-ROS1 or CD74-ROS1(G2032R) Fusion Gene-driven Tumors	参考
4.2.1.1-20	[redacted]	In vivo survival study of AHT-2101-H in LU-01-0414 intracranial model in BALB/c nude mice	評価
4.2.1.1-21	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]02	Antitumor activities of DS-6051a and DS-6051b in various xenograft and allograft models	参考
4.2.1.1-22	[redacted]13023	In vivo antitumor activity of DS-6051b in a KM12 cell xenograft model	参考
4.2.1.1-23	[redacted]12-[redacted]0025-[redacted]04	Statistical analysis about In vivo antitumor activity of DS-6051b in a KM12 cell xenograft model examined in [redacted]	参考
4.2.1.2　副次的薬理試験			
4.2.1.2-1	[redacted]13-[redacted]0027-[redacted]03	Kinase Selectivity Profiling of DS-6051b	参考
4.2.1.2-2	[redacted]16-[redacted]0024-[redacted]01	[redacted]で実施したDS-6051bのキナーゼ阻害プロファイル	参考
4.2.1.2-3	2008131	Evaluating the activity of DS-6051b in pain management using a pancreatic cancer mouse model	参考

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.1.3　安全性薬理試験			
4.2.1.3-1	[redacted]1347/20[redacted]	DS-6051b: In Vitro Investigation of Effects on hERG Tail Currents Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	評価
4.2.1.3-2	[redacted]1348/20[redacted]	DS-6051b: In Vitro Investigation of Effects on hNav1.5 Peak Currents Recorded from Stably Transfected CHO Cells	評価
4.2.1.3-3	[redacted]1662/20[redacted]	DS-6051b: Acute Effects on Cardiovascular Functions Following Oral Administration in Conscious, Telemetered Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.1.4　その他の薬理試験			
該当資料なし	—	—	—

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1-1	[redacted]1528/20[redacted]	DS-6051b: The Validation of a Method for the Determination of DS-6051a in Rat Plasma (range 1 to 1000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	評価
4.2.2.1-2	02049-20002	FULL METHOD VALIDATION FOR CONCENTRATION DETERMINATION OF AB-106 (FREE) IN SD RAT PLASMA BY LC-MS/MS	評価
4.2.2.1-3	20[redacted]003	Validation of Determination AB-106 Concentrations in Rat Plasma	評価
4.2.2.1-4	M[redacted]02002	Validation of LC-MS/MS for the Determination of AB-106 in Rabbit Plasma	評価
4.2.2.1-5	[redacted]1562/20[redacted]	DS-605lb: The Validation of a Method for the Determination of DS-6051a in Cynomolgus Monkey Plasma (range 0.5 to 500 ng/mL) using HPLC-MS/MS	評価
4.2.2.1-6	20[redacted]004	Validation of Determination AB-106 Concentrations in Cynomolgus Monkey Plasma	評価
4.2.2.2　吸収			
4.2.2.2-1	AB165761	AB-106: Single dose pharmacokinetic study in male Sprague-Dawley (SD) rat	参考
4.2.2.2-2	[redacted]1259/20[redacted]	DS-6051b: 14-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rats	参考
4.2.2.2-3	VPT1473/2013	DS-6051b: Four Week Oral Repeat Dose Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rat with a 4 Week Treatment-free Period	評価
4.2.2.2-4	2021009	A 12-week repeated-dose toxicity study of AB-106 by oral gavage in Sprague Dawley rats	評価
4.2.2.2-5	VPT1215/2013	DS-6051b: 14-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Macaca fascicularis	参考

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.2.2-6	VPT1578/2013	DS-6051b: Four Week Oral Repeat Dose Toxicity Study in Macaca fascicularis with a Four Week Treatment-free Period	評価
4.2.2.2-7	2021010	A 12-Week Repeated-Dose Toxicity Study of AB-106 By Oral Gavage in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.2.3　分布			
4.2.2.3-1	B140170	Quantitative Whole-body and Brain Section Autoradiography after a Single Oral Administration of [14C]DS-6051a to Male Albino Rats	評価
4.2.2.3-2	B140171	Quantitative Whole-body Autoradiography and Radioactivity Concentration after a Single Oral Administration of [14C]DS-6051a to Male Pigmented Rats	評価
4.2.2.3-3	VPT1218	In Vitro Plasma Protein Binding of DS-605la Using Ultracentrifugation Method	参考
4.2.2.3-4	423090-20[redacted]-BPR	DETERMINATION OF THE IN VITRO PARTITIONING OF AB-106 IN HUMAN BLOOD	評価
4.2.2.3-5	02049-20003	Toxicity Study on Fertility and Early Embryonic Development Reproductive after Repeated Oral Gavage Administration of AB-106 in Sprague Dawley Rats (Seg I)	評価
4.2.2.3-6	02049-20004	Effects on Embryo-Fetal Development Reproductive Study with AB-106 via Oral Administration in Sprague Dawley Rats (Seg II)	評価
4.2.2.3-7	T2102034	Embryo-fetal Development Toxicity and Toxicokinetics Study of AB-106 by Oral Gavage in New Zealand Rabbits	評価
4.2.2.4　代謝			
4.2.2.4-1	[redacted]1406	In Vitro Metabolite Profiling of [14C] DS-6051a in Rat, Cynomolgus Monkey and Human Cryopreserved Hepatocytes	参考
4.2.2.4-2	[redacted]1407	In vitro CYP450 identification Study of [14 C] DS-6051 in Recombinant Human CYP Enzymes	参考

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.2.4-3	423090-20[redacted]-PNT	IN VITRO HUMAN CYTOCHROME P450 REACTION PHENOTYPING (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, AND CYP3A) OF AB-106 USING HUMAN LIVER MICROSOMES	評価
4.2.2.4-4	[redacted]16-[redacted]0030-[redacted]01	Structure Elucidation of Metabolites in Human Plasma in the DS6051-A-U101 Study	参考
4.2.2.4-5	[redacted]1184/20[redacted]	In vitro cytochrome P450 inhibition by DS-6051a in human liver microsomes	参考
4.2.2.4-6	423090-20210624-HI	EVALUATION OF THE INDUCTION POTENTIAL OF AB-106 ON CYP1A2, CYP2B6, AND CYP3A4 IN HUMAN CRYOPRESERVED HEPATOCYTES	評価
4.2.2.5　排泄			
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用			
4.2.2.6-1	423090-20[redacted]-Caco2	ASSESSMENT OF THE PERMEABILITY OF AB-106 ACROSS THE CACO-2 CELL MONOLAYER	評価
4.2.2.6-2	[redacted]13-[redacted]0053-[redacted]01	Transcellular transport assay of [14C] DS-6051a in Caco-2 cell monolayers via P-gp and BCRP	参考
4.2.2.6-3	423090-20[redacted]-BCRPI	DETERMINATION OF THE INHIBITORY POTENTIAL OF AB -106 ON THE ACTIVITY OF BCRP IN THE CACO -2 CELLS	評価
4.2.2.6-4	423090-20[redacted]-MDPGPI	DETERMINATION OF THE INHIBITORY POTE NTIAL OF AB -106 ON THE ACTIVITY OF P-GP IN THE MDR1 -MDCK II CELLS	評価
4.2.2.6-5	423090-20[redacted]-TU	EVALUATION OF AB -106 AS A POTENTIAL SUBSTRATE OF HUMAN OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 AND MATE2-K TRANSPORTERS	評価

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.2.6-6	423090-20[redacted]-TI	EVALUATION OF THE INHIBITORY POTENTIAL OF AB-106 ON HUMAN OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 AND MATE2-K TRANSPORTERS	評価
4.2.2.7　その他の薬物動態試験			
該当資料なし	—	—	—

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験			
該当資料なし	－	－	－
4.2.3.2　反復投与毒性試験			
4.2.3.2-1	[redacted]1259/20[redacted]	DS-6051b: 14-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rats	参考
4.2.3.2-2	VPT1473/2013	DS-6051b: Four Week Oral Repeat Dose Toxicity Study in Crl:CD(SD) Rat with a 4 Week Treatment-free Period	評価
4.2.3.2-3	2021009	A 12-week repeated-dose toxicity study of AB-106 by oral gavage in Sprague Dawley rats	評価
4.2.3.2-4	VPT1215/2013	DS-6051b: 14-Day Oral Dose Range Toxicity Study in Macaca fascicularis	参考
4.2.3.2-5	VPT1578/2013	DS-6051b: Four Week Oral Repeat Dose Toxicity Study in Macaca fascicularis with a Four Week Treatment-free Period	評価
4.2.3.2-6	2021010	A 12-Week Repeated-Dose Toxicity Study of AB-106 By Oral Gavage in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1-1	[redacted]160646	Bacterial Reverse Mutation Study of DS-6051b	評価
4.2.3.3.1-2	95206-19-1043	AB-106: Bacterial Reverse Mutation Assay in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	評価

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.3.3.1-3	946-0003-GT	AB-106: Bacterial reverse mutation assay	評価
4.2.3.3.1-4	[redacted]2315501[redacted]211	AB-106 Bacterial Reverse Mutation Assay	評価
4.2.3.3.1-5	[redacted]160647	Chromosome Aberration Study of DS-6051b with Mammalian Cultured Cells	評価
4.2.3.3.1-6	4334-2401362	Screening Assay: Quantitative Structure-Activisty Relationship (Q)SAR of Taletrectinib Adipate for Nuvation Bio Inc	参考
4.2.3.3.1-7	4334-2401363[redacted]1	IN VITRO MAMMALIAN CELL FORWARD GENE MUTATION (CHO/HPRT) ASSAY IN DUPLICATE CULTURES WITH AB-106	参考
4.2.3.3.1-8	4334-2401363[redacted]2	IN VITRO MAMMALIAN CELL GENE MUTATION TEST (L5178Y/TK+/- MOUSE LYMPHOMA ASSAY) WITH AB-106	参考
4.2.3.3.2-1	[redacted]160648	Micronucleus Study in Bone Marrow of Rats Treated Orally with DS-6051b	評価
4.2.3.3.2-2	[redacted]160649	Micronucleus Study of DS-6051b in Rat Liver	評価
4.2.3.3.2-3	4334-2401364	EVALUATION OF PIG-A MUTANT FREQUENCY IN MALE SPRAGUE DAWLEY RATS ADMINISTERED AB-106	参考
4.2.3.4　がん原性試験			
該当資料なし	－	－	－
4.2.3.5　生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1	02049-20003	Toxicity Study on Fertility and Early Embryonic Development Reproductive after Repeated Oral Gavage Administration of AB-106 in Sprague Dawley Rats (Seg I)	評価
4.2.3.5.2-1	02049-20004	Effects on Embryo-Fetal Development Reproductive Study with AB-106 via Oral Administration in Sprague Dawley Rats (Seg II)	評価
4.2.3.5.2-2	T2102034	Embryo-fetal Development Toxicity and Toxicokinetics Study of AB-106 by Oral Gavage in New Zealand Rabbits	評価

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.3.6　局所刺激性試験			
該当資料なし	－	－	－
4.2.3.7　その他の試験			
4.2.3.7.7	95860	DS-6051b BALB/C 3T3 CELL PHOTOTOXICITY ASSAY (NEUTRAL RED UPTAKE)	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他
4.3-1	Alain Charest, Keara Lane, Kevin McMahon, Julie Park, Elizabeth Preisinger, Helen Conroy, David Housman	Fusion of FIG to the Receptor Tyrosine Kinase ROS in a Glioblastoma with an Interstitial del(6)(q21q21)	charest-2003.pdf
4.3-2	Ting-Lei Gu, Xiaxing Deng, Feizhou Huang, Meghan Tucker, Katherine Crosby, et al	Survey of Tyrosine Kinase Signaling Reveals ROS Kinase Fusion in Human Cholangiocarcinoma	gu-2011.pdf
4.3-3	Sunil R Hingorani, Lifu Wang, Asha S Multani, Chelsea Combs, Therese B Deramaudt, Ralph H Hruban, et al	Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice	hingorani-2005.pdf
4.3-4	Eric J Huang and Lous F Reichardt	TRK RECEPTORS: ROLES IN NEURONAL SIGNAL TRANSDUCTION	huang-2003.pdf
4.3-5	Maki Inoue, Hideaki Toki, Junko Matsui, Yuki Togashi, Akito Dobashi, Ryutaro Fukumura, et al	Mouse models for ROS1-fusionpositive lung cancers and their application to the analysis of multikinase inhibitor efficiency	inoue-2016.pdf
4.3-6	B. Leblanc, S. Jezequel, T. Davies, G. Hanton, C. Taradach	Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity	leblanc-1998.pdf
4.3-7	D Liu, J Flory, A Lin, M Offin, C J Falcon, Y R Murciano-Goroff, et al	Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy	liu-2020.pdf
4.3-8	Misako Nagasaka, Yuichiro Ohe, Caicun Zhou, Chang-Min Choi, Nong Yang, Geoffrey Liu, et al	TRUST-II: a global phase II study of taletrectinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer and other solid tumors	nagasaka-2023.pdf

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他
4.3-9	You-cai Zhu, Xue-ping Lin, Xiao-feng Li, Li-xin Wu, Hua-fei Chen, Wen-xian Wang, et al	Concurrent ROS1 gene rearrangement and KRAS mutation in lung adenocarcinoma: A case report and literature review	zhu-2018.pdf

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	―

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.1　生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.3　In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書			
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Bioanalytical Report AB-106-C110	参考	無
5.3.1.4.2	Bioanalytical Report AB-106-C114	参考	無
5.3.1.4.3	Bioanalytical Report AB-106-C111	参考	無
5.3.1.4.4	Bioanalytical Report AB-106-U113 CSR	参考	無
5.3.1.4.5	Bioanalytical Report AB-106-U112_Urine	参考	無
5.3.1.4.6	Bioanalytical Report AB-106-U112_Plasma	参考	無
5.3.1.4.7	Validation of an LC/MS/MS Method at [redacted]	参考	無
5.3.1.4.8	Validation of an LC/MS/MS Method at [redacted] (China)	参考	無

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.1.4.9	Validation Transfer of an LC/MS/MS Method at [redacted] (US)	参考	無
5.3.1.4.10	Cross Validation of an LC/MS/MS Method at [redacted]	参考	無
5.3.1.4.11	Validation of an LC/MS/MS Method (Urine) at [redacted] (China)	参考	無
5.3.1.4.12	Validation of an LC/MS/MS Method (Urine) at [redacted] (US)	参考	無
5.3.1.4.13	Validation of an LC/MS/MS Method at [redacted]	参考	無
5.3.1.4.14	Bioanalytical Report AB-106-J102	参考	無
5.3.1.4.15	Bioanalytical Report AB-106-U101	参考	無
5.3.1.4.16	Bioanalytical Report AB-106-C203	参考	無
5.3.1.4.17	Bioanalytical Report AB-106-C205	参考	無
5.3.1.4.18	Bioanalytical Report AB-106-G208	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			
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1.1	CSR AB-106-C110	参考	有
5.3.3.1.2	CSR AB-106-C111	参考	有
5.3.3.1.3	CSR AB-106-C114	参考	有
5.3.3.1.4	CSR AB-106-U112	参考	無
5.3.3.1.5	CSR AB-106-U113	参考	有
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	Taletrectinib_DDI_PBPK_ANHE1F_Final_Report	参考	有
5.3.3.5.3	Pharmacometric Analysis Report	参考	有

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.3.5.4	Cardiac Safety Report	参考	有
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			
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
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			
5.3.5.2　非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	CSR AB-106-U101	評価	有
5.3.5.2.2	CSR AB-106-J102	評価	有
5.3.5.2.4	CSR AB-106-G208	評価	有
5.3.5.2.5	CSR AB-106-C203	評価	有
5.3.5.2.6	CSR AB-106-C205	参考	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	TLF ISS	参考	有
5.3.5.3.2	TLF ISE	参考	有

CTD No.- 資料番号	表　題	評価／ 参考の別	申請電子データ 提出有無
5.3.5.3.3	Adhoc TLF	参考	無
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書			
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1　症例一覧表			
5.3.7.1	症例一覧表	-	
5.3.7.2　有害事象一覧表			
5.3.7.2	有害事象一覧表	-	
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表			
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	-	
5.3.7.4　臨床検査値異常変動一覧表			
5.3.7.4	臨床検査値異常変動一覧表	-	
5.3.7.5　臨床検査値の変動図			

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他
5.4-1	Bristol-Myers Squibb Company	AUGTYRO™ (repotrectinib) (2023). Princeton, NJ 08543	2023
5.4-2	Bristol-Myers Squibb Company	AUGTYRO™ (repotrectinib) (2024). Princeton, NJ 08543	2024
5.4-3	Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al.	ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.	J Clin Oncol. (2012)
5.4-4	Mary C Boulanger, Jaime L Schneider, Jessica J Lin	Advances and future directions in ROS1 fusion-positive lung cancer.	Oncologist. (2024)
5.4-5	Michael Chen-Xu, Chio Yokose, Sharan K Rai, Michael H Pillinger, Hyon K Choi	Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016.	Arthritis Rheumatol. (2019)
5.4-6	Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A	Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future.	World J Clin Oncol. (2021)
5.4-7	Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ	Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management.	Nat Rev Clin Oncol. (2022)
5.4-8	Costales C, Lin J, Kimoto E, Yamazaki S, Gosset JR, Rodrigues AD, et al	Quantitative prediction of breast cancer resistant protein mediated drug-drug interactions using physiologically-based pharmacokinetic modeling.	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. (2021)
5.4-9	Alexander Drilon, Sai-Hong Ignatius Ou, Byoung Chul Cho, Dong-Wan Kim, Jeeyun Lee, Jessica J Lin, et al	Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. (2018) Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent- Front Mutations. Cancer Discov 8(10): 1227-1236.	

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他
5.4-10	Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, et al	Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC.	JTO Clin Res Rep. (2022)
5.4-11	Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al	Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.	N Engl J Med. (2024)
5.4-12	Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, Choeurng V, Drilon A, Doebele RC, et al	Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib.	Molecular Oncology. (2022)
5.4-13	FDA	Guidance for Industry: M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers.	2021
5.4-14	FDA	In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry.	2020
5.4-15	Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al	Scientific white paper on concentration-QTc modeling.	J Pharmacokinet Pharmacodyn. (2019)
5.4-16	Ryohei Katayama, Bo Gong, Noriko Togashi, Masaya Miyamoto, Masaki Kiga, Shiho Iwasaki, et al	The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models.	Nat Commun. (2019)
5.4-17	Wei Li, Anwen Xiong, Nong Yang, Huijie Fan, Qitao Yu, Yanqiu Zhao, Yongsheng Wang, et al	Efficacy and safety of taletrectinib in Chinese Patients with ROS1+ non-small cell lung cancer: The Phase II TRUST-I study.	J Clin Oncol. (2024)
5.4-18	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	LIBTAYO® (cemiplimab)	2022
5.4-19	Lin JJ, Choudhury NJ, Yoda S, et al.	Spectrum of Mechanisms of Resistance to Crizotinib and Lorlatinib in ROS1 Fusion-Positive Lung Cancer.	Clin Cancer Res (2021)

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他
5.4-20	Liu D, Flory J, Lin A, et al.	Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy.	Ann Oncol (2020)
5.4-21	Nagasaka M, Zhang SS, Baca Y, et al.	Pan-tumor survey of ROS1 fusions detected by next-generation RNA and whole transcriptome sequencing.	BMC Cancer (2023)
5.4-22	Nagasaka M, Brazel D, Ou SI, et al.	Taletrectinib for the treatment of ROS-1 positive non-small cell lung cancer: a drug evaluation of phase I and II data.	Expert Opin Investig Drugs. (2024)
5.4-23	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)	Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (accessed 08 February).	2024
5.4-24	Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al.	Burden of dizziness and vertigo in the community.	Arch Intern Med (2008)
5.4-25	Pacenta HL and Macy ME	Entrectinib and other ALK/TRK inhibitors for the treatment of neuroblastoma.	Drug Des Devel Ther (2018)
5.4-26	Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al.	The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib.	J Thorac Oncol (2018)
5.4-27	Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al.	ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer.	Ann Oncol (2020)
5.4-28	Rodgers T, Leahy D & Rowland M	Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases.	J Pharm Sci (2005).
5.4-29	Genentech, Inc.	ROZLYTREK™ (entrectinib)	2024

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他
5.4-30	Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al.	Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001.	Ann Oncol (2019a)
5.4-31	Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al.	Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial.	Lancet Oncol (2019b)
5.4-32	Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al.	Cancer Statistics, 2021.	CA Cancer J Clin (2021)
5.4-33	Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al.	Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study.	J Clin Oncol. Epub ahead of print (2024)
5.4-34	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.	Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.	CA Cancer J Clin (2021)
5.4-35	Genentech, Inc.	TECENTRIQ® (atezolizumab)	2024
5.4-36	Waliany S and Lin JJ	Taletrectinib: TRUST in the continued evolution of treatments for ROS1 fusion-positive lung cancer.	J Clin Oncol (2024)
5.4-37	Pfizer Inc.	XALKORI® (crizotinib)	2022
5.4-38	Yuan R, Madani S, Wei XX, Reynolds K, Huang SM.	Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions.	Drug Metab Dispos. (2002)
5.4-39	Yuan J, Cheng Z, Feng J, et al.	Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events.	BMC Pulm Med. (2022)

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他
5.4-40	Zhu Q, Zhan P, Zhang X, et al.	Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis.	Transl Lung Cancer Res (2015)

提出すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書
- 3.2.A.1　製造施設及び設備
- 3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価
- 3.2.A.3　添加剤

第4部　非臨床試験報告書
- 4.2.1.4　その他の薬理試験
- 4.2.2.5　排泄
- 4.2.2.7　その他の薬物動態試験
- 4.2.3.1　単回投与毒性試験
- 4.2.3.4　がん原性試験
- 4.2.3.6　局所刺激性試験

第5部　臨床試験報告書
- 5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
- 5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
- 5.3.1.3　In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 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
- 5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
- 5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書
- 5.3.5.4　その他の臨床試験報告書
- 5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書
- 5.3.7.5　臨床検査値の変動図