オータイロカプセル **40 mg**、同カプセル **160 mg** に関する資料

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

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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

Table 1-1: 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載箇所

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

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

今般、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）及び海外第 1/2 相試験（TPX-005-07 試験、CARE 試験）で得られた予備的なデータにおいて、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌における本薬の良好な有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、成人及び 4 歳以上の小児を対象とした NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る本一部変更承認申請を行うこととした。

1.1 本薬の小児開発

NTRK 融合遺伝子は、癌腫を問わず NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌において発癌ドライバーとして作用すると考えられており、その希少性と小児及び成人を問わず多様な癌腫に認められることが報告されている。TRK 融合をもたらす NTRK の癌原性の遺伝子再構成は、軟部肉腫、神経芽腫、髄芽腫、網膜芽腫、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、神経膠腫瘍、甲状腺乳頭癌、spitzoid 腫瘍及び急性リンパ芽球性白血病等、成人及び小児の複数の腫瘍組織型にわたり、がん遺伝子ドライバーとして同定されている。本薬は、ROS1 又は NTRK1～3 の再構成を有する進行固形癌の成人患者及び ALK、ROS1、NTRK1～3 又は ALK の再構成を有する進行固形癌の小児患者の治療において、固形癌における ROS1、TRK 及び ALK の異常なシグナル伝達を阻害し、多様な獲得耐性、バイパスシグナル伝達、

上皮間葉転換（EMT）、癌幹細胞様細胞表現型及び転移といった複数の耐性機構を克服する臨床的機会をもたらすことが期待される。以上より、本薬の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌の小児開発を行うこととした。

1.1.1 小児開発計画の骨子

1.1.1.1 4 歳以上の小児開発計画

12 歳以上の ROS1、NTRK1～3 又は ALK の遺伝子再構成を有する進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）を 2017 年 2 月より開始し、本邦においても 20[redacted] 年[redacted] 月より参加している。

ALK、ROS1 又は NTRK1～3 の遺伝子再構成を有する進行又は転移性固形癌、原発性中枢神経系（CNS）腫瘍又は未分化大細胞リンパ腫（ALCL）の小児及び若年成人患者（0～25 歳）を対象とした本薬の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する海外第 1/2 相試験（CARE 試験）が海外において 2019 年 11 月より開始され、第 2 相パートが現在実施中である。CARE 試験に日本は参加していない。なお、欧米において、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌の 12 歳以上の小児に対し承認されている。

2024 年 12 月時点で、本邦において NTRK 融合遺伝子陽性の成人及び小児の進行・再発の固形癌に対する治療薬として TRK-TKI であるエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブが承認されており、12 歳未満の患者に対しても使用可能である。既存の TRK-TKI による治療後に進行が認められた患者に対して承認されている分子標的治療はなく、患者は概して疾患毎の標準治療をすべて使い果たしており、標準治療が無効になった場合に選択できる治療法は限られ、又は有効な治療法がなく緩和治療が実施されていることから、新しい治療薬の開発が期待されている。

CARE 試験における小児患者に対する本剤の有効性及び安全性について最新の成績は CTD M2.7.3、3.2.3 項及び CTD M2.7.4、2.1 項に示した。症例数は限定的であるが 4 歳以上の小児患者においても管理可能なリスクと良好なベネフィットが期待できると考えている。成人患者に本剤 160 mg を投与した場合と同程度の曝露量が得られる投与量について、現在市販されている 40 mg カプセル製剤の含量規格を考慮した結果、4 歳以上の小児患者においては、体重 30 kg 以上の場合は成人用量の 160 mg QD/BID、体重 30 kg 未満の場合は 120 mg QD/BID の用量が適切であることが示唆された。小児患者におけるレポトレクチニブの高いアンメットメディカルニーズ及び全体的なリスク・ベネフィットを考慮すると、4 歳以上の小児に対して用法・用量を設定することは可能と考える。以上から、成人及び 4 歳以上の小児患者を対象とした製造販売承認事項一部変更承認申請を提出する。

1.1.1.2 4 歳未満の小児開発計画

4 歳未満の小児患者に対する推奨用量（及び減量の選択肢）の設定には[redacted]時点で、実施中の CARE 試験から得られる追加の臨床的安全性及び有効性データと合わせて検討し、推奨用量を再考する予定である。

[redacted]と市販製剤（40 mg カプセル）との相対的バイオアベイラビリティ試験（TPX-0005-08 試験）は実施済であり、AUC 及び C_{max} の算術平均値は[redacted]とカプセル剤で同程度であるとの結果が得られている。

CARE 試験（20[redacted] 年[redacted] 月完了予定）で本薬の有効性及び安全性を評価した上で、4 歳未満の小児患者における NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の用法及び用量を[redacted]を基に検討予定である。本邦においては、今後得られる 4 歳未満の NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性及び安全性等を評価した上で、[redacted]と製造販売申請についても検討を進める。

Figure 1-1: 開発経緯図

試験項目		試験内容	
品質	海外	原薬	
		製剤（160mgカプセル）	
臨床薬理	海外	P1	外国人 健康成人 / TPX-0005-08（参考資料）
			外国人 健康成人 / TPX-0005-09（参考資料）
			外国人 健康成人 薬物相互作用/ TPX-0005-10（参考資料）
			外国人 健康成人 食事の影響 / TPX-0005-11（参考資料）
			外国人 健康成人 食事の影響/ TPX-0005-14（参考資料）
臨床	国際共同	P1/2	固形癌 / 非対照試験 / TPX-0005-01 (TRIDENT-1試験)
	海外	P1/2	固形癌 / 非対照試験 / TPX-0005-07 (CARE試験)

[redacted]

1 外国における使用状況

レポトレクチニブは、2023 年 11 月に米国で「AUGTYRO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).」を効能・効果として最初に承認された。2025 年 7 月現在、ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の適応について、欧米、日本、中国など 11 ヵ国で承認されている。

また、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の適応について、欧米、韓国及び台湾で承認されている。

米国では 2023 年 12 月に TRIDENT-1 試験及び CARE 試験を基に製造販売承認申請を行い、下記の効能・効果で 2024 年 6 月 13 日に承認されている。

Augtyro is a kinase inhibitor indicated for the treatment of

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

欧州では 2023 年 11 月に TRIDENT-1 試験及び CARE 試験を基に製造販売承認申請を行い、下記の効能・効果で 2025 年 1 月 13 日に承認されている。

- “AUGTYRO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).
- AUGTYRO as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 12 years of age and older with advanced solid tumours expressing a NTRK gene fusion, and
    - who have received a prior NTRK inhibitor, or
    - have not received a prior NTRK inhibitor and treatment options not targeting NTRK provide limited clinical benefit, or have been exhausted

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

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

AUGTYRO™ (repotrectinib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

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

----------INDICATIONS AND USAGE----------

AUGTYRO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of

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

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

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

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

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 40 mg, 160 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Central Nervous System (CNS) Effects: Can cause CNS adverse reactions including dizziness, ataxia, and cognitive impairment. Withhold and then resume at same or reduced dose upon improvement, or permanently discontinue AUGTYRO based on severity. (5.1)
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Monitor patients for new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Immediately withhold in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed. (5.2)
- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests every 2 weeks during the first month of treatment, and as clinically indicated thereafter. Based on severity, withhold and then resume at same or reduced dose, or permanently discontinue. (5.3)
- Myalgia with Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation: Monitor serum CPK levels during treatment in patients reporting unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Based on severity, withhold and resume at same or reduced dose upon improvement. (5.4)
- Hyperuricemia: Monitor serum uric acid levels prior to initiating and periodically during treatment. Initiate treatment with urate-lowering medications as clinically indicated. Withhold and resume at same or reduced dose, or permanently discontinue based on severity. (5.5)
- Skeletal Fractures: Promptly evaluate patients with signs or symptoms (e.g., pain, changes in mobility, deformity) of fractures. (5.6)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use an effective non-hormonal method of contraception. (5.7)

----------ADVERSE REACTIONS----------

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

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

----------DRUG INTERACTIONS----------

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

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

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

Revised: 06/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 *ROS1*-Positive Non-Small Cell Lung Cancer
1.2 *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Important Information Prior to Initiating AUGTYRO
2.3 Recommended Evaluation and Testing Before Initiating AUGTYRO
2.4 Recommended Dosage
2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.6 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Central Nervous System Adverse Reactions
5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Myalgia with Creatine Phosphokinase Elevation
5.5 Hyperuricemia
5.6 Skeletal Fractures
5.7 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on AUGTYRO
7.2 Effects of AUGTYRO on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Locally Advanced or Metastatic *ROS1*-Positive NSCLC
14.2 Locally Advanced or Metastatic *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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

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

1.2 *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors

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

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

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

NSCLC

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

Solid Tumors

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

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

2.2 Important Information Prior to Initiating AUGTYRO

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

2.3 Recommended Evaluation and Testing Before Initiating AUGTYRO

Prior to initiation of AUGTYRO, evaluate:

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

2.4 Recommended Dosage

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

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

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

Table 1: Recommended Dose Reductions for AUGTYRO Adverse Reactions

Dose	**Dose Reduction**	
	First	**Second**
160 mg Once Daily	120 mg Once Daily	80 mg Once Daily
160 mg Twice Daily	120 mg Twice Daily	80 mg Twice Daily

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

Table 2: Recommended Dosage Modifications for AUGTYRO Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity***	**Dosage Modification**
Central Nervous System Effects *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Intolerable Grade 2	• Withhold AUGTYRO until ≤Grade 1 or baseline. • Resume at same or reduced dose, as clinically appropriate.
	Grade 3	• Withhold AUGTYRO until ≤Grade 1 or baseline. • Resume at reduced dose.
	Grade 4	• Permanently discontinue AUGTYRO.
Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Any Grade	• Withhold AUGTYRO if ILD/pneumonitis is suspected. • Permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed.
Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grade 3	• Withhold AUGTYRO until ≤ Grade 1 or baseline. • Resume at same dose if resolution occurs within 4 weeks.

		• Resume at a reduced dose for recurrent Grade 3 events that resolve within 4 weeks.
	Grade 4	• Withhold AUGTYRO until ≤ Grade 1 or baseline. • Resume at reduced dose. • Permanently discontinue if adverse reaction does not resolve within 4 weeks. • Permanently discontinue for recurrent Grade 4 events.
	ALT or AST greater than 3 times ULN with concurrent total bilirubin greater than 1.5 times ULN (in the absence of cholestasis or hemolysis)	• Permanently discontinue AUGTYRO.
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	CPK elevation greater than 5 times ULN	• Withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 2.5 times ULN, then resume at same dose.
	CPK elevation greater than 10 times ULN or second occurrence of CPK elevation of greater than 5 times ULN	• Withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 2.5 times ULN, then resume at reduced dose.
Hyperuricemia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	Grade 3 or Grade 4	• Withhold AUGTYRO until improvement of signs or symptoms. • Resume AUGTYRO at same or reduced dose.
Other Clinically Relevant Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Intolerable Grade 2 or Grade 3 or Grade 4	• Withhold AUGTYRO until ≤Grade 1 or baseline. • Resume at the same or reduced dose if resolution occurs within 4 weeks.

		• Permanently discontinue if adverse reaction does not resolve within 4 weeks. • Permanently discontinue for recurrent Grade 4 events.

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

2.6 Administration

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

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Central Nervous System Adverse Reactions

AUGTYRO can cause central nervous system adverse reactions.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

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

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

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

5.3 Hepatotoxicity

AUGTYRO can cause hepatotoxicity.

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

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

5.4 Myalgia with Creatine Phosphokinase Elevation

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

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

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

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

5.5 Hyperuricemia

AUGTYRO can cause hyperuricemia.

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

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

5.6 Skeletal Fractures

AUGTYRO can cause skeletal fractures.

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

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

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

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

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

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

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

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

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

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

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

Dosage interruptions of AUGTYRO due to an adverse reaction occurred in 50% of patients. Adverse reactions that required dosage interruption in ≥2% of patients were dizziness, dyspnea, muscular weakness, ataxia, pneumonia, peripheral neuropathy, anemia, and vomiting.

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

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

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

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

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

[1] Based on NCI CTCAE v4.03

[a] Includes terms dizziness, vertigo, dizziness postural, dizziness exertional, vertigo positional

[b] Includes terms dysgeusia, ageusia, anosmia, hypogeusia

[c] Includes terms neuralgia, neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, dysesthesia, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, paresthesia, hypoesthesia, hyperesthesia

[d] Includes terms ataxia, gait disturbance, balance disorder, cerebellar ataxia and coordination abnormal

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

[f] Includes terms headache, migraine, tension headache

[g] Includes terms dyspnea and dyspnea exertional

[h] Includes terms productive cough, cough, and upper-airway cough syndrome

[i] Includes terms pneumonia, pneumonia aspiration, lower respiratory tract infection, pneumonia viral, pneumonia bacterial, lower respiratory tract infection bacterial, pneumonia klebsiella

[j] Includes terms fatigue and asthenia

[k] Includes terms generalized edema, periorbital edema, localized edema, face edema, edema peripheral, edema, eye edema, scrotal edema

[l] Includes terms myalgia, myositis, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain

[m] Includes terms vision blurred, dry eye, visual impairment, visual field defect, cataract, conjunctivitis, eye pain, photophobia, photosensitivity reaction, visual acuity reduced, vitreous floaters, blepharospasm, color blindness, diplopia, eye hematoma, eye swelling, eyelid disorder, eyelid injury, eyelids pruritus, glaucoma, night blindness, ophthalmic herpes zoster

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

Table 4 summarizes the laboratory abnormalities in TRIDENT-1.

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

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

[1] Based on NCI CTCAE v4.03

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

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on AUGTYRO

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

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

P-gp Inhibitors

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

Strong and Moderate CYP3A Inducers

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

7.2 Effects of AUGTYRO on Other Drugs

Certain CYP3A4 Substrates

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

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

Contraceptives

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

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

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

Data

Human Data

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

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

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

Females

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

Males

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

8.4 Pediatric Use

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

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

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

Juvenile Animal Data

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

8.5 Geriatric Use

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

8.6 Renal Impairment

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

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

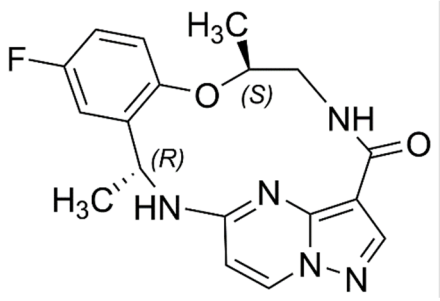
8.7 Hepatic Impairment

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

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

11 DESCRIPTION

Repotrectinib is a kinase inhibitor. The molecular formula for repotrectinib is $C_{18}H_{18}FN_5O_2$ and the molecular weight is 355.37 Daltons. The chemical name is (3R,11S)-6-Fluoro-3,11-dimethyl-10-oxa-2,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[13.5.2.$0^{4,9}$.$0^{18,22}$]docosa-1(21),4,6,8,15(22),16,19-heptaen-14-one. The chemical structure of repotrectinib is as follows:



Repotrectinib is a white to off-white powder.

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

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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

12.2 Pharmacodynamics

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

Cardiac Electrophysiology

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

12.3 Pharmacokinetics

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

Absorption

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

Effect of Food

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

Distribution

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

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

Elimination

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

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

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

Metabolism

Repotrectinib is primarily metabolized by CYP3A4 followed by secondary glucuronidation.

Excretion

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

Specific Populations

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

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

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

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

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

In vitro Studies

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

Other Metabolic Pathways: Repotrectinib inhibits UGT1A1.

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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with repotrectinib were not conducted.

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Locally Advanced or Metastatic *ROS1*-Positive NSCLC

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

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

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

Efficacy results are summarized in Table 5.

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

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

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

[a] DOR results are based on the updated data as of 19 December 2022.

[b] Median DOR (95% CI) are based on Kaplan-Meier estimates.

[c] DOR landmark analysis is based on the observed DOR.

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

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

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

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

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

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

Efficacy results are summarized in Table 6.

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

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

% with DOR ≥ 12 months[b]	83	42

NE = not evaluable; "+" indicates ongoing response

[a] Median DOR (95% CI) are based on Kaplan-Meier estimates.

[b] DOR landmark analysis is based on the observed DOR.

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

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

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

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

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

* Includes esophageal cancer and head and neck cancer

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

"+" indicates ongoing response

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

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

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

* Includes gallbladder cancer and unknown primary cancer
PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not applicable
"+" indicates ongoing response

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

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

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

PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not applicable
"+" indicates ongoing response

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

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

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

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

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

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

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

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Central Nervous System (CNS) Effects

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

Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

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

Hepatotoxicity

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

Myalgia with Creatine Phosphokinase Elevation

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

Hyperuricemia

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

Skeletal Fractures

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

Embryo-Fetal Toxicity

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

Lactation

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

Drug Interactions

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

Administration

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

For more information, go to www.AUGTYRO.com or call 1-877-284-8976.

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

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

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

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

AUGTYRO may cause serious side effects, including:

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

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

What is AUGTYRO?

AUGTYRO is a prescription medicine used to treat:

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

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

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

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

  Females who are able to become pregnant:

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

  Males with female partners who are able to become pregnant:

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

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

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

How should I take AUGTYRO?

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

What should I avoid while taking AUGTYRO?

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

What are the possible side effects of AUGTYRO?

AUGTYRO may cause serious side effects, including:

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

The most common side effects of AUGTYRO include:

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

- shortness of breath
- muscle weakness
- nausea

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

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

How should I store AUGTYRO?

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

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

General information about the safe and effective use of AUGTYRO.

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

What are the ingredients of AUGTYRO?

Active ingredient: repotrectinib

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

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

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

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

For more information, go to www.AUGTYRO.com or call 1-877-284-8976.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 06/2024

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

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

----------最近の主な変更点----------

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

----------効能・効果----------

AUGTYRO は、以下の治療を適応とするキナーゼ阻害剤である。

- 局所進行又は転移性 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者。（1.1）
- 固形癌を有する次の成人及び 12 歳以上の小児患者。
  - 神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ（*NTRK*）融合遺伝子を有し、かつ
  - 局所進行、転移性、又は外科的切除により重度の病的状態に至る可能性が高い
  - 治療後に進行した、又は十分な代替治療がない

本適応症は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認された。本適応の継続承認は、検証試験における臨床的利益の証明と説明が条件となる。（1.2）

----------用法・用量----------

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

----------剤形・含量----------

カプセル剤：40 mg、160 mg（3）

----------禁忌----------

なし。

----------警告及び使用上の注意----------

- 中枢神経系（CNS）への影響：めまい、運動失調、認知障害などの CNS の副作用を引き起こすことがある。重症度に応じて、休薬し、改善後に同一用量又は減量した用量で再開するか、AUGTYRO の投与を中止する。（5.1）
- 間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎：ILD/肺臓炎を示唆する肺症状の新規発現又は悪化について患者をモニタリングすること。ILD/肺臓炎が疑われる患者では直ちに休薬し、ILD/肺臓炎が確認された場合は投与を中止する。（5.2）
- 肝毒性：投与開始後最初の 1 ヵ月間は 2 週間ごと、それ以降は臨床的に必要な場合に肝機能検査を実施する。重症度に応じて、休薬し、同一用量又は減量した用量で投与を再開するか、投与を中止する。（5.3）
- クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加を伴う筋肉痛：原因不明の筋肉痛、圧痛、又は筋力低下が報告された患者では、投与期間中に血清 CPK 値をモニタリングすること。重症度に応じて、休薬し、改善後に同一用量又は減量した用量で投与を再開する。（5.4）
- 高尿酸血症：投与開始前及び投与中は定期的に血清尿酸値をモニタリングすること。臨床的に必要であれば、尿酸降下薬による治療を開始する。重症度に応じて、休薬し、同一用量又は減量した用量で再開するか、中止する。（5.5）
- 骨折：骨折の徴候又は症状（例：疼痛、可動性の変化、変形）が認められた患者を速やかに評価する。（5.6）
- 胚・胎児毒性：胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスク及び有効な非ホルモン避妊法を使用するよう指導すること。（5.7）

----------副作用----------

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

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

----------薬物相互作用----------

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

----------特別な患者集団への投与----------

- 授乳：授乳しないこと。（8.2）

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

改訂：6/2024

添付文書:目次*

1 効能・効果
1.1 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌
1.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌
2 用法・用量
2.1 患者の選択
2.2 AUGTYRO 投与開始前の重要な情報
2.3 AUGTYRO の投与開始前に推奨される評価及び検査
2.4 推奨用量
2.5 副作用発現時の用量調節
2.6 投与
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 中枢神経系副作用
5.2 間質性肺疾患/肺臓炎
5.3 肝毒性
5.4 クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛
5.5 高尿酸血症
5.6 骨折
5.7 胚・胎児毒性
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤が AUGTYRO に及ぼす影響
7.2 AUGTYRO が他の薬剤に及ぼす影響
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳

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

*** 添付文書完全版から削除された項目又は下位項目は記載していない。**

添付文書完全版

1 効能・効果

1.1 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌

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

1.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌

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

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

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

2 用法・用量

2.1 患者の選択

NSCLC

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

固形癌

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

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

2.2 AUGTYRO 投与開始前の重要な情報

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

2.3 AUGTYRO の投与開始前に推奨される評価及び検査

AUGTYRO の投与開始前に、以下を評価する。

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

2.4 推奨用量

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

2.5 副作用発現時の用量調節

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

Table 1: AUGTYRO の副作用に対して推奨される減量

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

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

Table 2: AUGTYRO の副作用に対して推奨される用量調節

副作用	重症度*	用量調節
中枢神経系への影響 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*	忍容不能なグレード 2	• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。 • 臨床的に適切であれば、同一用量又は減量した用量で投与を再開する。
	グレード 3	• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。 • 減量して投与を再開する。
	グレード 4	• AUGTYRO の投与を中止する。
間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	全グレード	• ILD/肺臓炎が疑われる場合は、AUGTYRO を休薬する。 • ILD/肺臓炎と診断された場合は投与を中止する。
肝毒性 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*	グレード 3	• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。 • 4 週間以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 • 4 週間以内に回復したグレード 3 の事象が再発した場合は、減量して投与を再開する。
	グレード 4	• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。 • 減量して投与を再開する。

副作用	重症度*	用量調節
		• 4 週間以内に回復しない場合は、投与を中止する。 • グレード 4 の事象が再発した場合は投与を中止する。
	ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え、同時に総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えている（胆汁うっ滞又は溶血がない場合）	• AUGTYRO の投与を中止する。
クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加 *［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*	ULN の 5 倍を超える CPK 増加	• ベースライン又は ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬し、回復後は同じ用量で投与を再開する。
	ULN の 10 倍を超える CPK 増加又は ULN の 5 倍を超える CPK 増加の 2 回目の発現	• ベースライン又は ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬し、回復後は減量して投与を再開する。
高尿酸血症 *［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*	グレード 3 又はグレード 4	• 徴候又は症状が改善するまで AUGTYRO を休薬する。 • 同一用量又は減量して AUGTYRO の投与を再開する。
その他の臨床的に重要な副作用 *［副作用（6.1）参照］*	忍容不能なグレード 2 又はグレード 3 又はグレード 4	• グレード 1 以下又はベースラインになるまで AUGTYRO を休薬する。 • 4 週間以内に回復した場合は、同一用量又は減量して投与を再開する。 • 4 週間以内に回復しない場合は、投与を中止する。 • グレード 4 の事象が再発した場合は投与を中止する。

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

2.6 投与

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

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

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

3 剤形・含量

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

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

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 中枢神経系副作用

AUGTYRO は中枢神経系の副作用を引き起こす可能性がある。

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 間質性肺疾患/肺臓炎

AUGTYRO は間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎を引き起こす可能性がある。

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

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

5.3 肝毒性

AUGTYRO は肝毒性を引き起こす可能性がある。

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

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

5.4 クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛

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

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

原因不明の筋肉痛、圧痛、又は筋力低下があれば報告するよう患者に指導する。

AUGTYRO 投与中は血清 CPK 値をモニタリングし、投与開始後 1 ヵ月間は 2 週間ごと、及び原因不明の筋肉痛、圧痛又は筋力低下が報告された患者では必要に応じて CPK 値をモニタリングすること。

臨床的に必要であれば支持療法を開始する。重症度に応じて、休薬し、改善後は同一用量又は減量して投与を再開すること*［用法・用量（2.5）参照］*。

5.5 高尿酸血症

AUGTYRO は高尿酸血症を引き起こす可能性がある。

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

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

5.6 骨折

AUGTYRO は骨折を引き起こす可能性がある。

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

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

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

5.7 胚・胎児毒性

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

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

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

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用は添付文書の別の箇所に記載されている。

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

6.1 臨床試験での使用経験

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TRIDENT-1 で認められた副作用を Table 3 に要約する。

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

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

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

1 NCI CTCAE v4.03 に基づく
a めまい、回転性めまい、体位性めまい、労作性めまい、頭位性回転性めまいを含む
b 味覚不全、味覚消失、無嗅覚、味覚減退を含む
c 神経痛、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、錯感覚、感覚鈍麻、知覚過敏を含む
d 運動失調、歩行障害、平衡障害、小脳性運動失調、協調運動異常を含む
e 記憶障害、注意力障害、認知障害、錯乱状態、健忘、注意欠陥多動性障害、譫妄、意識変容状態、失語症、妄想、意識レベルの低下、幻覚、精神状態変化、神経学的代償不全を含む
f 頭痛、片頭痛、緊張性頭痛を含む
g 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む
h 湿性咳嗽、咳嗽、上気道咳症候群を含む
i 肺炎、誤嚥性肺炎、下気道感染、ウイルス性肺炎、細菌性肺炎、細菌性下気道感染、クレブシエラ菌性肺炎を含む
j 疲労及び無力症を含む
k 全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、限局性浮腫、顔面浮腫、末梢性浮腫、浮腫、眼球浮腫、陰嚢浮腫を含む
l 筋肉痛、筋炎、筋骨格不快感、筋骨格痛を含む
m 霧視、ドライアイ、視力障害、視野欠損、白内障、結膜炎、眼痛、羞明、光線過敏性反応、視力低下、硝子体浮遊物、眼瞼痙攣、色覚異常、複視、眼血腫、眼部腫脹、眼瞼障害、眼瞼損傷、眼瞼そう痒症、緑内障、夜盲、眼帯状疱疹を含む

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

TRIDENT-1 における臨床検査値異常を Table 4 に要約する。

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

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

1 NCI CTCAE v4.03 に基づく
2 発現率の算出に使用した分母は、ベースライン値及び 1 つ以上の治療後の値を有する患者の数に基づき、233～423 の範囲であった。

7 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が AUGTYRO に及ぼす影響

強力及び中程度の CYP3A 阻害剤

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

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

P-gp 阻害剤

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

強力及び中程度の CYP3A 誘導剤

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

7.2 AUGTYRO が他の薬剤に及ぼす影響

特定の CYP3A4 基質

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

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

避妊薬

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

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

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの要約

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

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

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

データ

ヒトにおけるデータ

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

動物データ

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

8.2　　授乳

リスクの要約

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

8.3　　生殖能を有する者

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

妊娠検査

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

避妊

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

女性

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

男性

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

8.4 小児等への投与

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

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

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

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

<u>幼若動物のデータ</u>

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

8.5 高齢者への投与

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

8.6 腎機能障害

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

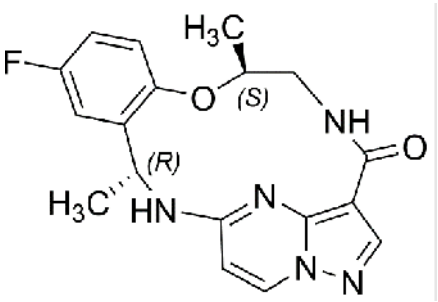
軽度又は中等度の腎機能障害患者（eGFR 30～90 mL/min）に対する用量調節は推奨されない。

8.7 肝機能障害

中等度（AST にかかわらず総ビリルビンが基準値上限［ULN］の 1.5 倍超～3 倍）又は重度（AST にかかわらず総ビリルビンが ULN の 3 倍超）の肝機能障害患者における AUGTYRO の推奨用量は確立されていない*［臨床薬理（12.3）参照］*。
軽度（総ビリルビンが ULN の 1 倍超～1.5 倍又は AST＞ULN）の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。

11 組成・性状

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



本品は白色～類白色の粉末である。

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

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

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

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

12 臨床薬理

12.1 作用機序

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

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

12.2 薬力学

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

<u>心臓電気生理学</u>

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

12.3 薬物動態

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

<u>吸収</u>

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

食事の影響

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

分布

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

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

消失

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

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

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

代謝

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

排泄

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

特別な集団

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

薬物相互作用試験

臨床試験

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

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

*CYP3A 基質：*Repotrectinib 160 mg を 1 日 1 回 14 日間投与後、160mg を 1 日 2 回 7 日間投与された被験者において、併用投与によりミダゾラム（CYP3A 基質）の $AUC_{0\text{-}inf}$ が 69%、C_{max} が 48%低下した。

In vitro 試験

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

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

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

Repotrectinib は P-gp の基質である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

Repotrectinib のがん原性試験は実施されていない。

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

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

14 臨床成績

14.1 局所進行又は転移性 *ROS1* 陽性 NSCLC

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

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

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

有効性の結果を Table 5 に要約する。

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

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

略語：CI=信頼区間；NE=評価不能；「+」は奏効持続を示す。

a DOR の結果は 2022 年 12 月 19 日時点の最新データに基づく。
b DOR の中央値（95% CI）は Kaplan-Meier 法に基づく。
c DOR ランドマーク解析は観察された DOR に基づく。

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

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

14.2 局所進行又は転移性 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌

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

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

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

有効性の結果を Table 6 に要約する。

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

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

NE=評価不能；「+」は奏効持続を示す。

a DOR の中央値（95% CI）は Kaplan-Meier 法に基づく。
b DOR ランドマーク解析は観察された DOR に基づく。

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

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

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

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

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

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

*食道癌及び頭頸部癌を含む。
PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、NA：該当せず。
「+」は奏効持続を示す。

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

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

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

*胆嚢癌及び原発不明癌を含む。
PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、NA：該当せず。
「+」は奏効持続を示す。

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

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

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

STRN3-NTRK1	1	PR	NA	23.9+
TMED3-NTRK3	1	PD	NA	NA
TPR-NTRK1	1	PR	NA	43.9+
TRIM33-NTRK1	1	CR	NA	17.8+

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

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

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

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

16　　供給／保管及び取扱い方法

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

- 60 カプセル入りボトル（NDC 0003-4040-60）

- 120 カプセル入りボトル（NDC 0003-4040-12）

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

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

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

17 患者カウンセリング情報

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

中枢神経系（CNS）への影響

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

間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎

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

肝毒性

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

クレアチンホスホキナーゼ増加を伴う筋肉痛

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

高尿酸血症

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

骨折

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

胚・胎児毒性

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

授乳婦

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

薬物相互作用

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

投与

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

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

販売元：

Bristol-Myers Squibb 社

Princeton, NJ 08543, USA

米国許可番号 1713

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

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

AUGTYRO について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？
AUGTYRO は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

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

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

AUGTYRO とは？
AUGTYRO は、以下の治療に用いられる処方せん医薬品です。

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

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

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

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

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

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

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、**使用しているすべての薬について医療提供者に伝えてください。**
AUGTYRO を他の特定の薬剤と併用すると、血液中の AUGTYRO や他の薬剤の量に影響を及ぼす可能性があり、副作用を引き起こしたり、AUGTYRO や他の薬剤の作用に影響を及ぼしたりすることがあります。使用している薬を知っておいてください。使用しているお薬のリストを保管し、新しいお薬をもらうときは担当の医療提供者や薬剤師に見せてください。

AUGTYRO はどのように服用すればよいですか？

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

AUGTYRO の服用中に避けるべきことは何ですか？

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

感覚や協調運動に問題があったり、集中力や注意力に問題がある場合は、症状が回復するまで自動車の運転や機械の操作を行わないでください。

AUGTYRO ではどのような副作用が起こる可能性がありますか？
AUGTYRO は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- **「AUGTYRO について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?」**参照

AUGTYRO で最もよくみられる副作用は以下のとおりです。

- めまい
- 味覚の変化
- 腕や脚のしびれ感又はピリピリ感
- 便秘
- 息切れ
- 疲労感
- 平衡感覚、協調運動、歩行に問題がある
- もの忘れ、錯乱、記憶障害、幻覚などの思考障害
- 筋力低下
- 吐き気

これらが AUGTYRO で起こり得る副作用のすべてではありません。
副作用に関する医学的助言が必要な場合は、担当医師に連絡してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

AUGTYRO はどのように保管したらよいですか?

- AUGTYRO は 68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管してください。

AUGTYRO やすべての薬を子どもの手の届かないところに保管してください。

AUGTYRO の安全かつ有効な使用に関する一般的な情報
薬は患者向け情報の冊子に記載された以外の目的で処方されることがあります。AUGTYRO を処方されていない症状に使用しないでください。たとえあなたと同じ症状であっても、他の人に AUGTYRO を与えないでください。相手に害を及ぼす可能性があります。医療従事者向けに作成された AUGTYRO に関する情報については、薬剤師又は医療提供者に尋ねることができます。

AUGTYRO の成分は？
有効成分：Repotrectinib
添加物：結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸。カプセル剤皮はゼラチン及び二酸化チタンを含有します。印字インクにはセラックが含まれています。

- 白色不透明カプセル剤で、さらに印字インクに青色２号（FD&C blue#2）アルミニウムレーキを含有しています。
- 青色不透明のカプセル剤で、さらにステアリン酸マグネシウム及び青色 1 号（FD&C blue#1）が含まれます。印字インクにはさらに二酸化チタンが含まれます。

販売元：Bristol-Myers Squibb 社, Princeton, NJ 08543 USA；米国許可番号 1713

AUGTYRO™ は、Bristol-Myers Squibb 社、Turning Point Therapeutics 社の商標です。
さらに詳しい情報を希望される場合は、www.AUGTYRO.com をご覧いただくか、1-877-284-8976 までお電話ください。

この患者向け情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。　発行：6/2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AUGTYRO 40 mg hard capsules
AUGTYRO 160 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

AUGTYRO 40 mg hard capsules

Each hard capsule contains 40 mg repotrectinib.

AUGTYRO 160 mg hard capsules

Each hard capsule contains 160 mg repotrectinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard (capsule)

AUGTYRO 40 mg hard capsules

Size 0 (21.7 mm in length), hard gelatin capsule with white opaque body and cap, and “REP 40” printed in blue ink on the cap.

AUGTYRO 160 mg hard capsules

Size 0 (21.7 mm in length), hard gelatin capsule with blue opaque body and cap, and “REP 160” printed in white ink on the cap.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

AUGTYRO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with *ROS1*-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

AUGTYRO as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 12 years of age and older with advanced solid tumours expressing a *NTRK* gene fusion, and

- who have received a prior NTRK inhibitor, or
- have not received a prior NTRK inhibitor and treatment options not targeting NTRK provide limited clinical benefit, or have been exhausted (see sections 4.4 and 5.1)

4.2 Posology and method of administration

Treatment with AUGTYRO should be initiated and supervised by physicians experienced in the use of anticancer medicinal products.

ROS1 testing
Patient selection for treatment with repotrectinib, based on *ROS1*-positive status in NSCLC should be assessed by a CE-marked IVD with the corresponding intended purpose. If the CE-marked IVD is not available, an alternative validated test should be used (see sections 4.1, and 5.1).

NTRK testing
Patient selection for treatment with repotrectinib, based on *NTRK*-positive status in solid tumours should be assessed by a CE-marked IVD with the corresponding intended purpose. If the CE-marked IVD is not available, an alternative validated test should be used (see sections 4.1, 4.4 and 5.1).

Posology

ROS1-positive non-small cell lung cancer
The recommended dose in adults is 160 mg repotrectinib once daily for 14 days, followed by 160 mg repotrectinib twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

NTRK gene fusion-positive solid tumours
The recommended dose in adults and paediatric patients 12 year and older is 160 mg repotrectinib once daily for 14 days, followed by 160 mg repotrectinib twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

Missed dose
If a dose is missed or if a patient vomits at any time after taking a dose, subsequent doses should be resumed as prescribed. Two doses should not be taken at the same time.

Dose modifications for adverse reactions
The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 1:

Table 1: Recommended dose reductions for adverse reactions

Prescribed dose	**Dose reduction**	
	First occurrence	**Second occurrence**
160 mg once daily	120 mg once daily	80 mg once daily
160 mg twice daily	120 mg twice daily	80 mg twice daily

Recommended dose modifications for specific adverse reactions are provided in Table 2 (see sections 4.4 and 4.8).

Table 2: Recommended dose modifications for specific adverse reactions

Adverse reactions	**Severity***	**Dosage modification**
Central nervous system effects	Intolerable Grade 2	• Withhold until less than or equal to Grade 1 or baseline. • Resume at same or reduced dose, as clinically appropriate.
	Grade 3	• Withhold until less than or equal to Grade 1 or baseline. • Resume at reduced dose.
	Grade 4	• Permanently discontinue.
Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis	Any Grade	• Withhold if ILD/pneumonitis is suspected. • Permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed.

Other clinically relevant adverse reactions	Intolerable Grade 2	• Withhold until less than or equal to Grade 1 or baseline. • Resume at the same or reduced dose if resolution occurs within 4 weeks.
	Grade 3 or 4	• Withhold until adverse reaction resolves or improves to recovery or improvement to Grade 1 or baseline. • Resume at the same or reduced dose if resolution occurs within 4 weeks. • Permanently discontinue if adverse reaction does not resolve within 4 weeks. • Permanently discontinue for recurrent Grade 4 events.

*Graded per NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years) (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. AUGTYRO has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin > 1.0 to 1.5 times ULN or AST > ULN) AUGTYRO has not been studied in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN) or severe (total bilirubin > 3 times ULN) hepatic impairment, and AUGTYRO should not be used in patients with moderate/severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of AUGTYRO in paediatric patients below 18 years of age with *ROS1*-positive NSCLC have not been established.

The safety and efficacy of AUGTYRO in paediatric patients below 12 years of age with *NTRK*-positive solid tumours have not been established. Currently, available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

AUGTYRO is for oral use. The capsules should be swallowed whole at the same time every day. The capsules must not be opened, crushed, chewed, and the contents of the capsule must not be dissolved.

AUGTYRO may be taken with or without food (see section 5.2) but should not be taken with grapefruit, grapefruit juice or Seville oranges (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Efficacy across tumour types

The benefit of AUGTYRO has been established in single-arm studies encompassing adult patients (N = 88) whose tumours exhibit *NTRK* gene fusions. Favourable effects of AUGTYRO have been shown based on overall response rate and response duration in a limited number of tumour types. The effect may be quantitatively different depending on tumour type, as well as on concomitant genomic alterations (see section 5.1).

Central nervous system (CNS)

A broad spectrum of CNS adverse reactions has been reported in patients receiving AUGTYRO including dizziness, ataxia, and cognitive disorders (see section 4.8).

Patients should be advised of these risks with AUGTYRO as they may influence the ability to drive and use machines. Patients should be advised not to drive or use machines if they are experiencing CNS adverse reactions (see section 4.7). AUGTYRO should be withheld and then resumed at the same or reduced dose upon improvement, or permanently discontinued based on severity (see section 4.2).

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

Patients should be advised to report symptoms of ILD/pneumonitis, which may include shortness of breath, cough, wheezing, chest pain or tightness, and haemoptysis. Patients should be monitored for new or worsening pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. AUGTYRO should be withheld in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinued if ILD/pneumonitis is confirmed (see section 4.2).

Skeletal fractures

Skeletal fractures have been reported in adults and paediatric patients treated with AUGTYRO across clinical studies. In adult and paediatric patients, some fractures occurred in the setting of a fall or other trauma to the affected area. Radiologic abnormalities possibly indicative of tumour involvement were reported in some patients. In both adult and paediatric patients, most fractures were lower extremity fractures (e.g., fibula, tibia, or foot). Patients with signs or symptoms (e.g., pain, changes in mobility, deformity) of fractures should be promptly evaluated.

Hepatotoxicity

Drug-induced hepatotoxicity has been reported in patients treated with AUGTYRO (see section 4.8). Liver function tests including ALT, AST and bilirubin should be monitored as clinically indicated.

Hepatic impairment

AUGTYRO has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment. AUGTYRO should not be used in patients with moderate or severe hepatic impairment due to potential risk of over-exposure and increased risk of adverse events (see sections 4.2 and 5.2).

Contraception in female and male

AUGTYRO may cause foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3).

Women of childbearing potential should have medically supervised pregnancy testing prior to initiating AUGTYRO therapy. Women of childbearing potential must use highly effective contraception during treatment with AUGTYRO and for 2 months following the final dose. AUGTYRO may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives including oral contraceptives (see sections 4.5 and 4.6).

Male patients with female partners of childbearing potential must use condoms during treatment with AUGTYRO and for 4 months after the final dose (see sections 4.6 and 5.3).

Paediatric population

Long-term safety data are unavailable on the use of AUGTYRO in paediatric patients 12 years of age and older.

Drug interactions

Co-administration of AUGTYRO use with a strong or moderate CYP3A/P-gp inhibitor increases repotrectinib plasma concentrations (see section 4.5), which may increase the risk of adverse reactions. Co-administration of AUGTYRO with a strong or moderate CYP3A/P-gp inhibitor should be avoided.

During treatment with AUGTYRO, the consumption of grapefruit and grapefruit products should be avoided.

Co-administration of AUGTYRO with a strong or moderate CYP3A/P-gp inducer decreases repotrectinib concentrations (see section 4.5), which may reduce efficacy of AUGTYRO, and should be avoided.

Excipients

AUGTYRO contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Based on *in vitro* data repotrectinib is a substrate for CYP3A4 and P-gp.

Effects of other agents on repotrectinib

Effect of CYP3A4 inhibitors and P-gp inhibitors on repotrectinib
Co-administration of multiple oral doses of itraconazole (a strong CYP3A4 and P-gp inhibitor) with a single 80 mg dose of repotrectinib increased repotrectinib $AUC_{0\text{-}inf}$ by 5.9-fold and C_{max} by 1.7-fold. Co-administration of AUGTYRO with strong or moderate CYP3A4 or P-gp inhibitors (including but not limited to ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, verapamil, nifedipine, felodipine, fluvoxamine, grapefruit, or Seville oranges) increases repotrectinib plasma concentrations and should thus be avoided (see section 4.4).

Effect of CYP3A4 and P-gp inducers on repotrectinib
Co-administration of multiple oral doses of rifampicin (a strong CYP3A4 and P-gp inducer) with a single 160 mg repotrectinib dose reduced repotrectinib $AUC_{0\text{-}inf}$ by 92% and C_{max} by 79%. Co-administration of AUGTYRO with strong or moderate CYP3A4 or P-gp inducers (including but not limited to carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's Wort- *Hypericum perforatum*, apalutamide, ritonavir) decreases repotrectinib plasma concentrations and should thus be avoided (see section 4.4).

Effects of repotrectinib on other agents

Effect of repotrectinib on CYP3A4 substrates
Repotrectinib is a moderate CYP3A4 inducer. Co-administration of 160 mg repotrectinib once daily for 14 days followed by twice daily dosing for 7 days reduced $AUC_{0\text{-}inf}$ by 69% and C_{max} by 48% of a single oral dose of midazolam (a CYP3A4 substrate). Caution is advised when CYP3A4 substrates (including but not limited to cisapride, cyclosporin, fentanyl, tacrolimus, alfentanil, sirolimus,

everolimus, lovastatin, and simvastatin) are co-administered with repotrectinib, due to risk of therapeutic failure.

Effect of repotrectinib on CYP2B6 substrates
In vitro studies indicate that repotrectinib is a CYP2B6 inducer. Co-administration of AUGTYRO with sensitive substrates of CYP2B6 substrates (including but not limited to bupropion, efavirenz) may decrease their exposure.

Effect of repotrectinib on substrates of PXR regulated enzymes
In vitro studies indicate that repotrectinib may induce pregnane X receptor (PXR) regulated enzymes that include CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and UGT. *In vitro* data also indicate that repotrectinib inhibits CYP2C8, CYP2C9 and UGT1A1. The *in vivo* net effect of induction and inhibition, or its clinical relevance, is not known. Co-administration of AUGTYRO with CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19 substrates (including but not limited to repaglinide, warfarin, tolbutamide or omeprazole) may alter their exposure.

Effect of repotrectinib on other transporter substrates
In vitro data indicate that repotrectinib inhibits P-gp, breast cancer resistant protein (BCRP), organic anion-transporting polypeptide (OATP1B1), multidrug and toxin extrusion protein (MATE1) and MATE2-K. Co-administration of AUGTYRO with sensitive substrates of P-gp (including but not limited to dabigatran etexilate, digoxin, edoxaban, or fexofenadine), BCRP (including but not limited to methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine), OATP1B1 (including but not limited to valsartan, statins), MATE1 or MATE2-K (including but not limited to metformin) may increase their exposure. The clinical relevance is unknown.

Oral contraceptives
Repotrectinib is a moderate CYP3A4 inducer, which can decrease progestin or oestrogen exposure to an extent that could reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives including oral contraceptives. Thus, women using systemically acting hormonal contraceptives are advised to use a barrier method (see section 4.6).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/ Contraception in males and females

Female patients of childbearing potential should have medically supervised pregnancy testing prior to initiating AUGTYRO therapy.

Female patients of childbearing potential must use highly effective contraception during treatment with AUGTYRO and for at least 2 months following the final dose. AUGTYRO may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives including oral contraceptives. If hormonal contraception is used, females of childbearing potential should be advised to use an additional barrier method of contraception (see section 4.5).

Male patients with female partners of childbearing potential must use condoms during treatment and for 4 months following the final dose of AUGTYRO.

Pregnancy

There are no available data on AUGTYRO use in pregnant women. Based on animal studies and its mechanism of action, repotrectinib may cause foetal harm when administered to pregnant women. AUGTYRO should not be used unless clinical condition of the woman requires treatment with

AUGTYRO. Women of childbearing potential have to use highly effective contraception (see sections 4.4 and 5.3).

Breast-feeding

It is unknown whether repotrectinib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with AUGTYRO and for 10 days after the final dose.

Fertility

No fertility studies have been conducted with repotrectinib (see section 5.3). The effect of repotrectinib on male and female fertility is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

AUGTYRO has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised of potential CNS effects and vision disorders with AUGTYRO as these effects may influence the ability to drive and use machines. Patients should be advised not to drive or use machines if they are experiencing CNS adverse reactions and vision disorders (see sections 4.4 and 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions in adults were dizziness (65%), dysgeusia (57%), constipation (39%), paraesthesia (39%), anaemia (38%), and dyspnoea (31%). The most common serious adverse reactions were pneumonia (6.2%), dyspnoea (3.5%), pleural effusion (3.0%), pyrexia (1.2%), muscular weakness (1.1%), anaemia (1.1%), and pneumonitis (1.1%). Grade ≥ 3 adverse reactions occurred in 43% of patients and anaemia (8.8%), dyspnoea (6.7%), pneumonia (5.7%), blood creatine phosphokinase increased (3.4%), weight increased (3.2%), aspartate aminotransferase increased (2.7%), pleural effusion (2.3%), and neutrophil count decreased (2.1%) were the most frequently reported. Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 6.2% patients.

Tabulated list of adverse reactions

Tables 3 and 4 summarise the adverse reactions reported in patients treated with AUGTYRO in the TRIDENT-1 study in adults (n = 565) and in the CARE study (n = 38) including paediatric patients respectively. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Unless otherwise stated, the frequencies of adverse reactions are based on all-cause adverse event frequencies identified in patients exposed to AUGTYRO with a median duration of 7.6 months in clinical study. See section 5.1 for information on the main clinical study.

Table 3: Adverse reactions occurring in adult patients treated with AUGTYRO

		% All Grades	**% ≥ 3 Grades**
Infections and infestations			
Very common	pneumonia	10.3	5.7
Blood and lymphatic system disorders			
Very common	anaemia	38.1	8.8

		% All Grades	% ≥ 3 Grades
Metabolism and nutrition disorders			
Common	hyperuricaemia[a]	5.0	0.7
Nervous system disorders			
Very common	dizziness[b]	65.5	3.2
	ataxia[c]	29.0	0.5
	cognitive disorders[d]	22.3	1.2
	paraesthesia[e],	39.1	0.7
	peripheral sensory neuropathy[f]	20.2	1.1
	sleep disorders[g]	17.3	0.2
	headache	20.0	0.4
	dysgeusia[h]	56.5	0
Eye disorders			
Very common	vision disorders[i]	14.2	0.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Very common	dyspnoea	31.3	6.7
	cough	18.9	0.2
Common	pneumonitis[j]	3.2	0.9
	pleural effusion	7.1	2.3
Gastrointestinal disorders			
Very common	nausea	20.7	1.2
	vomiting	14.5	1.1
	constipation	39.3	0.2
	diarrhoea	15.0	0.9
Common	abdominal pain	7.3	0.5
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Very common	muscular weakness	21.6	1.9
	pain in extremity	11.9	0.4
	arthralgia	15.2	0.4
	myalgia	12.2	0.5
	back pain	10.1	0.5
Common	skeletal fractures[k]	3.5	0.5
General disorders and administration site conditions			
Very common	pyrexia	12.7	0.7
	fatigue	24.8	1.2
	decreased appetite	11.3	0.4
	oedema peripheral	11.7	0
Investigations			
Very common	blood creatine phosphokinase increased	17.5	3.4
	weight increased	14.7	3.2
	alanine aminotransferase increased	22.1	1.9
	aspartate aminotransferase increased	20.9	2.7

		% All Grades	% ≥ 3 Grades
Common	lymphocyte count decreased	4.6	1.6
	white blood cell count decreased	9.0	0.9
	neutrophil count decreased	8.0	2.1
	gamma-glutamyltransferase increased	6.7	1.2
	blood alkaline phosphatase increased	8.3	1.1
Injury, poisoning and procedural complications			
Common	fall	4.6	0.5

[a] Hyperuricaemia (hyperuricaemia, increased blood uric acid)
[b]Dizziness (dizziness, vertigo, dizziness postural, dizziness exertional, vertigo positional)
[c] Ataxia (ataxia, gait disturbance, balance disorder, cerebellar ataxia, coordination abnormal, nystagmus)
[d] Cognitive disorders (memory impairment, disturbance in attention, cognitive disorder, confusional state, delirium, amnesia, attention deficit hyperactivity disorder, aphasia, altered state of consciousness, depressed level of consciousness, bradyphrenia, delusion, dysgraphia, hallucination, intellectual disability, mental disorder, mental status changes, neurological decompensation)
[e] Paraesthesia (paraesthesia, hypoaesthesia, dysaesthesia, burning sensation, anaesthesia, formication)
[f] Peripheral sensory neuropathy (neuralgia, neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, polyneuropathy)
[g] Sleep disorders (somnolence, insomnia, hypersomnia, sleep apnoea syndrome, sleep disorder, abnormal dreams, narcolepsy, obstructive sleep apnoea syndrome, snoring)
[h] Dysgeusia (dysgeusia, taste disorder, ageusia, sensory disturbance, allodynia, hypogeusia, sensory loss)
[i] Vision disorders (vision blurred, visual impairment, dry eye, photophobia, visual field defect, conjunctivitis, diplopia, eye pain, periorbital oedema, asthenopia, cataract, eye haematoma, photosensitivity reaction, visual acuity reduced, vitreous floaters, blepharospasm, cataract nuclear, colour blindness, eye infection, eye oedema, eye swelling, eyelid disorder, eyelid injury, eyelids pruritus, glaucoma, iridocyclitis, myopia, night blindness, ophthalmic herpes zoster, orbital oedema)
[j] Pneumonitis (pneumonitis, interstetial lung disease)
[k] Skeletal fractures (foot fracture, rib fracture, pathological fracture, acetabulum fracture, ankle fracture, femur fracture, fibula fracture, spinal compression fracture, sternal fracture, upper limb fracture)

Table 4: Adverse reactions occurring in paediatric patients ≤ 18 years old treated with AUGTYRO in CARE study*

		% All Grades	% ≥ 3 Grades
Infections and infestations			
Common	pneumonia	5.3	2.6
Blood and lymphatic system disorders			
Very common	anaemia	50.0	15.8
Metabolism and nutrition disorders			
Very common	increased appetite	13.2	0
	hyperkalaemia	10.5	0
	hyperuricaemia[a]	15.8	0
Nervous system disorders			
Very common	dizziness	21.1	0
	ataxia[b]	15.8	0
	cognitive disorders[c]	10.5	0
	paraesthesia	13.2	0
	sleep disorders[d]	18.4	2.6
	headache	31.6	0
	dysgeusia[e]	26.3	0
Common	peripheral sensory neuropathy[f]	5.3	0
Eye disorders			
Very common	vision disorders[g]	10.5	0

		% All Grades	% ≥ 3 Grades
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Very common	dyspnoea	15.8	2.6
	cough	26.3	0
Common	pleural effusion	5.3	2.6
Gastrointestinal disorders			
Very common	nausea	28.9	0
	vomiting	21.1	0
	constipation	39.5	2.6
	diarrhoea	18.4	5.3
	abdominal pain	15.8	2.6
Common	paraesthesia oral	7.9	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Very common	skeletal fractures[h]	18.4	5.3
	arthralgia	10.5	0
Common	myalgia	7.9	0
	muscular weakness	7.9	0
General disorders and administration site conditions			
Very common	pyrexia	26.3	0
	fatigue	36.8	2.6
Investigations			
Very common	blood creatine phosphokinase increased	15.8	0
	weight increased	26.3	15.8
	lymphocyte count decreased	18.4	0
	white blood cell count decreased	23.7	0
	neutrophil count decreased	21.1	2.6
	aspartate aminotransferase increased	23.7	2.6
	blood alkaline phosphatase increased	13.2	0
Injury, poisoning and procedural complications			
Common	fall	7.9	0

[a] Hyperuricaemia (hyperuricaemia, increased blood uric acid)
[b] Ataxia (gait disturbance, ataxia)
[c] Cognitive disorders (aphasia, confusional state, memory impairment, attention deficit hyperactivity disorder, depressed level of consciousness)
[d] Sleep disorders (somnolence, insomnia, obstructive sleep apnoea syndrome)
[e] Dysgeusia (dysgeusia, allodynia)
[f] Peripheral sensory neuropathy (peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy)
[g] Vision disorders (vision blurred, eye pain, hemianopia homonymous, photophobia, visual impairment)
[h] Skeletal fractures (ankle fracture, foot fracture, stress fracture, fibula fracture, fracture, tibia fracture)
***** Frequencies include data from two adult patients

Description of selected adverse reactions

Dizziness
Among the 565 adult patients who received at least one dose of AUGTYRO in TRIDENT-1, dizziness (including dizziness, vertigo, dizziness postural, dizziness exertional, and vertigo positional) were reported in 65.5% (370/565) of patients; Grade 3 dizziness was reported 3.2% (18/565) of patients.

The median time to onset was 7 days (range: 1 day to 2.1 years). Resolution occurred in 187 patients (50.5%) with a median time to resolution of 40.0 weeks (range: 0.1 weeks to 323.6+ weeks). Dose reduction was required in 11.5% (65/565) of patients, and 10.3% (58/565) required dose interruption of AUGTYRO due to dizziness.

Ataxia
Ataxia (including ataxia, gait disturbances, balance disorder, cerebellar ataxia, and coordination abnormal) was reported in 29.0% (164/565) of patients; Grade 3 ataxia was reported in 0.5% (3/565) of patients. The median time to onset was 17 days (range: 1 day to 3.1 years). Resolution occurred in 85 patients (51.8%) with a median time to resolution of 28.4 weeks (range: 0.4+ weeks to 257.6+ weeks). Dose reduction was required in 7.6% (43/565) of patients, 5.0% (28/565) required dose interruptions and 0.2% (1/565) discontinued AUGTYRO due to ataxia.

Cognitive disorders
Cognitive disorders were reported in 22.3% (126/565) of patients. Cognitive disorders included memory impairment (12.2%), disturbance in attention (10.3%), cognitive disorder (6.2%), confusional state (2.1%), delirium (1.2%), amnesia (0.9%), attention deficit hyperactivity disorder, aphasia (0.7% each), depressed level of consciousness (0.5%), altered state of consciousness, neurological decompensation (0.4% each), bradyphrenia, delusion, dysgraphia, hallucinations, intellectual disability, mental disorder, and mental status change (0.2% each); Grade 3 cognitive disorders were reported in 1.2% (7/565) of patients. The median time to onset of cognitive disorders was 37 days (range: 1 day to 2.1 years). Resolution occurred in 56 patients (44.4%) with a median time to resolution of 69.3 weeks (range: 0.1 weeks to 235.7+ weeks). Dose reduction was required in 1.9% (11/565) of patients, 1.6% (9/565) required dose interruption and 0.9% (5/565) of patients discontinued AUGTYRO due to cognitive adverse reactions.

The incidences of reported CNS adverse reactions were similar in patients with or without CNS metastases.

Skeletal fractures
Skeletal fractures (including foot fracture, rib fracture, pathological fracture, acetabulum fracture, ankle fracture, femur fracture, fibula fracture, spinal compression fracture, sternal fracture, upper limb fracture) were reported in 3.5% (20/565) of patients; Grade 3 skeletal fractures were reported in 0.4% (2/565) of patients. The median time to onset was 5.6 months (range:10 days to 2.5 years). Resolution occurred in 10 patients (50.0%) with a median time to resolution of 40 weeks (range: 0.1 weeks to 220.9+ weeks). Dose interruption was required in 0.7% (4/565) of patients. Discontinuation of AUGTYRO was required in 0.2% (1/565) of patients due to skeletal fractures.

Skeletal fractures (including ankle fracture, foot fracture, fracture, stress fracture, tibia fracture and fibula fracture) was reported in 18.4% (7/38) of paediatric patients; Grade 3 skeletal fractures were reported in 5.3% (2/38) of paediatric patients. The median time to onset was 4.2 months (range: 25 days to 16.9 months). Resolution occurred in 57.1% (4/7) patients with a time to resolution 10 days-6.7 months. Dose interruption was required in 10.5% (4/38) of patients. Discontinuation of AUGTYRO was required in 2.6% (1/38) of paediatric patients due to skeletal fractures.

ILD/pneumonitis
Among the 565 patients treated with AUGTYRO, ILD/pneumonitis was reported in 3.2% (18/565) of patients; Grade 3 ILD/pneumonitis was reported in 0.9% (5/565) of patients. The median time to onset was 56 days (18 days to 11.7 months). Resolution occurred in 12 patients (66.7%) with median time to resolution 7.4 weeks (range: 0.6 weeks to 67.7 weeks). Dose interruption was required in 1.4% (8/565) of patients, 0.5% (3/565) of patients required dose reduction, and 0.9% (5/565) of patients permanently discontinued AUGTYRO due to ILD/pneumonitis.

Dyspnoea
Among the 565 patients treated with AUGTYRO, dyspnoea occurred in 31.3% (177/565) of patients, with Grade 3 in 5.1% (29/565). Median time to onset of dyspnoea was 43 days (range: 1 day to 2.1 years). Resolution occurred in 75 patients (42.4%) with median time to resolution 35.6 weeks (range: 0.1 weeks to 269.1+ weeks). Dose reduction was required in 1.6% (9/565) of patients, 6.5% (37/565) required dose interruptions and 1.1% (6/565) of patients were required to discontinue AUGTYRO due to dyspnoea.

Hepatotoxicity
Among the 565 patients treated with AUGTYRO, increased alanine transaminase (ALT) occurred in 22.1% (125/565) patients, increased aspartate aminotransferase (AST) occurred in 20.9% (118/565), including Grade 3 increased ALT in 1.8% (10/565) and increased AST in 2.5% (14/565). The median time to onset was 19 days (range: 1 day to 2.9 years). Resolution occurred in 120 patients (78.9%) with median time to resolution 5 weeks (0.7+ weeks to 92.0+ weeks). Dose interruption was required in 3% (17/565) of patients, 1.2% (7/565) of patients required dose reduction.

Vision disorder
Among the 565 patients who received AUGTYRO, vision changes occurred in 14.2 % (80/565) of patients, including Grade 3 vision disorder in 0.5% (3/565). Vision disorders included blurred vision (4.1%), visual impairment (2.3%), dry eye (1.6%). Resolution occurred in 34 patients (42.5%) with a range of time to resolution of 0.1 weeks to 226.9+ weeks. Dose interruption was required in 1.2% (7/565) of patients, 0.2% (1/565) of patients required dose reduction, and 0.2% (1/565) of patients permanently discontinued AUGTYRO due to vision disorders.

Muscular weakness
AUGTYRO can cause muscle weakness with or without creatine phosphokinase (CPK) elevation. Among the 565 patients treated with AUGTYRO, muscle weakness occurred in 21.6% (122/565) of patients, with Grade 3 in 1.9% (11/565). Median time to onset of muscle weakness was 39 days (range: 1 day to 3.4 years). Resolution occurred in 49 patients (40.2%) with median time to resolution 86.6 weeks (0.3 weeks to 236.6+ weeks). Dose interruption was required in 5.5% (31/565) of patients, 4.8% (27/565) of patients required dose reduction, and 0.9% (5/565) of patients permanently discontinued AUGTYRO due to muscle weakness.

Paediatric population

The safety of AUGTYRO was evaluated in 38 paediatric patients (including 22 paediatric patients < 12 years of age, 14 paediatric patients 12-17 years of age and 2 patients ≥ 18 years of age) with advanced or metastatic tumours harbouring *ALK*, *ROS1*, or *NTRK1-3* gene fusions in the phase I/II, open-label, single-arm, multicentre, multicohort CARE study. Of the 14 patients between the age of 12 and 17, 7 patients were *NTRK* positive.

Adverse reactions observed in paediatric patients were comparable in frequency and intensity to those observed in adults except skeletal fractures which were observed at a higher frequency in paediatric patients (18.4%) compared to adults (3.5%). No differences in the spectrum of adverse reactions reported in adults and the paediatric population were evident with no new or unexpected adverse reactions observed. The events reported in the adult population can also be observed in children and adolescents. The most frequent adverse reactions in paediatric patients were constipation, fatigue and headache. The most frequent Grade ≥ 3 adverse reactions in paediatric patients were weight increased, diarrhoea, and skeletal fractures.

Elderly

Of the 565 patients who received AUGTYRO 25% were 65 years or older, and 6% were 75 years of age or older. The frequency of adverse reactions was generally similar for patients < 65 years of age and patients ≥ 65 years of age. The frequencies of serious adverse reactions were higher in patients 65-75 years of age (48%) and ≥ 75 years of age (63%) compared to patients 18-65 years of age (37%). The most common serious adverse reactions in patients ≥ 65 years of age were pneumonia, dyspnoea, and pleural effusion. The rate of discontinuations was higher in patients 65-75 years of age (16%) and ≥ 75 years of age (23%) compared to patients 18-65 years of age (9%).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is limited experience of overdose with AUGTYRO. Symptoms of overdose are not established. In the event of overdose, physicians should follow general supportive measures and treat symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EX28

Mechanism of action

Repotrectinib is an inhibitor of proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1, the tropomyosin receptor tyrosine kinases (TRK) TRKA, TRKB, TRKC, and anaplastic lymphoma kinase (ALK) with IC50 values of 0.05 to 1.04 nM.

Fusion proteins that include ROS1 or TRK domains can drive tumourigenic potential through hyperactivation of downstream signalling pathways leading to unconstrained cell proliferation. Repotrectinib has demonstrated *in vitro* and *in vivo* inhibition of cell lines expressing the targeted fusion oncogenes ROS1, TRKA, TRKB, TRKC, and corresponding mutations ($ROS1^{G2032R}$, $ROS1^{D2033N}$, $TRKA^{G595R}$, $TRKB^{G639R}$, $TRKC^{G623R}$). Repotrectinib binds inside the boundary of the ATP-binding pocket and avoids steric interference from both solvent front and gatekeeper mutations.

Cardiac Electrophysiology

Analysis of ECG data from 334 patients in the TRIDENT-1 phase 2 study, who received AUGTYRO at the recommended dose (unknown prandial state), demonstrated that the upper limit of 90% confidence interval (CI) of the mean QTcF change from baseline (ΔQTcF) exceeded 10 milliseconds (ms) for a few time point estimates but remained < 20 ms.

Patients with increased risk of QTc prolongation were not enrolled in TRIDENT-1.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of repotrectinib was evaluated in adult patients with solid tumours harboring *ROS1* or *NTRK1-3* rearrangements in a phase I /II, multicentre, single-arm, open-label, multi-cohort clinical study (TRIDENT-1). Patients received various doses and schedules of repotrectinib (156 [91%] received repotrectinib 160 mg orally once daily for the first 14 days of treatment followed by 160 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity).

The primary efficacy endpoint was overall response rate (ORR) by blinded independent central review (BICR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1. The secondary endpoints were duration of response (DOR), progression free survival (PFS) by BICR according to RECIST v1.1 and overall survival (OS). Intracranial response according to modified RECIST v1.1 was assessed by BICR. Tumour assessments with imaging were performed at least every 8 weeks.

ROS1-positive NSCLC

The efficacy of repotrectinib was evaluated in a subgroup of adult patients with locally advanced or metastatic *ROS1*-positive NSCLC pooled from phase I/II of TRIDENT-1. Patients were required to have ECOG performance status ≤ 1, measurable disease per RECIST v 1.1, ≥ 8 months follow-up

from first dose. Identification of *ROS1* fusions in tumour specimens was prospectively determined in local laboratories using next-generation sequencing (NGS), polymerase chain reaction (PCR) or fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) tests. All *ROS1*-positive tumours by local FISH testing required central laboratory confirmation using an analytically validated NGS test. *ROS1* fusions were identified by NGS in 57%, FISH in 22%, and PCR in 21% of patients. All patients were assessed for CNS lesions at baseline.

Among the 121 ROS1 inhibitor naïve patients, the median age was 57 years (range: 28 – 93), 23% and 5% were 65 years or older and 75 years or older respectively. The majority were female (56%) Asian (60%) or White (30%); and never smoked (63%). Baseline ECOG performance status was 0 (38%) and 1 (62%). At baseline, 92% of patients had metastatic disease, 25% of patients had CNS metastases by BICR; 97% of patients had adenocarcinoma; 26% of patients had prior platinum-based chemotherapy for locally advanced or metastatic disease.

Among the 107 patients who had received 1 prior ROS1 TKI (crizotinib 77%, entrectinib 21%, and ceritinib 3%) with no prior platinum-based chemotherapy, the median age was 57 years, (range: 33-81), 29% and 8% were 65 years or older and 75 years or older, respectively. The majority were female (74%), Asian (42%) or White (49%); never smoked (68%); and ECOG performance status of 0 (34%) and 1 at baseline (66%). At baseline, 98% patients had metastatic disease, 40% had CNS metastases by BICR, and 96% had adenocarcinoma.

Efficacy results are summarised in Table 5.

Table 5: Efficacy results in *ROS1*-positive NSCLC patients per BICR assessment

Efficacy parameters	**ROS1 inhibitor naïve patients (N = 121)**	**ROS1 inhibitor pretreated patients (N = 107)**
Confirmed Overall Response Rate, % (95% CI)	77 (68, 84)	49 (39, 59)
Complete Response Rate N (%)	15 (12)	8 (8)
Partial Response Rate N (%)	78 (65)	44 (41)
Median Duration of Response (mDOR) in Months (95% CI)	33.6 (25.5, NE)	14.8 (7.6, NE)
Range (months)	1.4+ – 49.7+	1.8+ – 31.4
12-months durable response % (95% CI)	77 (68, 86)	53 (38, 68)
18-months durable response % (95% CI)	70 (60, 80)	44 (27, 61)
24-months durable response % (95% CI)	64 (52, 75)	38 (19, 56)

DOR landmarks are by K-M estimates.
Minimum follow up was 7 months.
+denotes ongoing response.
NE : Not Estimated

The median time to response was 1.84 (range 1.5, 7.4) months for TKI-naïve patients and 1.84 (range 1.6, 22.1) months for TKI pretreated patients.

Among the 121 TKI naive patients, 14 had measurable CNS metastases at baseline as assessed by BICR (4 patients had CNS intervention within 60 days of first dose of study treatment), and intracranial response was observed in 12 patients (3 CR and 9 PR), for an intracranial ORR of 86% (95% CI: 57, 98). Among the 107 TKI pretreated patients with no prior platinum-based chemotherapy,23 had measurable CNS metastases at baseline as assessed by BICR (7 patients had CNS intervention within 60 days of first dose of study treatment), and intracranial response was observed in 10 patients (2 CR and 8 PR), for an intracranial ORR of 44% (95% CI: 23, 66).

In35 ROS1 TKI pretreated patients with solvent front mutation, ORR was 51.4% (95% CI: 34.0, 68.6).

NTRK *gene-fusion-positive solid tumours*

The efficacy of repotrectinib was evaluated in a population of patients with locally advanced (not eligible for surgery, radiation or multimodality therapy) or metastatic *NTRK* gene fusion positive solid tumours pooled from phase I /II. Patients were required to have ECOG performance status ≤ 1, and measurable disease per RECIST v 1.1 and ≥ 8 months follow-up from first dose. Identification of *NTRK* gene fusions in tumour specimens was prospectively determined in local laboratories using NGS, PCR or FISH tests. All *NTRK 1-3* gene fusion positive tumours by local FISH testing required central laboratory confirmation using an analytically validated NGS test. *NTRK* fusions were identified by NGS in 96%, FISH in 2.5%, and PCR in 1.7% of patients. All patients were assessed for CNS lesions at baseline.

Among the 51 TKI-naive patients in phase I/II, the median age was 61 years (range: 25–84); 41% and 12% were 65 years or older and 75 years or older respectively. The majority were female (53%); Asian (51%) or White (25%). Baseline ECOG performance status was 0 (45%) and 1 (55%). At baseline, 96% of patients had metastatic disease and 20% patients had CNS metastases by BICR. The most common tumours were NSCLC 53%, thyroid cancer 12%, salivary gland cancer 10%, and soft tissue sarcoma 6%.

Among the 69 TKI-pretreated patients in phase I/II, 17% of patients had received 2 prior TKI therapies, 52% of patients had received larotrectinib and 46% entrectinib, the median age was 56 years (range: 18–81); 36% and 7% were 65 years or older and 75 years or older respectively. The patients were female (48%); Asian (30%) or White (58%). Baseline ECOG performance status was 0 (39%) and 1 (61%). At baseline, 91% of patients had metastatic disease and 23% of patients had CNS metastases by BICR. The most common tumours were NSCLC 25%, salivary gland cancer 17%, soft tissue sarcoma 15%, and thyroid cancer 10%.

ORR and DOR were assessed by BICR and according to RECIST v1.1. Intracranial response according to modified RECIST v1.1 was assessed by BICR. Tumour assessments with imaging were performed at least every 8 weeks. The primary efficacy populations included 51 TKI inhibitor naïve patients and 69 patients who had received 1 prior TKI inhibitor. Efficacy results with a minimum follow-up of 8 months are summarised in Table 6.

Table 6: Overall efficacy by BICR in adults with *NTRK* gene fusion-positive tumours

Efficacy parameters	**TKI naïve patients (n = 51)**	**TKI pretreated patients (n = 69)**
Confirmed Overall Response Rate, % (95% CI)	59 (44, 72)	48 (36, 60)
Complete Response N (%)	8 (16)	2 (3)
Partial Response N (%)	22 (43)	31 (45)
Median Duration of Response in Months (95% CI)	NE (NE, NE)	9.8 (7.36, 12.98)
Range (months)	0.0+, 43.9+	1.8, 26.5+
6-months durable response % (95% CI)	92.9 (83.3, 100.0)	72.7 (57.5, 87.9)
9-months durable response % (95% CI)	89.1 (77.5, 100.0)	62.8 (46.0, 79.6)
12-months durable response % (95% CI)	89.1 (77.5, 100.0)	41.6 (23.8, 59.3)

95% CIs are based on Kaplan-Meier methodology using the Greenwood variance estimate
DOR landmarks are by K-M estimates
Minimum follow up was 8 months
+denotes ongoing response
NE : Not Estimated

The median time to response was 1.8 (range 1.6, 7.3) months for TKI-naïve patients and 1.9 (range 1.7, 3.7) months for TKI pretreated patients.

In 30 NTRK TKI pretreated patients with solvent front mutation at baseline, ORR was 53% (95% CI: 34.3,71.7).

ORR and DOR by tumour type in adult patients with *NTRK* gene fusion-positive solid tumours are presented in Table 7 below.

Table 7: Efficacy results in TKI naive *NTRK* gene fusion-positive solid tumours

Tumour type	**Patients (N = 51)**	**ORR**		**DOR**
		n (%)	**95% CI**	**Range (months)**
NSCLC	27	17 (63.0)	42.4, 80.6	0.0+, 31.3+
Thyroid Cancer	6	6 (100.0)	54.1, 100.0	4.7, 43.9+
Salivary Gland Cancer	5	4 (80.0)	28.4, 99.5	12.9+, 31.4+
Sarcoma, Soft tissue	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	14.7+
Other*	3	SD, SD, SD	NA	NA
Colorectal cancer	2	CR, SD	NA	7.5+
Breast Cancer	2	PD, PD	NA	NA
Glioblastoma	1	SD	NA	NA
Cholangiocarcinoma	1	PD	NA	NA
Peripheral Nerve Sheath Tumour	1	PR	NA	23.0+

*Includes oesophageal cancer, prostate cancer and head and neck cancer
PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not applicable
+denotes ongoing response

Table 8: Efficacy results in TKI pretreated *NTRK* gene fusion-positive solid tumours

Tumour type	**Patients (N = 69)**	**ORR**		**DOR**
		n (%)	**95% CI**	**Range (months)**
NSCLC	17	9 (52.9)	27.8, 77.0	1.9, 23.0+
Salivary Gland Cancer	12	9 (75.0)	42.8, 94.5	3.7, 26.5+
Sarcoma, Soft tissue	10	1 (10.0)	0.3, 44.5	5.6
Thyroid Cancer	7	2 (28.6)	3.7, 71.0	2.0, 9.6
Other*	5	2 (40.0)	5.3, 85.3	11.0+, 14.8+
Colorectal cancer	4	2 (50.0)	6.8, 93.2	9.2, 17.5
Glioblastoma	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	23.5
Neuroendocrine Tumour	3	3 (100.0)	29.2, 100.0	5.5, 9.1
Pancreatic Cancer	3	PD, PD, SD	NA	NA
Cholangiocarcinoma	2	PR, PD	NA	1.8
Peripheral Nerve Sheath Tumour	2	PR, PR	NA	5.5, 11.1
Breast Cancer	1	PR	NA	15.6+

* Include gallbladder cancer, cervical cancer, gastrointestinal stromal tumour, mucoepidermoid and unknown primary cancer
PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease; NA: not applicable
+denotes ongoing response

Due to the rarity of *NTRK* gene fusion-positive cancers, patients were studied across multiple tumour types with limited numbers of patients in some tumour types, causing uncertainty in the ORR estimate per tumour type. The ORR in the total population may not reflect the expected response in a specific tumour type.

AUGTYRO was evaluated in paediatric patients with locally advanced or metastatic tumours harbouring *NTRK* alteration in the phase I/II, open-label, single-arm, multicentre, multicohort CARE study. Efficacy was evaluated in patients who received AUGTYRO orally either as 160 mg once daily,

or 160 mg once daily for 14 days followed by 160 mg twice daily or adult equivalent dose, until disease progression or unacceptable toxicity.

Patients were required to have Lansky (< 16 years) or Karnofsky (≥ 16 years) score of at least 50, and measurable disease per RECIST v1.1 or Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO). Patients with a primary CNS tumour or CNS metastases were required to be neurologically stable and on a stable or decreasing dose of steroids for at least 14 days prior to enrolment.

Identification of *NTRK1-3* gene fusions in tumour specimens was prospectively determined in local laboratories using NGS, PCR or FISH tests. All *NTRK* gene fusion positive tumours by local FISH testing require retrospective central laboratory confirmation using an analytically validated NGS test.

Primary efficacy endpoints were ORR by BICR according to RECIST v1.1 or RANO and secondary efficacy endpoints were DOR and PFS by BICR according to RECIST v1.1 or RANO and OS. Tumour assessments with imaging were performed at least every 8 weeks.

Thirteen *NTRK* positive paediatric patients (age range: 1 year to 15 years old; 5 were 12-17 years of age), had measurable disease at baseline per BICR and at least one post baseline scan were evaluated in CARE study. Of these, 5 were NTRK TKI naive (3 CNS tumours and 2 solid tumours) and 8 had received prior NTRK TKI therapy (3 CNS tumours and 5 solid tumours).

Of the 5 TKI naïve patients, 1 complete response and 2 partial responses were observed. Among the 8 TKI-pretreated patients, there were 2 partial responses.

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with AUGTYRO in one or more subsets of the paediatric population in the treatment with *NTRK* gene fusion-positive locally advanced or metastatic solid tumours (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic (PK) parameters for repotrectinib have been characterised in patients with *NTRK* gene fusion-positive solid tumours, *ROS1*-positive NSCLC, and in healthy subjects. Repotrectinib maximum concentration ($C_{max)}$ and area under the curve over time to infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$) increases were approximately dose proportional (but less than linear) with estimated slopes of 0.78 and 0.70, respectively over the single dose range of 40 mg to 240 mg. Steady state PK was time-dependent due to autoinduction of CYP3A4. The steady-state average concentration (C_{avg}) of 160 mg twice daily dosing regimen is similar to C_{avg} following 160 mg single dose administration.

Repotrectinib estimated steady state geometric mean (CV%) C_{max} is 572 ng/mL (38.3%), C_{min} is 158 ng/mL (57.7%), and C_{avg} ($AUC_{0\text{-}12h}$ divided by dosing interval) is 347 ng/mL (42.3%) for 160 mg twice a day.

Absorption

Following oral administration of ascending single doses of repotrectinib ranging from 40 mg to 240 mg, repotrectinib exhibited rapid absorption with C_{max} occurring at approximately 2-3 hours post

dose under fasted conditions. The geometric mean (CV%) absolute bioavailability of repotrectinib is 45.7% (19.6%).

A high-fat, high-calorie meal (916 calories, 56% fat) increased repotrectinib $AUC_{0\text{-}inf}$ by 56% and C_{max} by 149% following a single 160 mg oral dose (administered as 40 mg capsules). In another study, a high-fat, high-calorie meal increased $AUC_{0\text{-}inf}$ by 42% and C_{max} by 110% following a single 160 mg oral dose (administered as 160 mg capsules). Similar increases ($AUC_{0\text{-}inf}$ by 36% and C_{max} by 124%) were observed with a low-fat, low-calorie meal.

Repotrectinib peak concentration occurred at approximately 4 to 6 hours post a single oral dose of 40 mg to 160 mg under fed conditions (high-fat meal).

Distribution

Binding of repotrectinib to human plasma protein was 95.4% *in vitro*. The blood-to-plasma ratio was 0.56 *in vitro*. The geometric mean (CV%) apparent volume of distribution (V_z/F) was 432 L (55.9%) in cancer patients following a single 160 mg oral dose of repotrectinib.

Biotransformation

Repotrectinib is primarily metabolised by CYP3A4 to form hydroxylated metabolites followed by secondary glucuronidation. No metabolite exceeded 10% of total circulating drug-related radioactivity.

Elimination

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

The geometric mean (CV%) apparent oral clearance (CL/F) was 15.9 L/h (45.5%) in cancer patients following a single 160 mg oral dose of repotrectinib. Based on the population PK (popPK) analysis, the single dose mean (SD) terminal half-life ($t_{1/2}$) was estimated to be 68.6 (29.6) hours, and the steady state terminal $t_{1/2}$ was estimated to be 44.5 (20.8) hours in cancer patients.

Following a single oral 160 mg dose of [^{14}C] repotrectinib, 4.84% (0.56% as unchanged) of the radioactivity was recovered in urine and 88.8% (50.6% as unchanged) in faeces.

Pharmacokinetics in special populations

Renal impairment
In the popPK analysis, mild (eGFR-CKD-EPI 60 to 90 mL/min, n = 139) or moderate (eGFR-CKD-EPI 30 to 60 mL/min, n = 27) renal impairment did not influence the clearance of repotrectinib. Repotrectinib has not been studied in patients with severe renal impairment (eGFR- CKD-EPI < 30 mL/min).

Hepatic impairment
In the popPK analysis, mild hepatic impairment (total bilirubin > 1.0 to 1.5 times ULN or AST >ULN, n = 59) did not influence the clearance of repotrectinib. Pharmacokinetics of repotrectinib have not been established in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN) or severe (total bilirubin > 3 times ULN) hepatic impairment.

Effects of age, body weight, race and gender
In the popPK analysis, no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of repotrectinib were identified based on gender, age (18 years to 93 years), body weight (39.5 kg to 169 kg), or race (Asian and White) in adults.

Paediatrics
PK data was available from paediatric patients 12 years and older (n = 13, age 13 to 15 years, body weight 46.4 to 76.7 kg). Based on popPK simulations, adolescents 12 years and older have similar

systemic exposure as that of adults when administered the adult dose of 160 mg once daily for 14 days, followed by 160 mg twice daily.

In vitro studies
CYP Enzymes: Repotrectinib induces CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9 and inhibits CYP3A4/5 (GI tract), CYP2C8 and CYP2C9.

Other Metabolic Pathways: Repotrectinib inhibits UGT1A1.

Transporter Systems: Repotrectinib inhibits P-gp, BCRP, OATP1B1, MATE1 and MATE2-K. Repotrectinib is a substrate for P-gp and a potential substrate for MATE2-K and BCRP.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies with repotrectinib were not conducted.

Genotoxicity

Repotrectinib was not mutagenic *in vitro* in the bacterial reverse mutation (Ames) assay.

Repotrectinib caused micronuclei formations *via* an aneugenic mechanism in human lymphoblastoid TK6 cells *in vitro*, and in bone marrow of rats *in vivo* at doses > 100 mg/kg nominal dose. The exposure of animals at the no observed effect level (NOEL) for aneugenicity was approximately 3.4-fold human exposure at the recommended clinical dose (based on AUC).

Reproductive toxicity

In a preliminary embryo-foetal development study in rats, teratogenic and embryo-foetal effects (foetal external malformation of malrotated hindlimbs and decreased foetal weight) and maternal effects (skin scabbing and abrasions in cervical and thoracic regions and increased body weight) were observed in pregnant rats at exposures that were less than 2-fold human exposure at the recommended clinical dose.

Dedicated fertility studies were not conducted with repotrectinib. There were no effects on male and female reproductive organs observed in general toxicology studies conducted in rats and monkeys at any dose level tested, which equated to exposures in rats of up to 2-fold and 2.6-fold in males and females, respectively, and exposures in monkeys that were below the human exposure at the recommended clinical dose.

Repeat dose toxicity studies

Following repeat-dose oral administration of repotrectinib daily for up to 3 months, the main toxicities observed in rats at exposure levels < 3-fold human exposure were skin scabs/ulcerations, CNS effects (i.e. ataxia, tremors), decreased RBC parameters, and bone marrow hypocellularity.

The main toxicities observed in monkeys at exposure margins below clinical exposure were emesis, watery faeces, minimal subacute/chronic inflammation and/or minimal to mild mucosal gland hyperplasia in the large intestines, and decreased RBC parameters. The skin ulcerations were considered secondary to NTRK inhibition resulting in loss of sensation and bodily injury.

Juvenile rat toxicity studies

Overall, juvenile rats were dosed and evaluated up to 58 days (starting on postnatal day [PND] 12 through PND 70) in repeat-dose toxicity studies. CNS-related mortality was observed at PND 13 to PND 15 (approximately equivalent to infant) at exposure levels ≥ 1.5-fold adolescent human exposure.

Decreased effects on growth (decreased body weight, food consumption and femur length) were observed at exposure levels ≥ 0.1-fold the adolescent human exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Microcrystalline cellulose
Sodium lauryl sulphate
Croscarmellose sodium
Silica colloidal anhydrous
Magnesium stearate (for 160 mg hard capsule only)

Capsule shell

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Brilliant blue (E133 - for 160 mg hard capsule only)

Printing ink (40 mg hard capsule)

Shellac (E904)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

Printing ink (160 mg hard capsule)

Shellac (E904)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

AUGTYRO 40 mg hard capsules

High-density polyethylene (HDPE) bottles with 2-piece child-resistant continuous thread (CRCT) polypropylene (PP) closures.

Each bottle contains 60 hard capsules packed in a cardboard carton.
Each bottle contains 120 hard capsules packed in a cardboard carton.

Each carton contains one bottle.

AUGTYRO 160 mg hard capsules

PVC/polychlorotrifluoroethylene clear blister with push through aluminium foil lidding.

Packs of 20 or 60 hard capsules with 10 hard capsules in blister cards.

Not all pack sized may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Augtyro 40 mg hard capsules
EU/1/24/1883/001 (60 capsules)
EU/1/24/1883/002 (120 capsules)

Augtyro 160 mg hard capsules
EU/1/24/1883/003 (20 capsules)
EU/1/24/1883/004 (60 capsules)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to further confirm histology-independent efficacy, efficacy despite resistance mutations, and IC responses of repotrectinib in adults, the MAH should submit the final CSR of the ongoing phase 1/2 trial TRIDENT-1 (all cohorts).	Q1 2029
In order to further investigate the efficacy and long-term safety in paediatric patients with solid tumours expressing a NTRK gene fusion, the MAH should submit the results of the final safety and efficacy analysis of the ongoing Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumour Activity Study of repotrectinib in Paediatric and Young Adult Subjects with Advanced or Metastatic Malignancies Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Alterations (CARE).	Q4 2030

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR BOTTLE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AUGTYRO 40 mg hard capsules
repotrectinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 40 mg repotrectinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

hard capsule

60 hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1883/001
EU/1/24/1883/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

AUGTYRO 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AUGTYRO 40 mg hard capsules
repotrectinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 40 mg repotrectinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

hard capsule

60 hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1883/001
EU/1/24/1883/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AUGTYRO 160 mg hard capsules
repotrectinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 160 mg repotrectinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

hard capsule

20 hard capsules
60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1883/003
EU/1/24/1883/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

AUGTYRO 160 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AUGTYRO 160 mg capsules
repotrectinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

AUGTYRO 40 mg hard capsules
AUGTYRO 160 mg hard capsules
repotrectinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What AUGTYRO is and what it is used for
2. What you need to know before you take AUGTYRO
3. How to take AUGTYRO
4. Possible side effects
5. How to store AUGTYRO
6. Contents of the pack and other information

1. What AUGTYRO is and what it is used for

What AUGTYRO is
AUGTYRO is a cancer medicine that contains the active substance repotrectinib.

What AUGTYRO is used for

AUGTYRO is used to treat either:
- adults with a type of lung cancer called 'non-small cell lung cancer' (NSCLC) that is caused by a change in the *ROS1* gene or,
- adults and children 12 years of age and older with solid tumour (cancer) in various parts of the body that is caused by a change in the *NTRK* gene.

ROS1-positive non-small cell lung cancer

AUGTYRO is used when:
- a test has shown that your cancer cells have a change in a gene called '*ROS1*' (see 'How AUGTYRO works' below), and
- your cancer is advanced – for example, has spread to other parts of your body (metastatic).

NTRK gene fusion-positive solid tumour cancer

AUGTYRO is used when:
- a test has shown that your cancer cells have a change in a gene called '*NTRK*' and has spread within the affected organ or to other organs in your body, or if surgery to remove

the cancer is likely to result in severe complications (see 'How AUGTYRO works' below), and
- you have received prior treatment with medicines called NTRK inhibitors, or
- you have not received treatment with medicines called NTRK inhibitors and other treatments are not suitable for you.

How AUGTYRO works

AUGTYRO works by blocking the action of proteins that do not work properly as a result of changes in the *NTRK* or *ROS1* genes that make them. These abnormal proteins can cause cancer cells to grow uncontrollably. By blocking the abnormal proteins, AUGTYRO may slow or stop cancer cell growth and may help shrink your cancer.

2. What you need to know before you take AUGTYRO

Do not take AUGTYRO
- if you are allergic to repotrectinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking AUGTYRO.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking AUGTYRO if
- you have recently experienced dizziness, memory loss, confusion, hallucinations, mental status changes, loss of muscle coordination, or uncoordinated or unsteady walking.
- you have ever had any other lung problems. Tell your doctor right away if you have any new or worsening symptoms including shortness of breath, or cough, or fever.
- you have a history of fractured bones, or condition which may increase your risk of breaking bones.
- if you have liver problems.

Other medicines and AUGTYRO
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines for:
- Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)/Human immunodeficiency virus (HIV) infection – such as ritonavir, saquinavir, efavirenz
- fungal infections (anti-fungals) – such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole
- stopping seizures or fits (anti-epileptics) – such as carbamazepine or phenytoin
- tuberculosis – such as rifampicin
- depression – such as bupropion, fluvoxamine, or an herbal medicine St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
- cancers – such as apalutamide, everolimus
- suppressing your body's immune system, or prevent the body from rejecting an organ transplant – such as sirolimus, tacrolimus, cyclosporin, sulfasalazine
- inflammed joints or joint autoimmune disease (rheumatoid arthritis) – methotrexate
- severe pain – such as alfentanil, fentanyl
- high blood pressure – such as verapamil, nifedipine, felodipine, valsartan
- lowering blood cholesterol – such as lovastatin, simvastatin, rosuvastatin
- lowering blood sugar levels – such as repaglinide, tolbutamide, metformin
- gastric reflux (heartburn) – such as cisapride, omeprazole
- preventing formation of blood clots – such as warfarin, dabigatran etexilate
- heart problems – such as digoxin, edoxaban

- allergies – such as fexofenadine
- birth control – if you are using hormonal oral contraceptives, you must also use a reliable barrier method of contraception (see Pregnancy and breast-feeding).

AUGTYRO with food and drink
Do not drink grapefruit juice or eat grapefruit or Seville oranges during your treatment with AUGTYRO. It may increase the amount of the medicine in your blood to a harmful level.

Pregnancy and breast-feeding

Women and contraception

You should avoid becoming pregnant while taking this medicine because it could harm the baby. If you are able to become pregnant, you must use highly effective contraception while on treatment and for at least 2 months after stopping treatment.

It is not known if AUGTYRO can reduce the effect of birth control medicines (pills or implanted hormonal contraceptives). If you use hormonal birth control, you should use an additional reliable non-hormonal method of birth control such as a barrier method (e.g. condom) so you do not become pregnant while you are taking AUGTYRO and for 2 months after you stop treatment.

Talk to your doctor about the right methods of contraception for you and your partner.

Men and contraception

Your female partner should avoid becoming pregnant while you are taking this medicine because it could harm the baby. If your female partner is able to become pregnant, you should use condoms while on treatment and for at least 4 months after stopping treatment.

Talk to your doctor about the right methods of contraception for you and your partner.

Pregnancy

- Do not take AUGTYRO if you are pregnant. This is because it may harm your baby.
- If you are a woman who can become pregnant, your doctor will arrange pregnancy testing for you before you start treatment with AUGTYRO.
- If you become pregnant when taking the medicine or during the 2 months after taking your last dose, tell your doctor right away.

Breast-feeding

Do not breast-feed while taking this medicine. This is because it is not known if AUGTYRO can pass over into breast milk and could therefore harm your baby.

Driving and using machines
AUGTYRO may affect your ability to drive or use machines. AUGTYRO may cause you to:
- feel dizzy
- impaired balance or coordination
- pass out (lose consciousness)
- feel tired
- have changes in your mental status, feel confused or see things that are not there (hallucinations)
- have blurred vision

If this happens, you should not drive, use a bicycle, or use machines until your symptoms resolve. Talk to your doctor or pharmacist about whether it is okay for you to drive, cycle or use machines.

AUGTYRO contains sodium
AUGTYRO contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium free'.

3. How to take AUGTYRO

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
The recommended dose is 160 mg once a day for the first 14 days, followed by 160 mg twice a day until your doctor tells you otherwise.

Depending on how you respond to the treatment, your doctor may suggest a lower dose, or even stopping treatment briefly. For lower doses, you may need to take a dose of 120 mg (three 40 mg capsules) or a dose of 80 mg (two 40 mg capsules).

Always take this medicine exactly as described in this leaflet or as your doctor, pharmacist or nurse have told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How to take AUGTYRO
Take AUGTYRO by mouth – with or without food. Swallow each capsule whole. Do not open, crush, chew or dissolve the contents of the capsules.

If you take more AUGTYRO than you should
If you take more AUGTYRO than you should, talk to a doctor or go to hospital straight away. Take the medicine pack and this leaflet with you.

If you forget to take AUGTYRO
If you missed a dose or vomited after taking a dose, take the next dose as prescribed. Do not take a double dose to make up for a missed dose.

If you stop taking AUGTYRO
Do not stop taking this medicine without talking to your doctor first. It is important to take AUGTYRO every day for as long as your doctor prescribes it for you. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor right away if you notice any of the following after having taken AUGTYRO:
- you feel dizzy, confused, have changes in mood, hallucinations (see things that are not there) or memory problems (cognitive disorders), or lose muscle coordination, walk uncoordinatedly or unsteadily (ataxia)
- you have shortness of breath (dyspnoea), cough, fever (pyrexia) or, disorders causing scarring in the lungs
- you notice any joint pain, bone pain, deformities or changes in your ability to move, as this may be a sign of fractures

Your doctor may lower your dose, stop your treatment for a short time or stop your treatment completely.

Other side effects include

Adults

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- infection of the lungs
- decrease in the number of healthy red blood cells that carry oxygen around the body (anaemia)
- dizziness
- loss of muscle coordination, being unsteady when walking (ataxia)
- major change in thinking patterns (cognitive disorders)
- sensations like numbness and tingling (paraesthesia)
- inflammation (swelling and redness) or degeneration of the peripheral nerves (those nerves outside of brain and spinal cord) causing numbness, tingling, burning (peripheral sensory neuropathy)
- sleep disorders
- headache
- taste change (dysgeusia)
- seeing flashes of light, blurred vision, light sensitivity, floaters or double vision (vision disorder)
- shortness of breath
- cough
- urge to vomit (nausea)
- vomiting
- constipation
- diarrhoea
- muscular weakness
- leg and/or arm pain
- joint pain (arthralgia)
- muscle pain (myalgia)
- back pain
- fever
- feeling tired (fatigue)
- decreased appetite
- swelling of ankles, feet and hands
- increased blood level of enzyme (creatine phosphokinase) from muscle
- weight gain
- increased amounts of the liver enzymes aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- increased blood level of enzyme (uric acid) (hyperuricaemia)
- inflammation and disorders causing scarring in the lungs
- fluid around lungs (pleural effusion)
- pain in the abdomen
- bone fractures
- increased amount of the liver enzymes gamma-glutamyltransferase or alkaline phosphatase in your blood
- decreased number of a type of white blood cells called lymphocyte
- decreased level of white blood cells
- decreased number of a type of white blood cell called neutrophil
- fall

Patients 18 years or younger

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- decrease in the number of healthy red blood cells that carry oxygen around the body (anaemia)
- increased appetite
- high blood levels of potassium
- increased blood level of enzyme (uric acid) (hyperuricaemia)
- dizziness
- loss of muscle coordination, being unsteady when walking (ataxia)
- major change in thinking patterns (cognitive disorders)
- sensations like numbness and tingling (paraesthesia)
- sleep disorders
- headache
- taste change (dysgeusia)
- seeing flashes of light, blurred vision, light sensitivity, floaters or double vision, (vision disorder)
- shortness of breath
- cough
- urge to vomit (nausea)
- vomiting
- constipation
- diarrhoea
- pain in abdomen
- bone fractures
- joint pain (arthralgia)
- fever
- feeling tired (fatigue)
- increased blood level of enzyme (creatine phosphokinase) from muscle
- weight gain
- decreased number of white blood cells called lymphocytes
- decreased number of a type of white blood cells
- decreased number of a type of white blood cells called neutrophils
- increased amounts of the liver enzymes aspartate aminotransferase or alkaline phosphatase in your blood

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- infection of lungs
- inflammation (swelling and redness) or degeneration of the peripheral nerves (those nerves outside of brain and spinal cord) causing numbness, tingling, burning (peripheral sensory neuropathy)
- fluid around lungs (pleural effusion)
- sensations like numbness and tingling on the lips, tongue, or entire mouth (paraesthesia oral), muscle pain (myalgia)
- muscular weakness
- fall

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store AUGTYRO

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton, bottle or blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What AUGTYRO contains
The active substance is repotrectinib.
AUGTYRO 40 mg: each capsule contains 40 mg repotrectinib
AUGTYRO 160 mg: each capsule contains 160 mg repotrectinib

The other ingredients are:
- *Capsule content*: Microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulphate, croscarmellose sodium, silica, colloidal anhydrous, and magnesium stearate (160 mg hard capsules only) (see section 2).
- *Capsule shell*: Gelatin, titanium dioxide (E171), brilliant blue (E133 - 160 mg hard capsules only).
- Printing ink (40 mg hard capsules): Shellac (E904) and indigo carmine aluminium lake (E132)
- Printing ink (160 mg hard capsules): Shellac and titanium dioxide.

What AUGTYRO looks like and contents of the pack
AUGTYRO 40 mg hard capsules (capsules) are opaque white with ‘REP 40’ imprinted in blue.
AUGTYRO 160 mg hard capsules (capsules) are opaque blue with ‘REP 160’ imprinted in white.

AUGTYRO 40 mg is provided in carton containing one bottle with either 60 or 120 hard capsules.
AUGTYRO 160 mg is packaged in blister cards containing 10 hard capsules. Each pack contains either 20 or 60 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

Manufacturer
Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

This leaflet was last revised in

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

ANNEX IV

CONCLUSIONS ON THE GRANTING OF THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION PRESENTED BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- **Conditional marketing authorisation**

The CHMP having considered the application is of the opinion that the risk-benefit balance is favourable to recommend the granting of the conditional marketing authorisation as further explained in the European Public Assessment Report.

別添 I

製品概要

▼本剤は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定することが可能となる。医療従事者は副作用の疑いを報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1 販売名

AUGTYRO 硬カプセル 40 mg

AUGTYRO 硬カプセル 160 mg

2 組成・性状

AUGTYRO 硬カプセル 40 mg

各硬カプセルには、レポトレクチニブ 40 mg が含まれる。

AUGTYRO 硬カプセル 160 mg

各硬カプセルには、レポトレクチニブ 160 mg が含まれる。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3 剤形

硬カプセル剤（カプセル）

AUGTYRO 硬カプセル 40 mg

大きさ 0 号（長さ 21.7 mm）の硬ゼラチンカプセルで、ボディ及びキャップは白色不透明、キャップに青色インクで「REP 40」と印字。

AUGTYRO 硬カプセル 160 mg

大きさ 0 号（長さ 21.7 mm）の硬ゼラチンカプセルで、ボディ及びキャップは青色不透明、キャップに白色インクで「REP 160」と印字。

4 臨床的特性

4.1 効能・効果

AUGTYRO による単剤療法は、*ROS1* 陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）を有する成人患者における治療を適応とする。

AUGTYRO による単剤療法は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌を有する成人及び 12 歳以上の小児患者における治療を適応とする。以下のいずれかに該当する場合

- NTRK 阻害剤による治療歴を有する患者、又は
- NTRK 阻害剤による治療歴がなく、NTRK を標的としない治療選択肢では臨床的有益性が限られている、若しくは選択肢がすでに尽きている患者（4.4 項及び 5.1 項参照）。

4.2 用法･用量

AUGTYRO による治療は、抗悪性腫瘍剤の十分な経験を持つ医師の監督下で開始すること。

ROS1 検査

NSCLC における ROS1 陽性の状態に基づくレポトレクチニブによる治療を受ける患者の選択は、使用目的の適した CE マーク付き IVD により評価すること。CE マーク付き IVD が利用できない場合は、代替の検証済み検査を使用すること（4.1 項及び 5.1 項参照）。

NTRK 検査

固形癌における NTRK 陽性の状態に基づくレポトレクチニブによる治療を受ける患者の選択は、使用目的の適した CE マーク付き IVD により評価すること。CE マーク付き IVD が利用できない場合は、代替の検証済み検査を使用すること（4.1 項、4.4 項及び 5.1 項参照）。

用量

ROS1 陽性非小細胞肺癌

成人における推奨用量は、レポトレクチニブ 160 mg を 1 日 1 回 14 日間投与し、その後、病勢進行又は忍容できない毒性が出現するまでレポトレクチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与する。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌

成人及び 12 歳以上の小児患者における推奨用量は、レポトレクチニブ 160 mg を 1 日 1 回 14 日間投与し、その後、病勢進行又は忍容できない毒性が出現するまでレポトレクチニブ 160 mg を 1 日 2 回投与する。

服用を忘れた場合

患者が服用を忘れた場合、又は服用後に嘔吐した場合、その後の服用は処方通りに再開すること。2 回分を同時に服用しないこと。

副作用発現時の用量調節

副作用発現時に推奨される減量を Table 1 に示す。

Table 1:　副作用発現時に推奨される減量

処方用量	減量	
	初回発現時	再発現時
160 mg 1 日 1 回	120 mg 1 日 1 回	80 mg 1 日 1 回
160 mg 1 日 2 回	120 mg 1 日 2 回	80 mg 1 日 2 回

特定の副作用発現時に推奨される用量調節を Table 2 に示す（4.4 項及び 4.8 項参照）。

Table 2:　特定の副作用発現時に推奨される用量調節

副作用	重症度*	用量調節
中枢神経系障害	忍容不能な Grade 2	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 臨床的に適切と判断された場合は同一用量又は減量して再開する。
	Grade 3	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 減量して再開する。
	Grade 4	• 投与を中止する。
間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎	すべての Grade	• ILD／肺臓炎が疑われる場合は休薬する。 • ILD／肺臓炎と診断された場合は投与を中止する。
その他の臨床的に重要な副作用	忍容不能な Grade 2	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 4 週間以内に消失した場合は同一用量又は減量して再開する。
	Grade 3 又は 4	• 副作用が消失又は回復まで改善、若しくは Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 4 週間以内に消失した場合は同一用量又は減量して再開する。 • 副作用が 4 週間以内に消失しない場合は投与を中止する。 • Grade 4 の事象を再発した場合は投与を中止する。

* Grade は NCI CTCAE ver.4.0 に準じる。

特別な集団

高齢者

高齢者（65 歳以上）に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度腎機能障害患者における AUGTYRO の試験は実施されていない（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.0 倍超～1.5 倍又は AST が ULN 超）患者に対する用量調節は不要である。中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍）又は重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）肝機能障害患者における AUGTYRO の試験は実施されていないため、中等度／重度肝機能障害患者には AUGTYRO を投与しないこと（4.4 項及び 5.2 項参照）。

小児集団

18 歳未満の小児 *ROS1* 陽性 NSCLC 患者における AUGTYRO の安全性及び有効性は確立していない。

12 歳未満の小児 *NTRK* 陽性固形癌患者における AUGTYRO の安全性及び有効性は確立していない。現在、入手可能なデータが 4.8 項及び 5.1 項に記述されているが、用量に関する推奨はできない。

投与方法

AUGTYRO は経口投与用である。カプセルは毎日同時刻に丸ごと飲み込むこと。カプセルを開けたり、砕いたり、噛んだりせず、また、カプセルの内容物を溶かしてはならない。

AUGTYRO は食事の有無にかかわらず服用できるが（5.2 項参照）、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセビリアオレンジと一緒に服用してはならない（4.5 項参照）。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症。

4.4 警告及び使用上の注意

癌種における有効性

AUGTYRO のベネフィットは、成人の *NTRK* 融合遺伝子陽性癌患者（88 例）を対象とした単群試験において確立している。AUGTYRO の有効性は、限定的な癌種における全奏効率及び奏効期間に基づいて示されている。効果は、癌種及び付随するゲノム変異によって定量的に異なる可能性がある（5.1 項参照）。

中枢神経系（CNS）

AUGTYRO を投与した患者において、めまい、運動失調、認知障害を含む広範な CNS 副作用が報告されている（4.8 項参照）。

AUGTYRO によるこれらのリスクが自動車の運転や 機械の操作能力に影響する可能性があることを患者に説明すること。患者が CNS 副作用を経験している場合は、自動車の運転や機械の操作を避けるよう指導すること（4.7 項参照）。AUGTYRO は休薬し、症状の改善に応じて同一用量又は減量して再開する、若しくは重症度に基づいて中止すること（4.2 項参照）。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

患者に、息切れ、咳嗽、喘鳴、胸痛又は胸部絞扼感並びに喀血を含む ILD／肺臓炎の症状を報告するよう指導すること。ILD／肺臓炎を示唆する新たな又は悪化する肺症状について患者をモニターすること。ILD／肺臓炎が疑われる患者では AUGTYRO を休薬し、ILD／肺臓炎と診断された場合は中止すること（4.2 項参照）。

骨折

臨床試験全体を通して、AUGTYRO を投与した成人及び小児患者で骨折が報告されている。成人及び小児患者の一部では、転倒又は当該部位への外傷により骨折が発現した。一部の患者では、腫瘍の関与の可能性が示唆される放射線学的異常が報告されている。成人及び小児患者のいずれにおいても、ほとんどの骨折が下肢の骨折（例：腓骨、脛骨又は足部）であった。骨折の徴候又は症状（例：疼痛、可動性の変化、変形）が認められる場合は、速やかに評価すること。

肝毒性

AUGTYRO を投与した患者において、薬剤誘発性肝毒性が報告されている（4.8 項参照）。臨床的に必要に応じて、ALT、AST 及びビリルビンを含む肝機能検査によりモニターすること。

肝機能障害

中等度又は重度肝機能障害患者における AUGTYRO の試験は実施されていない。過剰曝露及び有害事象のリスク増加の可能性があるため、中等度又は重度肝機能障害患者には AUGTYRO を投与しないこと（4.2 項及び 5.2 項参照）。

女性及び男性における避妊

AUGTYRO は妊婦に投与すると、胎児毒性を引き起こす可能性がある（5.3 項参照）。

妊娠する可能性のある女性には、AUGTYRO による治療開始前に医学的監督下で妊娠検査を受けさせること。妊娠する可能性のある女性には、AUGTYRO 投与中及び最終投与後 2 ヵ月間は極めて有効な避妊法を使用させること。

AUGTYRO は経口避妊薬を含む全身作用型ホルモン避妊薬の効果を低下させる可能性がある（4.5 項及び 4.6 項参照）。

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者には、AUGTYRO 投与中及び最終投与後 4 ヵ月間はコンドームを使用させること（4.6 項及び 5.3 項参照）。

小児集団

12 歳以上の小児患者における AUGTYRO の使用に関する長期安全性データは得られていない。

薬物相互作用

AUGTYRO と強力又は中程度の CYP3A／P-gp 阻害剤の併用はレポトレクチニブの血漿中濃度を増加させ（4.5 項参照）、副作用の発現リスクを増大させる可能性がある。AUGTYRO と強力又は中程度の CYP3A／P-gp 阻害剤の併用は避けること。

AUGTYRO 投与中は、グレープフルーツ及びグレープフルーツ製品の摂取を避けること。

AUGTYRO と強力又は中程度の CYP3A／P-gp 誘導剤の併用はレポトレクチニブ濃度を低下させ（4.5 項参照）、AUGTYRO の有効性を減弱させる可能性があるため避けること。

添加物

AUGTYRO のナトリウム含有量は 1 カプセルあたり 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

In vitro データに基づくと、レポトレクチニブは CYP3A4 及び P-gp の基質である。

レポトレクチニブに対する他の薬剤の影響

レポトレクチニブに対する CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤の影響

イトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害剤）の複数回経口投与とレポトレクチニブ 80 mg 単回投与の併用は、レポトレクチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ を 5.9 倍、C_{max} を 1.7 倍増加させた。AUGTYRO と強力又は中程度の CYP3A4 又は P-gp 阻害剤（リトナビル、サキナビル、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、ベラパミル、ニフェジピン、フェロジピン、フルボキサミン、グレープフルーツ又はセビリアオレンジを含むが、これらに限定されない）との併用は、レポトレクチニブの血漿中濃度を上昇させるため、避けること（4.4 項参照）。

レポトレクチニブに対する CYP3A4 及び P-gp 誘導剤の影響

リファンピシン（強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導剤）の複数回経口投与とレポトレクチニブ 160 mg 単回投与の併用は、レポトレクチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ を 92%、C_{max} を 79%減少させた。AUGTYRO と強力又は中程度の CYP3A4 又は P-gp 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セントジ

ョーンズワート［セイヨウオトギリソウ］、アパルタミド、リトナビルを含むが、これらに限定されない）との併用は、レポトレクチニブの血漿中濃度を低下させるため、避けること（4.4 項参照）。

他の薬剤に対するレポトレクチニブの影響

CYP3A4 基質に対するレポトレクチニブの影響

レポトレクチニブは中程度の CYP3A4 誘導剤である。レポトレクチニブ 160 mg を 1 日 1 回 14 日間、その後 1 日 2 回 7 日間投与に併用したミダゾラム（CYP3A4 基質）単回経口投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 69%、C_{max} は 48%減少した。CYP3A4 基質（シサプリド、シクロスポリン、フェンタニル、タクロリムス、アルフェンタニル、シロリムス、エベロリムス、ロバスタチン及びシンバスタチンを含むが、これらに限定されない）をレポトレクチニブと併用する場合は、治療失敗のリスクがあるため注意が必要である。

CYP2B6 基質に対するレポトレクチニブの影響

In vitro 試験より、レポトレクチニブは CYP2B6 誘導剤であることが示されている。AUGTYRO と CYP2B6 の感受性基質（ブプロピオン、エファビレンツを含むが、これらに限定されない）との併用投与は、これらの曝露量を減少させる可能性がある。

PXR 制御酵素の基質に対するレポトレクチニブの影響

In vitro 試験より、レポトレクチニブは CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び UGT を含むプレグナン X 受容体（PXR）制御酵素を誘導する可能性が示されている。また、*in vitro* データは、レポトレクチニブが CYP2C8、CYP2C9 及び UGT1A1 を阻害することも示している。*In vivo* における誘導と阻害の正味の効果又は臨床的関連性は不明である。AUGTYRO と CYP2C8、CYP2C9 又は CYP2C19 基質（レパグリニド、ワルファリン、トルブタミド又はオメプラゾールを含むが、これらに限定されない）との併用投与は、これらの曝露量を変化させる可能性がある。

他のトランスポーター基質に対するレポトレクチニブの影響

In vitro データによると、レポトレクチニブは P-gp、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）、多剤・毒素排出蛋白質 1（MATE1）及び MATE2-K を阻害することが示されている。AUGTYRO と P-gp の感受性基質（ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、エドキサバン又はフェキソフェナジンを含むが、これらに限定されない）、BCRP（メトトレキサート、ロスバスタチン、スルファサラジンを含むが、これらに限定されない）、OATP1B1（バルサルタン、スタチン類を含むが、これらに限定されない）、MATE1 又は MATE2-K（メトホルミンを含むが、これに限定されない）との併用投与は、これらの曝露量を増加させる可能性がある。臨床的関連性は不明である。

経口避妊薬

レポトレクチニブは中程度の CYP3A4 誘導剤であり、プロゲスチン又はエストロゲンの曝露量を減少させ、その減少の程度によっては経口避妊薬を含む全身作用型ホルモン避妊薬の効果を減弱させる可能性がある。従って、全身作用型ホルモン避妊薬を使用している女性は、バリア法による避妊が推奨される（4.6 項参照）。

小児集団

相互作用試験は成人のみで実施されている。

4.6　　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性／男女における避妊

妊娠する可能性のある女性患者には、AUGTYRO による治療開始前に医学的監督下で妊娠検査を受けさせること。

妊娠する可能性のある女性には、AUGTYRO 投与中及び最終投与後 2 ヵ月間は極めて有効な避妊法を使用させること。AUGTYRO は経口避妊薬を含む全身作用型ホルモン避妊薬の効果を減弱させる可能性がある。ホルモン避妊薬を使用する場合、妊娠する可能性のある女性には、追加でバリア法による避妊を利用するよう指導すること（4.5 項参照）。

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者には、AUGTYRO 投与中及び最終投与後 4 ヵ月間はコンドームを使用させること。

妊娠

妊娠女性における AUGTYRO の使用に関する利用可能なデータはない。動物実験及びその作用機序に基づくと、レポトレクチニブを妊娠女性に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。女性の臨床状態が AUGTYRO による治療を必要としない限り、AUGTYRO を使用しないこと。妊娠する可能性のある女性には、極めて有効な避妊法を利用させること（4.4 項及び 5.3 項参照）。

授乳

レポトレクチニブ又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。授乳中の乳児へのリスクは排除できない。AUGTYRO 投与中及び最終投与後 10 日間は授乳を中止させること。

受胎能

レポトレクチニブの受胎能試験は実施されていない（5.3 項参照）。レポトレクチニブが男性及び女性の受胎能に及ぼす影響は不明である。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

AUGTYRO は自動車の運転及び機械の操作能力に中程度の影響を及ぼす。AUGTYRO の CNS への影響及び視力障害は、自動車の運転及び機械の操作能力に影響を及ぼす可能性があるため、患者に注意させること。CNS 副作用及び視力障害がある患者には、自動車の運転又は機械の操作を控えるよう指導すること（4.4 項及び 4.8 項参照）。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

成人における主な副作用は、めまい（65%）、味覚不全（57%）、便秘（39%）、錯感覚（39%）、貧血（38%）及び呼吸困難（31%）であった。主な重篤な副作用は、肺炎（6.2%）、呼吸困難（3.5%）、胸水（3.0%）、発熱（1.2%）、筋力低下（1.1%）、貧血（1.1%）及び肺臓炎（1.1%）であった。Grade 3 以上の副作用は 患者の 43%で発現し、貧血（8.8%）、呼吸困難（6.7%）、肺炎（5.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.4%）、体重増加（3.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.7%）、胸水（2.3%）及び好中球数減少（2.1%）が最も高頻度に報告された。副作用による投与中止は患者の 6.2%で認められた。

副作用一覧表

成人患者を対象とした TRIDENT-1 試験（565 例）及び小児患者を含む患者を対象とした CARE 試験（38 例）において、AUGTYRO 投与患者で報告された副作用をそれぞれ Table 3 及び Table 4 に示す。これらの副作用は器官別大分類及び頻度別に示した。発現頻度は、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）と定義した。各発現頻度グループ内では、副作用は重症度の高い順に示した。

特に明記しない限り、副作用の発現頻度は臨床試験において中央値 7.6 ヵ月間の AUGTYRO に曝露された患者で確認されたすべての原因の有害事象の発現頻度に基づいている。主な臨床試験に関する情報については、5.1 項を参照のこと。

Table 3: AUGTYRO が投与された成人患者で発現した副作用

		全 Grade の発現率（%）	Grade 3 以上の発現率（%）
感染症及び寄生虫症			
非常に高頻度	肺炎	10.3	5.7
血液及びリンパ系障害			
非常に高頻度	貧血	38.1	8.8
代謝及び栄養障害			

Table 3: **AUGTYRO が投与された成人患者で発現した副作用**

		全 Grade の発現率（%）	Grade 3 以上の発現率（%）
高頻度	高尿酸血症 [a]	5.0	0.7
神経系障害			
非常に高頻度	めまい [b]	65.5	3.2
	運動失調 [c]	29.0	0.5
	認知障害 [d]	22.3	1.2
	錯感覚 [e]	39.1	0.7
	末梢性感覚ニューロパチー [f]	20.2	1.1
	睡眠障害 [g]	17.3	0.2
	頭痛	20.0	0.4
	味覚不全 [h]	56.5	0
眼障害			
非常に高頻度	視力障害 [i]	14.2	0.5
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
非常に高頻度	呼吸困難	31.3	6.7
	咳嗽	18.9	0.2
高頻度	肺臓炎 [j]	3.2	0.9
	胸水	7.1	2.3
胃腸障害			
非常に高頻度	悪心	20.7	1.2
	嘔吐	14.5	1.1
	便秘	39.3	0.2
	下痢	15.0	0.9
高頻度	腹痛	7.3	0.5
骨格筋系及び結合組織障害			
非常に高頻度	筋力低下	21.6	1.9
	四肢痛	11.9	0.4
	関節痛	15.2	0.4
	筋肉痛	12.2	0.5
	背部痛	10.1	0.5
高頻度	骨折 [k]	3.5	0.5

Table 3:　AUGTYRO が投与された成人患者で発現した副作用

		全 Grade の発現率（%）	Grade 3 以上の発現率（%）
一般・全身障害及び投与部位の状態			
非常に高頻度	発熱	12.7	0.7
	疲労	24.8	1.2
	食欲減退	11.3	0.4
	末梢性浮腫	11.7	0
臨床検査			
非常に高頻度	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17.5	3.4
	体重増加	14.7	3.2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22.1	1.9
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20.9	2.7
高頻度	リンパ球数減少	4.6	1.6
	白血球数減少	9.0	0.9
	好中球数減少	8.0	2.1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6.7	1.2
	血中アルカリホスファターゼ増加	8.3	1.1
傷害、中毒及び処置合併症			
高頻度	転倒	4.6	0.5

[a] 高尿酸血症（高尿酸血症、血中尿酸増加）
[b] めまい（浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい、労作性めまい、頭位性回転性めまい）
[c] 運動失調（運動失調、歩行障害、平衡障害、小脳性運動失調、協調運動異常、眼振）
[d] 認知障害（記憶障害、注意力障害、認知障害、錯乱状態、譫妄、健忘、注意欠如・多動性障害、失語症、意識変容状態、意識レベルの低下、精神緩慢、妄想、書字障害、幻覚、知的能力障害、精神障害、精神状態変化、神経学的代償不全）
[e] 錯感覚（錯感覚、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）
[f] 末梢性感覚ニューロパチー（神経痛、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、多発ニューロパチー）
[g] 睡眠障害（傾眠、不眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、睡眠障害、異常な夢、ナルコプレシー、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、いびき）
[h] 味覚不全（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）
[i] 視覚障害（霧視、視力障害、ドライアイ、羞明、視野欠損、結膜炎、複視、眼痛、眼窩周囲浮腫、眼精疲労、白内障、眼血腫、光線過敏性反応、視力低下、硝子体浮遊物、眼瞼痙攣、核性白内障、色覚異常、

眼感染、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼障害、眼瞼損傷、眼瞼そう痒症、緑内障、虹彩毛様体炎、近視、夜盲、眼帯状疱疹、眼窩浮腫）

[j] 肺臓炎（肺臓炎、間質性肺疾患）

[k] 骨折（足骨折、肋骨骨折、病的骨折、寛骨臼骨折、足関節部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、脊椎圧迫骨折、胸骨骨折、上肢骨折）

Table 4:　CARE 試験*において AUGTYRO が投与された 18 歳以下の小児患者で発現した副作用

		全 Grade の発現率（%）	Grade 3 以上の発現率（%）
感染症及び寄生虫症			
高頻度	肺炎	5.3	2.6
血液及びリンパ系障害			
非常に高頻度	貧血	50.0	15.8
代謝及び栄養障害			
非常に高頻度	食欲亢進	13.2	0
	高カリウム血症	10.5	0
	高尿酸血症 [a]	15.8	0
神経系障害			
非常に高頻度	めまい	21.1	0
	運動失調 [b]	15.8	0
	認知障害 [c]	10.5	0
	錯感覚	13.2	0
	睡眠障害 [d]	18.4	2.6
	頭痛	31.6	0
	味覚不全 [e]	26.3	0
高頻度	末梢性感覚ニューロパチー[f]	5.3	0
眼障害			
非常に高頻度	視覚障害 [g]	10.5	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
非常に高頻度	呼吸困難	15.8	2.6
	咳嗽	26.3	0
高頻度	胸水	5.3	2.6
胃腸障害			
非常に高頻度	悪心	28.9	0

Table 4: **CARE 試験*において AUGTYRO が投与された 18 歳以下の小児患者で発現した副作用**

		全 Grade の発現率（%）	Grade 3 以上の発現率（%）
	嘔吐	21.1	0
	便秘	39.5	2.6
	下痢	18.4	5.3
	腹痛	15.8	2.6
高頻度	口の錯感覚	7.9	0
骨格筋系及び結合組織障害			
非常に高頻度	骨折[h]	18.4	5.3
	関節痛	10.5	0
高頻度	筋肉痛	7.9	0
	筋力低下	7.9	0
一般・全身障害及び投与部位の状態			
非常に高頻度	発熱	26.3	0
	疲労	36.8	2.6
臨床検査			
非常に高頻度	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15.8	0
	体重増加	26.3	15.8
	リンパ球数減少	18.4	0
	白血球数減少	23.7	0
	好中球数減少	21.1	2.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23.7	2.6
	血中アルカリホスファターゼ増加	13.2	0
傷害、中毒及び処置合併症			
高頻度	転倒	7.9	0

[a] 高尿酸血症（高尿酸血症、血中尿酸増加）
[b] 運動失調（歩行障害、運動失調）
[c] 認知障害（失語症、錯乱状態、記憶障害、注意欠如・多動性障害、意識レベルの低下）
[d] 睡眠障害（傾眠、不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群）
[e] 味覚不全（味覚不全、異痛症）
[f] 末梢性感覚ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー）
[g] 視覚障害（霧視、眼痛、同名性半盲、羞明、視力障害）

[h] 骨折（足関節部骨折、足骨折、ストレス骨折、腓骨骨折、骨折、脛骨骨折）
[*] 発現頻度には成人患者 2 例のデータが含まれる。

特定の副作用の説明

めまい

TRIDENT-1 試験において AUGTYRO が 1 回以上投与された成人患者 565 例のうち、めまい（浮動性めまい、回転性めまい、体位性めまい、労作性めまい及び頭位性回転性めまいを含む）は患者の 65.5%（370/565 例）で報告された。Grade 3 のめまいは患者の 3.2%（18/565 例）で報告された。

発現までの期間の中央値は 7 日（範囲 : 1 日～2.1 年）であった。187 例（50.5%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 40.0 週（範囲 : 0.1～323.6+週）であった。めまいにより患者の 11.5%（65/565 例）で AUGTYRO の減量を要し、10.3%（58/565 例）で休薬が必要となった。

運動失調

運動失調（運動失調、歩行障害、平衡障害、小脳性運動失調及び協調運動異常を含む）は患者の 29.0%（164/565 例）で報告された。Grade 3 の運動失調は患者の 0.5%（3/565 例）で報告された。発現までの期間の中央値は 17 日（範囲 : 1 日～3.1 年）であった。85 例（51.8%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 28.4 週（範囲 : 0.4+週～257.6+週）であった。運動失調により患者の 7.6%（43/565 例）で AUGTYRO の減量を要し、5.0%（28/565 例）で休薬が必要となり、0.2%（1/565 例）で中止となった。

認知障害

認知障害は患者の 22.3%（126/565 例）で報告された。認知障害には、記憶障害（12.2%）、注意力障害（10.3%）、認知障害（6.2%）、錯乱状態（2.1%）、譫妄（1.2%）、健忘（0.9%）、注意欠陥・多動性障害、失語症（各 0.7%）、意識レベルの低下（0.5%）、意識変容状態、神経学的代償不全（各 0.4%）、精神緩慢、妄想、書字障害、幻覚、知的能力障害、精神障害、精神状態の変化（各 0.2%）が含まれた。Grade 3 の認知障害は患者の 1.2%（7/565 例）で報告された。認知障害発現までの期間の中央値は 37 日（範囲 : 1 日～2.1 年）であった。56 例（44.4%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 69.3 週（範囲 : 0.1 週～235.7+週）であった。認知障害により患者の 1.9%（11/565 例）で AUGTYRO の減量を要し、1.6%（9/565 例）で休薬が必要となり、0.9%（5/565 例）で中止となった。

CNS 転移が認められる患者と認められない患者との間で、報告された CNS 副作用の発現頻度は同等であった。

骨折

骨折（足骨折、肋骨骨折、病的骨折、寛骨臼骨折、足関節部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、脊椎圧迫骨折、胸骨骨折、上肢骨折を含む）は患者の 3.5%（20/565 例）で報告された。Grade 3 の骨折は患者

の 0.4%（2/565 例）で報告された。発現までの期間の中央値は 5.6 ヵ月（範囲：10 日～2.5 年）であった。10 例（50.0%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 40 週（範囲：0.1 週～220.9+週）であった。骨折により患者の 0.7%（4/565 例）で AUGTYRO の休薬を要し、0.2%（1/565 例）で中止が必要となった。

小児患者における骨折（足関節部骨折、足骨折、骨折、ストレス骨折、脛骨骨折及び腓骨骨折を含む）は 18.4%（7/38 例）で報告された。Grade 3 の骨折は小児患者の 5.3%（2/38 例）で報告された。発現までの期間の中央値は 4.2 ヵ月（範囲：25 日～16.9 ヵ月）であった。57.1%（4/7 例）で回復が認められ、回復までの期間は 10 日～6.7 ヵ月であった。骨折により小児患者の 10.5%（4/38 例）で AUGTYRO の休薬を要し、2.6%（1/38 例）で中止が必要となった。

ILD／肺臓炎

AUGTYRO が投与された患者 565 例のうち、ILD／肺臓炎は患者の 3.2%（18/565 例）で報告された。Grade 3 の ILD／肺臓炎は患者の 0.9%（5/565 例）で報告された。発現までの期間の中央値は 56 日（18 日～11.7 ヵ月）であった。12 例（66.7%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 7.4 週（範囲：0.6 週～67.7 週）であった。ILD／肺臓炎により患者の 1.4%（8/565 例）で AUGTYRO の休薬を要し、0.5%（3/565 例）で減量が必要となり、0.9%（5/565 例）で中止となった。

呼吸困難

AUGTYRO が投与された患者 565 例のうち、呼吸困難は患者の 31.3%（177/565 例）で発現し、Grade 3 は 5.1%（29/565 例）であった。呼吸困難発現までの期間の中央値は 43 日（範囲：1 日～2.1 年）であった。75 例（42.4%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 35.6 週（範囲：0.1 週～269.1+週）であった。呼吸困難により患者の 1.6%（9/565 例）で AUGTYRO の減量を要し、6.5%（37/565 例）で休薬が必要となり、1.1%（6/565 例）で中止となった。

肝毒性

AUGTYRO が投与された患者 565 例のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が 22.1%（125/565 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が 20.9%（118/565 例）で認められ、Grade 3 の ALT 増加が 1.8%（10/565 例）及び AST 増加が 2.5%（14/565 例）含まれた。発現までの期間の中央値は 19 日（範囲：1 日～2.9 年）であった。120 例（78.9%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 5 週（0.7+週～92.0+週）であった。患者の 3%（17/565 例）で休薬を要し、1.2%（7/565 例）で減量が必要となった。

視覚障害

AUGTYRO が投与された患者 565 例のうち、視覚変化は患者の 14.2 %（80/565 例）で発現し、Grade 3 の視覚障害は 0.5%（3/565 例）であった。視覚障害には、霧視（4.1%）、視力障害（2.3%）、ドライアイ（1.6%）が含まれた。34 例（42.5%）で回復が認められ、回復までの期間は 0.1 週～226.9+週

の範囲であった。視力障害により患者の 1.2%（7/565 例）で AUGTYRO の休薬を要し、0.2%（1/565 例）で減量が必要となり、0.2%（1/565 例）で中止となった。

筋力低下

AUGTYRO は クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加の有無にかかわらず筋力低下を引き起こす可能性がある。AUGTYRO が投与された患者 565 例のうち、筋力低下は患者の 21.6%（122/565 例）で発現し、Grade 3 は 1.9%（11/565 例）であった。筋力低下の発現までの期間の中央値は 39 日（範囲：1 日～3.4 年）であった。49 例（40.2%）で回復が認められ、回復までの期間の中央値は 86.6 週（0.3 週～236.6+週）であった。筋力低下により患者の 5.5%（31/565 例）で AUGTYRO の休薬を要し、4.8%（27/565 例）で減量が必要となり、0.9%（5/565 例）で中止となった。

小児集団

AUGTYRO の安全性は、第 1／2 相、非盲検、単群、多施設、多コホートの CARE 試験において、*ALK*、*ROS1* 又は *NTRK1-3* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性腫瘍の小児患者 38 例（12 歳未満の小児患者 22 例、12～17 歳の小児患者 14 例及び 18 歳以上の患者 2 例を含む）で評価された。12～17 歳までの患者 14 例のうち、7 例が *NTRK* 陽性であった。

小児患者で認められた副作用は、骨折を除き、頻度及び重症度において成人で観察されたものと同等であった。骨折は成人（3.5%）と比較して小児患者でより高頻度（18.4%）に認められた。成人と小児集団で報告された副作用の種類に明らかな違いはなく、新たな又は予期せぬ副作用も観察されなかった。成人集団で報告された事象は小児及び青年においても認められることがある。小児患者における最も高頻度な副作用は、便秘、疲労及び頭痛であった。小児患者における最も高頻度な Grade 3 以上の副作用は、体重増加、下痢及び骨折であった。

高齢者

AUGTYRO が投与された患者 565 例のうち、25%が 65 歳以上であり、6%は 75 歳以上であった。副作用の発現頻度は 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で概ね同等であった。重篤な副作用の発現頻度は 18～65 歳の患者（37%）と比較して、65～75 歳の患者（48%）及び 75 歳以上の患者（63%）でより高かった。65 歳以上の患者における最も多い重篤な副作用は、肺炎、呼吸困難及び胸水であった。中止率は 18～65 歳の患者（9%）と比較して、65～75 歳の患者（16%）及び 75 歳以上の患者（23%）でより高かった。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録Ⅴに記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

AUGTYRO の過量投与に関する知見は限られている。過量投与による症状は確立していない。過量投与が発生した場合、医師は一般的な支持療法を行い、症状に応じた治療を行うこと。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬剤分類名：抗悪性腫瘍剤、プロテインキナーゼ阻害剤、ATC コード：L01EX28

作用機序

レポトレクチニブは、癌原遺伝子チロシンプロテインキナーゼ ROS1、トロポミオシン受容体チロシンキナーゼ（TRK）TRKA、TRKB、TRKC 及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）に対する阻害剤であり、IC50 は 0.05～1.04 nM である。

ROS1 又は TRK ドメインを含む融合タンパク質は、下流のシグナル伝達経路の過剰な活性化を介して無制限の細胞増殖を引き起こし、腫瘍増殖を亢進させる可能性がある。レポトレクチニブは、標的とする融合癌遺伝子 ROS1、TRKA、TRKB、TRKC 及び対応する変異（$ROS1^{G2032R}$、$ROS1^{D2033N}$、$TRKA^{G595R}$、$TRKB^{G639R}$、$TRKC^{G623R}$）を発現する細胞株に対して、*in vitro* 及び *in vivo* で阻害作用を示す。レポトレクチニブは ATP 結合ポケットの内側に結合し、solvent front 変異及びゲートキーパー変異の両方による立体的干渉を回避する。

心臓電気生理学

第 2 相 TRIDENT-1 試験において、 推奨用量の AUGTYRO を投与された患者 334 例（食事状態不明）の ECG データ解析より、ベースラインからの QTcF 変化の平均値（ΔQTcF）の 90%信頼区間（CI）の上限が、一部の時点で 10 ミリ秒（ms）を超えたものの、20 ms 未満にとどまることが示された。

QTc 延長のリスクが高い患者は TRIDENT-1 試験には組み入れられなかった。

臨床的有効性及び安全性

レポトレクチニブの有効性は、成人の *ROS1* 又は *NTRK1-3* 再構成を有する固形癌患者を対象とした第 1／2 相、多施設、単群、非盲検、多コホートの臨床試験（TRIDENT-1）で評価された。患者は様々な用量及びスケジュールでレポトレクチニブが投与された（156 例［91%］が治療開始後最初の 14 日間はレポトレクチニブ 160 mg を 1 日 1 回経口投与され、その後は病勢進行又は許容できない毒性が出現するまで 160 mg を 1 日 2 回経口投与された）。

有効性の主要評価項目は、 固形癌の治療効果判定基準（RECIST）v1.1 に基づく盲検下独立中央判定（BICR）による全奏効率（ORR）であった。副次評価項目は、奏効期間（DOR）、RECIST v1.1 に基づく BICR による無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）であった。修正 RECIST v1.1 に基づ

く頭蓋内病変の奏効も BICR により評価された。画像による腫瘍評価は少なくとも 8 週間ごとに実施された。

ROS1 陽性 NSCLC

レポトレクチニブの有効性は、第 1／2 相 TRIDENT-1 試験からプールされた成人の局所進行又は転移性 *ROS1* 陽性 NSCLC 患者のサブグループで評価された。患者は ECOG パフォーマンスステータス 1 以下、RECIST v 1.1 に基づく測定可能病変、初回投与から 8 ヵ月以上のフォローアップが必要とされた。腫瘍検体における *ROS1* 融合の同定は、次世代シーケンシング（NGS）、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）検査を用いた地域の検査機関でプロスペクティブに判定された。地域の FISH 検査による *ROS1* 陽性癌はすべて、分析的に検証された NGS 検査を用いた中央検査機関による確認が必要であった。*ROS1* 融合は、患者の 57%で NGS、22%で FISH 及び 21%で PCR により同定された。全患者がベースライン時に CNS 病変について評価された。

ROS1 阻害剤未治療の患者 121 例の年齢中央値は 57 歳（範囲：28～93 歳）で、65 歳以上及び 75 歳以上はそれぞれ 23%及び 5%であった。大多数は女性（56%）、アジア人（60%）又は白人（30%）であり、喫煙歴なし（63%）であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（38%）及び 1（62%）であった。ベースラインにおいて、患者の 92%が転移性疾患であり、患者の 25%が BICR による評価で CNS 転移を有し、患者の 97%で腺癌を認め、患者の 26%が局所進行又は転移性疾患に対する白金製剤ベースの化学療法による前治療歴を有していた。

1 種類の ROS1 TKI による前治療歴（クリゾチニブ 77%、エヌトレクチニブ 21%及びセリチニブ 3%）があり、白金製剤ベースの化学療法による前治療歴がない患者 107 例の年齢中央値は 57 歳（範囲：33～81 歳）、65 歳以上及び 75 歳以上はそれぞれ 29%及び 8%であった。大多数は女性（74%）、アジア人（42%）又は白人（49%）であり、喫煙歴なし（68%）であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（34%）及び 1（66%）であった。ベースラインにおいて、患者の 98%が転移性疾患であり、40%が BICR による評価で CNS 転移を有し、96%が腺癌であった。

有効性結果を Table 5 に示す。

Table 5:　　BICR 評価による *ROS1* 陽性 NSCLC 患者の有効性結果

評価項目	ROS1 阻害剤未治療患者（121 例）	ROS1 阻害剤既治療患者（107 例）
確定全奏効率、%（95% CI）	77 (68, 84)	49 (39, 59)
完全奏効率 例数（%）	15 (12)	8 (8)
部分奏効率 例数（%）	78 (65)	44 (41)
奏効期間中央値（mDOR）月（95% CI）	33.6 (25.5, NE)	14.8 (7.6, NE)

Table 5:　BICR 評価による *ROS1* 陽性 NSCLC 患者の有効性結果

評価項目	ROS1 阻害剤未治療患者（121 例）	ROS1 阻害剤既治療患者（107 例）
範囲（月）	1.4+ – 49.7+	1.8+ – 31.4
12 ヵ月効果持続率 %（95% CI）	77 (68, 86)	53 (38, 68)
18 ヵ月効果持続率 %（95% CI）	70 (60, 80)	44 (27, 61)
24 ヵ月効果持続率 %（95% CI）	64 (52, 75)	38 (19, 56)

DOR ランドマークは K-M 推定による。
最低フォローアップ期間は 7 ヵ月。
+は継続中の効果を示す。
NE：推定不能

奏効までの期間の中央値は TKI 未治療患者で 1.84 ヵ月（範囲 1.5～7.4 ヵ月）、TKI 既治療患者で 1.84 ヵ月（範囲 1.6～22.1 ヵ月）であった。

TKI 未治療患者 121 例のうち、14 例が BICR による評価でベースライン時に測定可能な CNS 転移を有していた（うち 4 例は治験薬の初回投与から 60 日以内に CNS 介入を受けた）。頭蓋内病変の奏効は 12 例（CR 3 例及び PR 9 例）で認められ、頭蓋内病変の ORR は 86%（95% CI: 57～98）であった。白金製剤ベースの化学療法による前治療歴がない TKI 既治療患者 107 例のうち、23 例が BICR による評価でベースライン時に測定可能な CNS 転移を有していた（うち 7 例は治験薬の初回投与から 60 日以内に CNS 介入を受けた）。頭蓋内病変の奏効は 10 例（CR 2 例及び PR 8 例）、頭蓋内病変の ORR は 44%（95% CI: 23～66）であった。

Solvent front 変異を有する ROS1 TKI 既治療患者 35 例において、ORR は 51.4%（95% CI: 34.0～ 68.6）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性固形癌

レポトレクチニブの有効性は、局所進行（手術、放射線療法又は集学的治療の適応とならない）又は転移性の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象とした第 1／2 相試験からプールされた患者集団で評価された。患者は ECOG パフォーマンスステータス 1 以下、RECIST v 1.1 に基づく測定可能病変及び初回投与から 8 ヵ月以上のフォローアップが必要とされた。腫瘍検体における *NTRK* 融合遺伝子の同定は、NGS、PCR 又は FISH 検査を用いた地域の検査機関でプロスペクティブに判定された。地域の FISH 検査による *NTRK 1-3* 融合遺伝子陽性癌はすべて、分析的に検証された NGS 検査を用いた中央検査機関による確認が必要であった。*NTRK* 融合は、患者の 96%で NGS、2.5%で FISH 及び 1.7%で PCR により同定された。全患者がベースライン時に CNS 病変について評価された。

第 1／2 相試験における TKI 未治療患者 51 例の年齢中央値は 61 歳（範囲：25～84 歳）で、65 歳以上及び 75 歳以上はそれぞれ 41%及び 12%であった。大多数は女性（53%）、アジア人（51%）又は白

人（25%）であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（45%）及び 1（55%）であった。ベースラインにおいて、患者の 96%が転移性疾患であり、20%が BICR による評価で CNS 転移を有していた。最も多い腫瘍は、NSCLC 53%、甲状腺癌 12%、唾液腺癌 10%及び軟部組織肉腫 6%であった。

第 1／2 相試験における TKI 既治療患者 69 例のうち、患者の 17%で 2 種類の TKI 前治療歴があり、患者の 52%がラロトレクチニブ、46%がエヌトレクチニブを投与されていた。年齢中央値は 56 歳（範囲：18～81 歳）で、65 歳以上及び 75 歳以上はそれぞれ 36%及び 7%であった。患者は女性（48%）、アジア人（30%）又は白人（58%）であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（39%）及び 1（61%）であった。ベースラインにおいて、患者の 91%が転移性疾患であり、23%が BICR による評価で CNS 転移を有していた。最も多い腫瘍は、NSCLC 25%、唾液腺癌 17%、軟部組織肉腫 15%及び甲状腺癌 10%であった。

ORR 及び DOR は BICR により RECIST v1.1 に基づいて評価された。頭蓋内病変の奏効は修正 RECIST v1.1 に基づいて BICR により評価された。画像による腫瘍評価は少なくとも 8 週間ごとに実施された。有効性の主要評価集団には、TKI 未治療患者 51 例及び 1 種類の TKI 阻害剤による前治療歴がある患者 69 例が含まれた。最低 8 ヵ月間のフォローアップ による有効性結果を Table 6 に示す。

Table 6:　BICR 評価による成人の *NTRK* 融合遺伝子陽性癌の有効性結果

評価項目	TKI 未治療患者（51 例）	TKI 既治療患者（69 例）
確定全奏効率、%（95% CI）	59 (44, 72)	48 (36, 60)
完全奏効率 例数（%）	8 (16)	2 (3)
部分奏効率 例数（%）	22 (43)	31 (45)
奏効期間中央値 月（95% CI）	NE (NE, NE)	9.8 (7.36, 12.98)
範囲（月）	0.0+, 43.9+	1.8, 26.5+
6 ヵ月効果持続率 %（95% CI）	92.9 (83.3, 100.0)	72.7 (57.5, 87.9)
9 ヵ月効果持続率 %（95% CI）	89.1 (77.5, 100.0)	62.8 (46.0, 79.6)
12 ヵ月効果持続率 %（95% CI）	89.1 (77.5, 100.0)	41.6 (23.8, 59.3)

95% CI は Greenwood の分散推定値を用いた Kaplan-Meier 法に基づく。
DOR ランドマークは K-M 推定による。
最低フォローアップ期間は 8 ヵ月。
+は継続中の効果を示す。
NE：推定不能

奏効までの期間の中央値は、TKI 未治療患者で 1.8 ヵ月（範囲 1.6～7.3 ヵ月）、TKI 既治療患者で 1.9 ヵ月（範囲 1.7～3.7 ヵ月）であった。

ベースライン時に solvent front 変異を有する NTRK TKI 既治療患者 30 例の ORR は 53%（95% CI: 34.3～71.7）であった。

成人の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者における癌種別 ORR 及び DOR を Table 7 及び Table 8 に示す。

Table 7:　TKI 未治療の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌における有効性結果

癌種	**患者（51 例）**	**ORR**		**DOR**
		例数（%）	**95% CI**	**範囲（月）**
NSCLC	27	17 (63.0)	42.4, 80.6	0.0+, 31.3+
甲状腺癌	6	6 (100.0)	54.1, 100.0	4.7, 43.9+
唾液腺癌	5	4 (80.0)	28.4, 99.5	12.9+, 31.4+
軟部肉腫	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	14.7+
その他*	3	SD, SD, SD	NA	NA
結腸直腸癌	2	CR, SD	NA	7.5+
乳癌	2	PD, PD	NA	NA
神経膠芽腫	1	SD	NA	NA
胆管癌	1	PD	NA	NA
悪性末梢神経鞘腫瘍	1	PR	NA	23.0+

* 食道癌、前立腺癌および頭頸部癌を含む。
PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、NA：該当せず
+は継続中の効果を示す。

Table 8:　TKI 既治療の *NTRK* 融合陽性固形癌における有効性結果

癌種	**患者（69 例）**	**ORR**		**DOR**
		例数（%）	**95% CI**	**範囲（月）**
NSCLC	17	9 (52.9)	27.8, 77.0	1.9, 23.0+
唾液腺癌	12	9 (75.0)	42.8, 94.5	3.7, 26.5+
軟部肉腫	10	1 (10.0)	0.3, 44.5	5.6
甲状腺癌	7	2 (28.6)	3.7, 71.0	2.0, 9.6
その他*	5	2 (40.0)	5.3, 85.3	11.0+, 14.8+
結腸直腸癌	4	2 (50.0)	6.8, 93.2	9.2, 17.5

Table 8:　TKI 既治療の *NTRK* 融合陽性固形癌における有効性結果

癌種	患者（69 例）	ORR		DOR
		例数（%）	95% CI	範囲（月）
神経膠芽腫	3	1 (33.3)	0.8, 90.6	23.5
神経内分泌腫瘍	3	3 (100.0)	29.2, 100.0	5.5, 9.1
膵臓癌	3	PD, PD, SD	NA	NA
胆管癌	2	PR, PD	NA	1.8
悪性末梢神経鞘腫瘍	2	PR, PR	NA	5.5, 11.1
乳癌	1	PR	NA	15.6+

* 胆嚢癌、子宮頚癌、消化管間質腫瘍、粘表皮癌及び原発不明癌を含む。
PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、NA：該当せず
+は継続中の効果を示す。

NTRK 融合遺伝子陽性癌の希少性により複数の癌種にわたる患者が評価されたが、一部の癌種では患者数が限られていたため、癌種ごとの ORR の推定に不確実性が生じている。集団全体の ORR は、特定の癌種で予想される効果を反映していない可能性がある。

AUGTYRO は第 1／2 相、非盲検、単群、多施設、多コホートの CARE 試験において、小児の *NTRK* 変異を有する局所進行または転移性腫瘍患者で評価された。有効性は、病勢進行又は許容できない毒性が出現するまで AUGTYRO 160 mg 1 日 1 回経口投与又は 160 mg 1 日 1 回 14 日間経口投与後に 160 mg 1 日 2 回若しくは成人相当量が投与された患者で評価された。

患者は Lansky（16 歳未満）又は Karnofsky（16 歳以上）スコアが 50 以上であること、及び RECIST v1.1 又は神経腫瘍学治療効果判定（RANO）に基づく測定可能病変を有することが必要とされた。原発性 CNS 腫瘍又は CNS 転移を有する患者は神経学的に安定しており、登録前 14 日間以上ステロイドの用量が安定又は減少していることが必要とされた。

腫瘍検体における *NTRK1-3* 融合遺伝子の同定は、NGS、PCR 又は FISH 検査を用いた地域の検査機関でプロスペクティブに判定された。地域の FISH 検査による *NTRK* 融合遺伝子陽性癌はすべて、分析的に検証された NGS 検査を用いた中央検査機関によるレトロスペクティブな確認が必要であった。

有効性の主要評価項目は RECIST v1.1 又は RANO に基づいた BICR による ORR であり、有効性の副次評価項目は RECIST v1.1 又は RANO に基づいた BICR による DOR 及び PFS、並びに OS であった。画像による腫瘍評価は少なくとも 8 週間ごとに実施された。

CARE 試験では、BICR によるベースラインの評価で測定可能な病変を有し、ベースライン後に少なくとも 1 回の検査を受けた小児の *NTRK* 陽性患者 13 例（年齢範囲：1～15 歳；うち 5 例は 12～17 歳）

が評価された。このうち 5 例は NTRK TKI 未治療（CNS 腫瘍 3 例及び固形癌 2 例）であり、8 例は NTRK TKI 既治療（CNS 腫瘍 3 例及び固形癌 5 例）であった。

TKI 未治療患者 5 例のうち、完全奏効が 1 例及び部分奏効が 2 例で認められた。TKI 既治療患者 8 例のうち、部分奏効が 2 例で認められた。

条件付き承認

本医薬品は「条件付き承認」制度のもとで承認されている。これは、本医薬品に関するさらなるエビデンスが今後得られる予定であることを意味している。欧州医薬品庁は、本医薬品に関する新たな情報を少なくとも年に一度審査し、必要に応じて本添付文書を更新する。

小児集団

欧州医薬品庁は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行または転移性固形癌の治療における小児集団の一つ以上の部分集団に対する AUGTYRO の試験結果の提出義務を延期している（小児への使用に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2　　薬物動態学的特性

レポトレクチニブの薬物動態（PK）パラメータは、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者、*ROS1* 陽性 NSCLC 患者及び健康被験者において評価されている。レポトレクチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）の増加はほぼ用量比例的（ただし線形未満）であり、40 mg～240 mg の単回投与範囲における傾きの推定値はそれぞれ 0.78 及び 0.70 であった。定常状態の PK は、CYP3A4 の自己誘導のため時間依存的であった。160 mg 1 日 2 回投与レジメンによる定常状態の平均血漿中濃度（C_{avg}）は、160 mg 単回投与後の C_{avg} と同様であった。

レポトレクチニブ 160 mg 1 日 2 回投与における定常状態の推定幾何平均値（CV%）は、C_{max} が 572 ng/mL（38.3%）、C_{min} が 158 ng/mL（57.7%）及び C_{avg}（$AUC_{0\text{-}12h}$ を投与間隔で除した値）が 347 ng/mL（42.3%）であった。

吸収

レポトレクチニブを 40 mg～240 mg の範囲で空腹時に単回漸増経口投与すると速やかな吸収を示し、投与後約 2～3 時間で C_{max} に到達した。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（CV%）は 45.7%（19.6%）であった。

高脂肪・高カロリー食（916 カロリー、56%脂肪）により、160 mg 単回経口投与（40 mg カプセルとして投与）後のレポトレクチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 56%及び C_{max} は 149%増加した。別の試験では、高脂肪・高カロリー食により、160 mg 単回経口投与（160 mg カプセルとして投与）後のレポトレクチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 42%及び C_{max} は 110%増加した。低脂肪・低カロリー食でも同様の増加（$AUC_{0\text{-}inf}$ は 36%及び C_{max} は 124%）が認められた。

レポトレクチニブを 40 mg～160 mg の範囲で食後条件下（高脂肪食）に単回経口投与すると、約 4～6 時間で最高濃度に到達した。

分布

In vitro におけるレポトレクチニブのヒト血漿タンパク質への結合率は 95.4%であった。*In vitro* における血液／血漿中濃度比は 0.56 であった。癌患者にレポトレクチニブ 160 mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値（CV%）は 432 L（55.9%）であった。

生体内変化

レポトレクチニブは主に CYP3A4 により水酸化代謝物に代謝され、続いて二次的にグルクロン酸抱合を受ける。薬物に関連する血漿中総放射能の 10%を超える代謝物は認められなかった。

排泄

レポトレクチニブの排泄は、CYP3A4 の自己誘導のため時間依存的である。

癌患者にレポトレクチニブ 160 mg を単回経口投与したときの見かけの経口クリアランス（CL/F）の幾何平均値（CV%）は 15.9 L/h（45.5%）であった。母集団 PK（popPK）解析より、癌患者での単回投与時における終末相の半減期（$t_{1/2}$）の平均値（SD）は 68.6 時間（29.6）、定常状態における終末相の $t_{1/2}$ は 44.5 時間（20.8）と推定された。

[^{14}C]標識レポトレクチニブ 160 mg 単回経口投与により、放射能の 4.84%（0.56%は未変化体）が尿中に、88.8%（50.6%は未変化体）が糞便中に回収された。

特別な集団における薬物動態

腎機能障害

popPK 解析において、軽度（eGFR-CKD-EPI 60～90 mL/min、139 例）又は中等度（eGFR-CKD-EPI 30～60 mL/min、27 例）の腎機能障害は、レポトレクチニブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。重度の腎機能障害（eGFR-CKD-EPI 30 mL/min 未満）患者でのレポトレクチニブの試験は実施されていない。

肝機能障害

popPK 解析において、軽度肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.0 倍超～1.5 倍又は AST が ULN 超、59 例）は、レポトレクチニブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍）又は重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）肝機能障害患者でのレポトレクチニブの薬物動態は確立してない。

年齢、体重、人種および性別の影響

popPK 解析において、成人における性別、年齢（18 歳～93 歳）、体重（39.5 kg～169 kg）又は人種（アジア人及び白人）に基づくレポトレクチニブの薬物動態に、臨床的に関連する差は認められていない。

小児

12 歳以上の小児患者（13 例、年齢 13～15 歳、体重 46.4～76.7 kg）より PK データが得られている。popPK シミュレーションに基づくと、12 歳以上の青年は、成人用量である 160 mg を 1 日 1 回 14 日間投与後に 160 mg を 1 日 2 回投与した場合、成人と同様の全身曝露を示した。

In vitro 試験

CYP 酵素 : レポトレクチニブは CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2C9 を誘導し、CYP3A4/5（消化管）、CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害した。

その他の代謝経路：レポトレクチニブは UGT1A1 を阻害する。

トランスポーター系：レポトレクチニブは P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K を阻害する。レポトレクチニブは P-gp の基質であり、MATE2-K 及び BCRP の潜在的な基質である。

5.3 非臨床安全性データ

<u>がん原性</u>

レポトレクチニブのがん原性試験は実施していない。

<u>遺伝毒性</u>

レポトレクチニブは細菌を用いた復帰突然変異（エームス）試験において、*in vitro* で変異原性を示さなかった。

レポトレクチニブは、*in vitro* でのヒトリンパ芽球様 TK6 細胞において、及び 100 mg/kg 超の公称用量による *in vivo* でのラット骨髄において、異数性誘発機序を介した小核形成を引き起こした。異数性に関する無毒性量（NOEL）の動物での曝露量は、推奨臨床用量（AUC に基づく）におけるヒト曝露量の約 3.4 倍であった。

<u>生殖毒性</u>

ラットにおける予備的胚・胎児発生試験では、推奨臨床用量におけるヒト曝露量の 2 倍未満の曝露量で、催奇形性及び胚・胎児への影響（後肢異常回転による胎児外表奇形及び胎児体重減少）及び母体への影響（頸部及び胸部領域の皮膚痂皮形成及び擦過傷並びに体重増加）が妊娠ラットで観察された。

生殖能に特化したレポトレクチニブの試験は実施していない。ラット及びサルで実施した一般毒性試験において、検討したいずれの用量レベルでも雌雄の生殖器官への影響は観察されなかった。これ

は、ラットでは推奨臨床用量におけるヒト曝露量の最大 2 倍（雄）及び 2.6 倍（雌）の曝露量に相当し、サルでは推奨臨床用量におけるヒト曝露量を下回る曝露量であった。

反復投与毒性試験

レポトレクチニブを最大 3 ヵ月間反復経口投与後、ヒト曝露量の 3 倍未満の曝露レベルによりラットで観察された主な毒性は、皮膚痂皮形成／潰瘍、CNS への影響（すなわち運動失調、振戦）、RBC パラメータの減少及び骨髄細胞の減少であった。

臨床曝露量を下回る曝露マージンによりサルで観察された主な毒性は、嘔吐、水様便、大腸における軽微な亜急性／慢性炎症及び／又は軽微から軽度の粘膜腺過形成並びに RBC パラメータの減少であった。皮膚潰瘍は、感覚喪失及び身体傷害をもたらす NTRK 阻害に起因する二次的なものと考えられた。

幼若ラット毒性試験

全体として、幼若ラットでは反復投与毒性試験において最大 58 日間（生後［PND］12 日目から PND 70 まで）投与され評価された。CNS 関連死亡が、青年期ヒト曝露量の 1.5 倍以上の曝露レベルで PND 13 から PND 15（ほぼ乳児に相当）に観察された。成長への影響（体重、摂餌量及び大腿骨長の減少）が、青年期ヒト曝露量の 0.1 倍以上の曝露レベルで観察された。

6　製剤学的特性

6.1　添加物一覧

カプセル内容物

微結晶セルロース

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

ステアリン酸マグネシウム（160 mg 硬カプセルのみ）

カプセル本体

ゼラチン

酸化チタン（E171）

ブリリアントブルー（E133 - 160 mg 硬カプセルのみ）

印刷インク（40 mg 硬カプセル）

シェラック（E904）

インジゴカルミンアルミニウムレーキ（E132）

印刷インク（160 mg 硬カプセル）

シェラック（E904）

酸化チタン（E171）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

3 年間。

6.4 保存に関する特別な注意

本剤は特別な保管条件を必要としない。

6.5 容器の性状及び内容

AUGTYRO 40 mg 硬カプセル

高密度ポリエチレン（HDPE）製ボトルに、2 ピース構造のチャイルドレジスタント連続動作式（CRCT）ポリプロピレン（PP）製キャップが付いている。

各ボトルには 60 個の硬カプセルが入っており、段ボール箱に梱包されている。

各ボトルには 120 個の硬カプセルが入っており、段ボール箱に梱包されている。

各段ボール箱にはボトル 1 本が入っている。

AUGTYRO 160 mg 硬カプセル

PVC／ポリクロロトリフルオロエチレン製の透明ブリスターに、押し出し式のアルミニウム箔蓋が付いている。

20 又は 60 硬カプセル入りのパックで、ブリスターカード 1 枚に 10 硬カプセルずつ入っている。

すべての包装サイズが販売されるとは限らない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

7 製造販売業者

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ireland

8 製造販売承認番号

Augtyro 40 mg 硬カプセル

EU/1/24/1883/001（60 カプセル）

EU/1/24/1883/002（120 カプセル)

Augtyro 160 mg 硬カプセル

EU/1/24/1883/003（20 カプセル）

EU/1/24/1883/004（60 カプセル）

9 初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10 本文改訂日

本医薬品の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト https://www.ema.europa.eu に掲載されている。

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

REPOTRECTINIB

CONFIDENTIAL

Version No.: [redacted]

Replaces Version No.: [redacted]

p2～35は非公開のため削除した

1 同種同効品一覧表

レポトレクチニブ（以下、本剤）の同種同効品としてエヌトレクチニブ及びラロトレクチニブの 2 製品を選定した。レポトレクチニブ及び同種同効品をそれぞれ Table 1-1 の一覧表に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

Table 1-1:　同種同効品一覧表

販売名	**オータイロ®カプセル 40mg 同カプセル 160mg**	**ロズリートレク®カプセル 100mg、 同カプセル 200mg**	**ヴァイトラックビ®カプセル 25mg、 同カプセル 100mg、 同内用液 20mg/mL**
一般的名称	レポトレクチニブ	エヌトレクチニブ	ラロトレクチニブ硫酸塩
会社名	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	バイエル薬品株式会社
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 ○NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌	○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	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
添付文書 改訂日	－	2025 年 8 月改訂（第 12 版）	2025 年 5 月改訂 （第 10 版）

＊＊2025年8月改訂（第12版）
＊2025年2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

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

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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

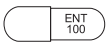
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ロズリートレクカプセル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** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2参照]

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

エヌトレクチニブは、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)]。[9.4.1、9.4.2参照]

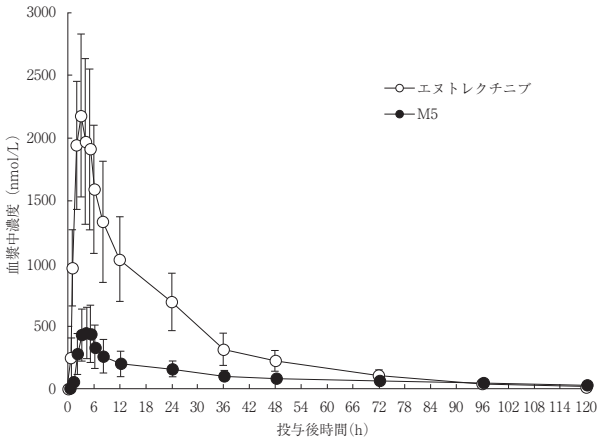
16. 薬物動態

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)

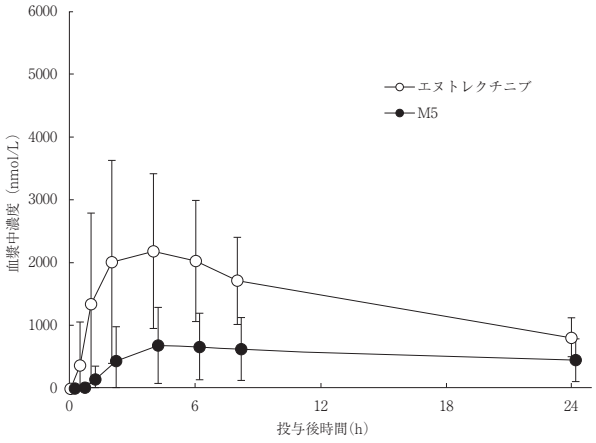
注1）T_{max}は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。

16.1.2 反復投与

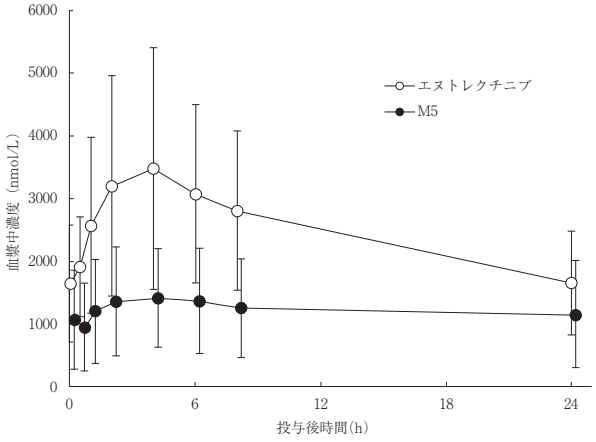
NTRK1/2/3、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第Ⅰ相試験（STARTRK-1）において、癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[4]（外国人データ）。投与1日目及び14日目のC_{max}及びAUC_{0-24}から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値（%幾何変動係数）はそれぞれ1.35（47.0%）及び1.55（49.1%）、M5の蓄積率はそれぞれ2.08（81.7%）及び2.84（93.1%）であり、中程度～高度のばらつきを示した。

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_{0-24} (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）

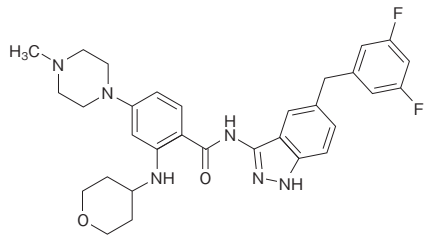
化学名：*N*-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

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。

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

＊＊**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〉

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）

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

Roche ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202508A

**2025年5月改訂（第10版）
*2024年4月改訂（第9版）

貯法：室温保存（カプセル）
凍結を避け、2～8℃で保存（内用液）
*有効期間：36ヵ月（カプセル25mg）
36ヵ月（カプセル100mg）
24ヵ月（内用液）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/トロポミオシン受容体キナーゼ阻害剤
劇薬、処方箋医薬品注）

	承認番号	販売開始
カプセル25mg	30300AMX00251000	2021年7月
カプセル100mg	30300AMX00252000	2021年7月
内用液20mg/mL	30300AMX00253000	2021年8月

ラロトレクチニブ硫酸塩カプセル

ヴァイトラックビ®カプセル25mg
ヴァイトラックビ®カプセル100mg

VITRAKVI capsules 25mg/100mg

ラロトレクチニブ硫酸塩内用液

ヴァイトラックビ®内用液20mg/mL

VITRAKVI oral solution 20mg/mL

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

D3

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本剤の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

〈カプセル〉

販売名	ヴァイトラックビカプセル25mg	ヴァイトラックビカプセル100mg
有効成分	1カプセル中ラロトレクチニブ25mg含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として30.7mg）	1カプセル中ラロトレクチニブ100mg含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として122.9mg）
添加剤	カプセル内容物：なし カプセル本体中：ゼラチン、酸化チタン	

〈内用液〉

販売名	ヴァイトラックビ内用液20mg/mL
有効成分	1mL中ラロトレクチニブ20.0mg含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として24.6mg）
添加剤	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

3.2 製剤の性状

〈カプセル〉

販売名	ヴァイトラックビカプセル25mg	ヴァイトラックビカプセル100mg
剤形	硬カプセル剤	
色調	乳白色	
外形		
号数	2号	0号
識別コード	25 mg BAYER	100 mg BAYER

〈内用液〉

販売名	ヴァイトラックビ内用液20mg/mL
剤形	経口液剤
色・性状	無色～黄色、橙色、赤色又は帯褐色の液

4. 効能又は効果

*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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、*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

5.2 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。

5.3 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。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100mg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。

通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。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 原則として、経口液剤はカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察すること。［16.2.3 参照］

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

・用量調節基準※1

用量調節段階	成人及び体表面積が1.0m^{2}以上の小児の投与量	体表面積が1.0m^{2}未満の小児の投与量
1段階減量	1回75mgを1日2回経口投与	1回75mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与
2段階減量	1回50mgを1日2回経口投与	1回50mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与

用量調節段階	成人及び体表面積が1.0m²以上の小児の投与量	体表面積が1.0m²未満の小児の投与量
3段階減量	1回100mgを1日1回経口投与	1回25mg/m²(体表面積)を1日2回経口投与※2

※1：3段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。

※2：3段階減量により1回25mg/m²を1日2回経口投与している小児は、体表面積が1.0m²を超えた場合でも、この投与量で継続すること。

・副作用発現時の用量調節基準

程度	処置
グレード2	慎重に経過観察し、休薬・減量を考慮する。
グレード3又は4	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 ・4週間以内に回復した場合は、1段階減量して投与を再開できる。 ・4週間以内に回復しなかった場合は、投与を中止する。

8. 重要な基本的注意

8.1 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 骨髄抑制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血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 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

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者(Child-Pugh分類B又はC)

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。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。[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。*NTRK1*、*NTRK2*及び*NTRK3*遺伝子をそれぞれ欠損したノックアウトマウスでは、神経系の異常により生後早期に死亡することが報告されており、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児へ有害な影響を及ぼす可能性がある[1)-3)]。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。[15.2 参照]

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aによって代謝される。また、CYP3Aに対して弱い阻害作用を示す。

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
強力な又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール等 グレープフルーツ含有食品 [16.7.1、16.7.2 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。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
強力な又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.3、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、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 シクロスポリン、キニジン、タクロリムス等 [16.7.5 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CYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤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 肝機能障害

ALT増加(28.0%)、AST増加(23.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少(10.6%)、白血球減少(9.0%)、貧血(7.9%)、血小板減少(4.2%)、リンパ球減少(3.7%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 中枢神経系障害

浮動性めまい(17.5%)、錯感覚(2.6%)、歩行障害(1.6%)、運動失調(0.5%)、認知障害(0.5%)等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
胃腸障害	悪心(10.6%)、便秘(10.1%)、味覚異常、嘔吐、下痢	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	筋力低下
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(14.3%)、浮腫	
神経系障害	頭痛	
皮膚および皮下組織障害	発疹	
その他	体重増加	Al-P増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈内用液〉

14.1.1 凍結を避け、2～8℃で保存すること。

14.1.2 開封後30日以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈カプセル〉

14.2.1 カプセルは開けたり、噛んだり、つぶしたりせず、そのまま多めの水で服用すること。

〈内用液〉

14.2.2 ピペットを用いて経口投与する。なお、経鼻又は胃栄養チューブを介して投与することもできる。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

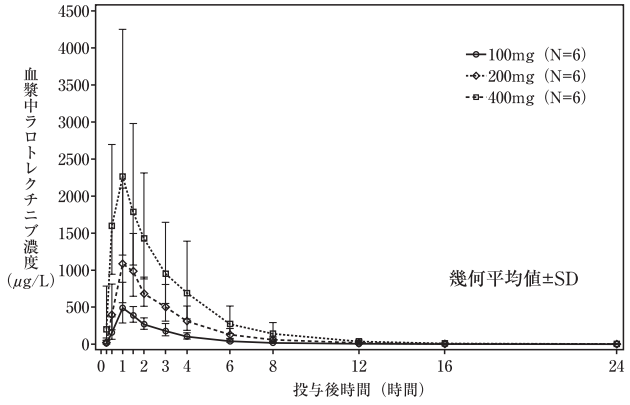
幼若ラットにおいて、本剤を生後7日から反復経口投与した場合、生後9～16日の間に小児患者の臨床曝露量に対して雄は2.5倍、雌は0.7倍で死亡がみられたことが報告されている。頭部傾斜及び平衡不全が認められた後に死亡した幼若ラットが認められたため、中枢神経系に対する本剤の影響が死亡に至る重篤な状態悪化に関連している可能性がある。[9.6 参照]

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100、200又は400mg（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与[注)]したときのラロトレクチニブの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった。AUC及びCmaxは400mgまでの範囲で概ね用量に比例した増加を示した。



投与量（mg）	n	Cmax（μg/L）	tmax※（h）	AUC（μg・h/L）	$t_{1/2}$（h）
100	6	548（33.2）	1.00（1.0-3.0）	1220（23.9）	1.88（14.8）
200	6	1250（47.3）	1.25（1.0-3.0）	3280（33.8）	2.55（18.6）
400	6	2730（35.1）	1.00（0.5-4.0）	7210（42.2）	2.78（14.1）

幾何平均値（幾何CV%）、※：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

進行固形癌患者に、本剤100、150又は200mg（カプセル剤）を1日2回反復経口投与[注)]したときのラロトレクチニブのPKパラメータは以下のとおりであった。血漿中ラロトレクチニブ濃度は投与8日目までに定常状態に達した。本剤100mgを1日2回反復経口投与した際の投与8日目におけるラロトレクチニブの蓄積率は1.11であった（外国人データ）。

投与量（mg）	測定日	n	Cmax（μg/L）	tmax※1（h）	AUC_{12h}（μg・h/L）	$t_{1/2}$（h）
100	第1日目	39	868（86.6）	0.750（0.250-2.05）	2040（92.6）	1.68（32.3）
	第8日目	37	788（80.6）	1.00（0.500-9.37）	2180（97.2）	2.73（50.8）※2
150	第1日目	7	923（51.6）	0.920（0.530-1.00）	2240（47.0）	1.55（16.0）
	第8日目	6	815（52.0）	0.760（0.500-2.00）	2370（59.6）	2.16（39.5）※3
200	第1日目	6	1210（122）	0.760（0.500-1.95）	3760（114）※4	1.67（25.6）※4
	第8日目	6	929（175）	1.03（0.500-4.00）	3040（118）	2.67（49.3）※5

幾何平均値（幾何CV%）、※1：中央値（範囲）、※2：n=33、※3：n=3、※4：n=5、※5：n=4

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人6例に、本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは32～37%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人18例に、本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.656及び1.08であった（外国人データ）。

16.2.3 カプセル剤に対する液剤の相対的バイオアベイラビリティ

健康成人18例に、本剤100mg（液剤）を単回経口投与したとき、カプセル剤投与に対する液剤投与におけるラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.36及び1.04であった（外国人データ）。[7.2 参照]

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人6例に、ラロトレクチニブ100mg単回経口投与1時間後に[^{14}C]ラロトレクチニブ約7.58μgを単回静脈内投与したとき、ラロトレクチニブの分布容積は48Lであった（外国人データ）。

16.3.2 タンパク結合率

*In vitro*試験において、ラロトレクチニブのヒト血漿タンパク結合率は、約70%であった。

16.3.3 血液／血漿中濃度比

*In vitro*試験において、ラロトレクチニブの血液／血漿中濃度比は、約0.9であった。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、ラロトレクチニブの代謝は主にCYP3A4/5が関与することが示された。

健康成人6例に、[^{14}C]ラロトレクチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中に主に未変化体及びo-グルクロン酸抱合体（ヒドロキシピロリジン - 尿素部分の消失後に生成）が検出された（血漿中の総放射能AUCに対する割合は、それぞれ19及び26%）（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人6例に、[^{14}C]ラロトレクチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与312時間後までに投与した放射能の58及び39%がそれぞれ糞中及び尿中に排泄された（外国人データ）。また、投与48時間後までに投与した放射能の20%が未変化体として尿中に排泄された（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

本剤100mgを単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者(8例)に対する血液透析を必要とする末期腎疾患を有する患者(8例)のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.25及び1.40であった(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mgを空腹時に単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者(11例)に対する軽度(Child-Pugh分類A)の肝機能障害患者(8例)のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.14及び1.31であった。肝機能が正常な被験者(11例)に対する中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害患者(8例)のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.14及び1.98であった。肝機能が正常な被験者(11例)に対する重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者(8例)のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.52及び3.19であった(外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.6.3 小児

生後1ヵ月以上21歳以下の進行固形癌患者又は中枢神経系原発腫瘍患者15例に、本剤100mg/m^2(最大100mg)(液剤又はカプセル剤)を1日2回反復経口投与したときのラロトレクチニブのPKパラメータは以下のとおりであった。小児患者のCmax及びAUCは、本剤100mgを1日2回反復経口投与された成人患者と同程度であった(外国人データ)。

測定日	n	Cmax (μg/L)	tmax※1 (h)	AUC_{12h} (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)
第1サイクル 第1日目	15	867 (51.1)	1.00 (0.03-2.22)	2220 (76.4)	2.12 (35.9)※2
第4サイクル 第1日目	6	854 (43.9)	0.500 (0.480-1.98)	1470 (28.1)	2.30 (15.4)※3

幾何平均値(幾何CV%)、※1：中央値(範囲)、※2：n=10、※3：n=3

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人12例に、イトラコナゾール(強力なCYP3A阻害剤)200mgを1日1回7日間反復経口投与し、本剤100mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ2.81及び4.33であった(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール、ジルチアゼム

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、癌患者での本剤(100mgを1日2回投与)単独投与時に対するフルコナゾール(中程度のCYP3A阻害剤)(400mg投与後に200mgを1日1回投与)併用時のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.86及び2.72であった。また、癌患者での本剤(100mgを1日2回投与)単独投与時に対するジルチアゼム(中程度のCYP3A阻害剤)(60mgを1日3回投与)併用時のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.78及び2.55であった。[10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン(反復投与)

健康成人12例にリファンピシン(強力なCYP3A誘導剤)600mgを1日1回11日間反復経口投与し、本剤100mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.293及び0.192であった(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、癌患者での本剤(100mgを1日2回投与)単独投与時に対するエファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)(600mgを1日1回投与)併用時のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.40及び0.28であった。[10.2 参照]

16.7.5 ミダゾラム

健康成人16例に本剤100mgを1日2回10日間反復経口投与し、ミダゾラム(CYP3Aの基質)2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.68及び1.77であった(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.6 その他

*In vitro*試験において、ラロトレクチニブは、P-gp及びBCRPの基質であることが示された。

健康成人12例にリファンピシン(P-gp及びBCRP阻害剤)600mgを単回経口投与し、本剤100mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のラロトレクチニブのCmax及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.79及び1.68であった(外国人データ)。

注)本剤の承認用法及び用量は、成人にはラロトレクチニブとして1回100mgを1日2回経口投与、小児には1回100mg/m^2(体表面積)を1日2回経口投与(ただし、1回100mgを超えない)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相試験

12歳以上の*NTRK*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116例(うち日本人3例)に本剤100mgを1日2回経口投与した結果、有効性解析集団におけるRECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は65.2%(58/89※例)(80%信頼区間：57.9～71.9%)であった。

注)独立評価判定により15例(16.9%)が完全奏効と判定され、うち1例は外科的処置を受け病理学的完全奏効が確認された。

※：*NTRK*融合遺伝子が検出された検査機関のCLIA認証取得の有無が未確認であった2例(甲状腺癌及び膵癌)を含む

癌腫	奏効例数/評価可能例数	奏効率(%) (80%信頼区間)
非小細胞肺癌	7/9	77.8 (51.0、93.9)
甲状腺癌	13/19	68.4 (51.1、82.5)
肉腫	15/19	78.9 (62.2、90.5)
結腸直腸癌	3/8	37.5 (14.7、65.5)
唾液腺癌	14/16	87.5 (70.0、96.6)
胆道癌	0/2	0※1

癌腫	奏効例数 /評価可能例数	奏効率(%) (80%信頼区間)
中枢神経系原発腫瘍	1/7	14.3 (1.5、45.3)※2
固形癌	6/14	42.9 (24.3、63.1)

※1：登録患者数が少数であったため、信頼区間は表示していない
※2：RANO基準に基づく治験責任医師判定による奏効率

副作用発現頻度は、81.9%(95/116例)であった。主な副作用は、浮動性めまい32例(27.6%)、ALT増加31例(26.7%)、AST増加27例(23.3%)、疲労22例(19.0%)、体重増加14例(12.1%)、筋肉痛13例(11.2%)、便秘12例(10.3%)、悪心12例(10.3%)であった。[5.3 参照]

17.1.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験

21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において、73例に本剤100mg/m^{2}を1日2回経口投与(ただし、1回100mgを超えない)した。第Ⅱ相パートで有効性解析集団とした*NTRK*融合遺伝子陽性患者36例において、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は88.9%(32/36例)(95%信頼区間：73.9～96.9%)であった。

注)独立評価判定により8例(22.2%)が完全奏効と判定された。独立評価判定により部分奏効と判定された24例(66.7%)のうち4例及び安定と判定された3例(8.3%)のうち1例は外科的処置を受け病理学的完全奏効が確認された。

癌腫	奏効例数 /評価可能例数	奏効率(%) (95%信頼区間)
乳児線維肉腫	22/22	100.0 (84.6、100.0)
軟部肉腫	8/11	72.7 (39.0、94.0)
中枢神経系原発腫瘍	3/8	37.5 (8.5、75.5)※1
骨肉腫	1/1	100.0※2
先天性間葉芽腎腫	1/1	100.0※2
悪性黒色腫	0/1	0※2

※1：RANO基準に基づく治験責任医師判定による奏効率
※2：登録患者数が少数であったため、信頼区間は表示していない

副作用発現頻度は、66%(48/73例)であった。主な副作用は、ALT増加22例(30%)、AST増加17例(23%)、好中球減少16例(22%)、白血球減少10例(14%)、貧血9例(12%)、悪心8例(11%)、血中ALP増加7例(10%)、便秘7例(10%)であった。[5.3 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラロトレクチニブは、*NTRK*遺伝子がコードするトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)ファミリータンパク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。ラロトレクチニブは、TRK融合タンパク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。

18.2 抗腫瘍効果

ラロトレクチニブは、*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-3.29細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来KM12細胞株等に対して増殖抑制作用を示した。また、ラロトレクチニブは、*in vivo*において、KM12、CUTO-3.29細胞株等を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラロトレクチニブ硫酸塩(Larotrectinib Sulfate)

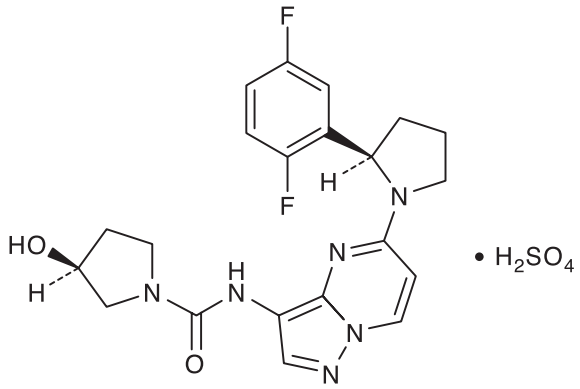
化学名：(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide monosulfate

分子式：$C_{21}H_{22}F_2N_6O_2 \cdot H_2SO_4$

分子量：526.51

性　状：本品は白色～黄色又は淡紅みの黄色の粉末である。

化学構造式：



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

〈ヴァイトラックビカプセル25mg〉
56カプセル[プラスチックボトル、バラ]
〈ヴァイトラックビカプセル100mg〉
28カプセル[プラスチックボトル、バラ]
**56カプセル[プラスチックボトル、バラ]
〈ヴァイトラックビ内用液20mg/mL〉
50mL[1瓶]

23. 主要文献

1) Smeyne RJ, et al.: Nature. 1994; 368: 246-249
2) Klein R, et al.: Cell. 1993; 75: 113-122
3) Klein R, et al.: Nature. 1994; 368: 249-251

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

*電子添文（案）は審査段階のものであり、最新の電子添文を参照すること。

20XX 年 X 月改訂（第 X 版、効能変更、用量変更）
20XX 年 X 月改訂（第 X 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法： 室温保存

有効期間： 36 箇月

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

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

オータイロ®カプセル 40mg
オータイロ®カプセル 160mg

Augtyro® capsules

	40mg	160mg
承認番号	30600AMX00256000	30700AMX00209000
販売開始	2024 年 11 月	－

1. 警告

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

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、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）

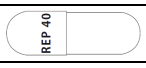
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オータイロカプセル 40mg	オータイロカプセル 160mg
有効成分	1 カプセル中 レポトレクチニブ 40mg	1 カプセル中 レポトレクチニブ 160mg
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	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、ステアリン酸マグネシウム 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	オータイロカプセル 160mg
含量	40mg	160mg
色	ボディ：白色 キャップ：白色	ボディ：青色 キャップ：青色
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形		
大きさ	0 号カプセル	0 号カプセル
質量	約 448mg	約 516mg
識別コード	REP 40	REP 160

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
○ *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈*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〉

5.1 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。

〈*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

5.3 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、*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。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 用法及び用量

〈*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。

〈*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、レポトレクチニブとして以下の用量を1日1回14日間経口投与する。その後、同用量を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。

- 成人には、1回160mg
- 4歳以上の小児には、体重に合わせて次の用量

体重	1回投与量
30kg以上	160mg
30kg未満	120mg

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	1回投与量	
通常投与量	160mg~~1日1回~~	~~160~~120mg~~1日2回~~
1段階減量	120mg~~1日1回~~	~~120~~80mg~~1日2回~~
2段階減量	80mg~~1日1回~~	投与中止 ~~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、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量~~臨床曝露量~~（160mg1日2回）の約2.4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

〈*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

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。

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 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（59.0%）、運動失調（27.0%）、認知障害（18.2%）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］

11.1.3 骨折（0.4%）

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）（53.4%）、錯感覚（知覚過敏、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）（35.0%）、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（26.4%）	悪心、下痢、嘔吐~~、口の感覚鈍~~	口の感覚鈍麻	
		~~麻~~、口の錯感覚		
全身	疲労	~~疲労~~	発熱、食欲亢進	
筋骨格系	筋力低下	筋肉痛~~、関節痛、四肢痛~~	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、同名性半盲	~~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（27.3%）、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	~~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[2]。また、in vivo 試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた[3]。［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。幼若ラットにおいて、母集団薬物動態解析に基づく小児の推定曝露量（Cmax）の約 2.24 倍の曝露量で中枢神経系に関連した死亡が認められ、母集団薬物動態解析に基づく小児の推定曝露量（AUC）の約 0.1 倍の曝露量で大腿骨長の減少が認められている[4,5]。~~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)]。~~

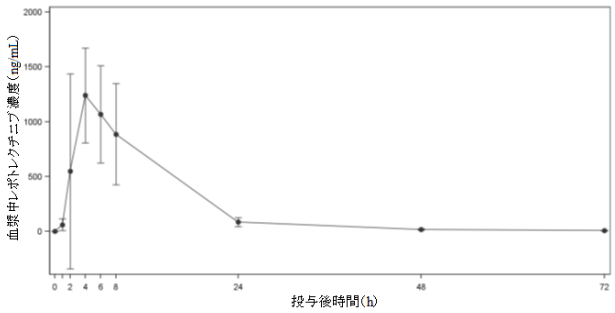
16. 薬物動態

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）

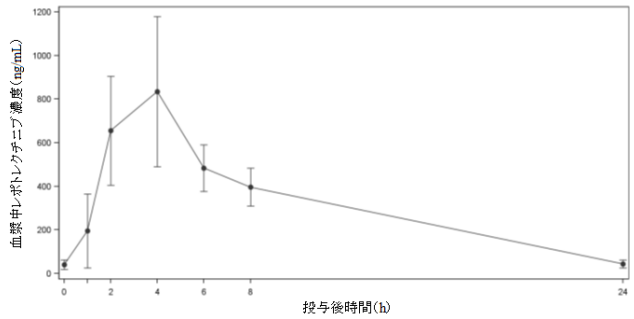
Tmaxは中央値（最小値、最大値）で示し、それ以外は幾何平均値（変動係数%）で示した。

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[7)]（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[7)]（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[8)]（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[9)]（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100μg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[8)]（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[10)]。

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[11)]。

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[12)]。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[13)]。

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[13)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

25歳以下の*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海外第I/II相試験において、本剤を年齢又は体重に応じて設定した用量で1日1回14日間経口投与した後、同用量を1日2回経口投与[注1)]した[14)]ときのレポトレクチニブのPKパラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ

年齢区分	体重区分	投与量[注1),注2)]	測定日（日）	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax[注3)] (h)	AUC$_{0-24}$ (ng·h/mL)
6ヵ月以上1歳未満[注1)]	―	0.118mL/kg	1	1	1,060	2.00	6,637
			15	1	1,110	2.00	5,857
1歳以上2歳未満[注1)]		0.119mL/kg	1	1	1,290	3.95	―
			15	1	1,000	2.05	―
2歳以上4歳未満[注1)]		0.121mL/kg	1	3	912 (50.5)	2.03 (2.00、2.10)	―
			15	3	812 (37.4)	1.07 (1.00、4.00)	5,346 (9.54)
4歳以上12歳未満	20kg以上30kg未満	3.0mL	1	1	1,330	1.02	9,657
			15	1	855	0.95	6,937
	30kg以上40kg未満	120mg	1	3	919 (11.6)	4.08 (2.02、4.08)	8,204、8,346
			15	3	750 (106)	4.03 (2.00、4.13)	6,313 (52.2)
	40kg以上50kg未満	4.4mL	1	1	1,630	4.03	―
			15	1	491	1.98	4,508
12歳以上	40kg以上50kg未満	140mg	15	1	659	3.97	4,731
	50kg以上	160mg又は5.0mL[注4)]	1	11	877 (57.2)	2.03 (1.00、5.52)	8,449 (72.8)
			15	11	884 (35.9)	3.78 (1.00、6.00)	7,111 (32.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）（1又は2例の場合は個別値）、
―：算出せず
注1）本剤の承認された用量は「成人には、1回160mg」であり、「4歳以上の小児には、1回160mg（体重30kg以上）又は120mg（30kg未満）」である。
注2）カプセル剤又は懸濁剤（レポトレクチニブ32mg/mLを含む、本邦未承認）が用いられた。単位について、カプセル剤はmg、懸濁剤はmL/kg又はmL
注3）中央値（最小値、最大値）
注4）1例は懸濁剤が投与された。

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1)-※]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[15]（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[15]（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[16]（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）[17]。

~~注）~~※ 本剤の承認された用法及び用量（成人）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

〈*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〉

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[18]。

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。

また、同試験の第II相パートにおいて*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者135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[19]。

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）トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴のない患者で 60.0%［42.1、76.1］（21/35 例）、（2）1 又は 2 レジメンの TRK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者（日本人患者 1 例を含む）で 52.3%［36.7、67.5］（23/44 例）であった（2023 年 10 月 15 日データカットオフ）。

NTRK 融合遺伝子陽性患者の奏効率（がん種別）

がん種	TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴なし（35 例）	
	奏効例数/評価可能例数	奏効率（%）［95%CI］
非小細胞肺癌	13/21	61.9［38.4、81.9］
唾液腺癌	3/3	100［29.2、100.0］
甲状腺癌	3/3	100［29.2、100.0］
軟部肉腫	2/3	66.7［9.4、99.2］
乳癌	0/2	0［0.0、84.2］
結腸・直腸癌	0/1	0［0.0、97.5］
食道癌	0/1	0［0.0、97.5］
頭頸部癌	0/1	0［0.0、97.5］

がん種	TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴あり（44 例）	
	奏効例数/評価可能例数	奏効率（%）［95%CI］
非小細胞肺癌	6/13	46.2［19.2、74.9］
唾液腺癌	6/7	85.7［42.1、99.6］
軟部肉腫	3/8	37.5［8.5、75.5］
甲状腺癌	2/4	50.0［6.8、93.2］
神経内分泌腫瘍	2/2	100［15.8、100.0］
胆管癌	1/2	50.0［1.3、98.7］
結腸・直腸癌	1/2	50.0［1.3、98.7］
膠芽腫	1/2	50.0［1.3、98.7］
膵癌	0/2	0［0.0、84.2］
乳癌	1/1	100［2.5、100.0］
原発不明癌	0/1	0［0.0、97.5］

副作用発現頻度は、97.0%（131/135 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 59.3%（80/135 例）、味覚不全 54.8%（74/135 例）、貧血 31.9%（43/135 例）、錯感覚 30.4%（41/135 例）、便秘 28.9%（39/135 例）、運動失調 23.0%（31/135 例）、疲労 20.7%（28/135 例）であった。［5.5 参照］

〈*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

17.1.2 海外第 I/II 相試験（CARE 試験）

25 歳以下の *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海外第 I/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 19 例に本剤を年齢又は体重に応じて設定した用量で 1 日 1 回 14 日間経口投与した後、同用量を 1 日 2 回経口投与[注 1)]した[14)]。*NTRK* 有効性評価可能集団[注 2)]において、主要評価項目である RECIST ver.1.1 又は RANO 規準[注 3)]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）TRK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴のない患者で 50.0%［1.3、98.7］（1/2 例）、（2）TRK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者で 25.0%［0.6、80.6］（1/4 例）であった（2023 年 10 月 15 日データカットオフ）。

TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴なし

年齢	がん種	1 回投与量[注 1)]	最良総合効果[注 3)]
13	紡錘細胞肉腫	140mg	CR
15	退形成性上衣腫	160mg	PD

TRK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴あり

年齢	がん種	1 回投与量[注 1)]	最良総合効果[注 3)]
1	先天性間葉芽腎腫	51.2mg[注 4)]	PD
3	乳児線維肉腫	76.8mg[注 4)]	PD
7	膠芽腫	120mg	PR
7	乳児型大脳半球脳腫	140.8mg[注 4)]	PD

注 1）本剤の承認された用量は「4 歳以上の小児には、1 回 160mg（体重 30kg 以上）又は 120mg（30kg 未満）」である。

注 2）2022 年 12 月 19 日データカットオフ時点でベースライン後の最初の画像評価から 6 ヵ月以上経過観察可能であった *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者

注 3）紡錘細胞肉腫、先天性間葉芽腎腫及び乳児線維肉腫は RECIST ver.1.1、退形成性上衣腫、膠芽腫及び乳児型大脳半球脳腫は RANO 規準に基づき判定した。

注 4）経口懸濁液（本邦未承認）が投与された。

副作用発現頻度は、89.5%（17/19 例）であった。主な副作用は、疲労 31.6%（6/19 例）、貧血、味覚不全及び白血球数減少各 26.3%（5/19 例）、体重増加及び錯感覚各 21.1%（4/19 例）であった。［5.5 参照］

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、TRK 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、LMNA-TRKA、TEL-TRKB 及び TEL-TRKC 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[20)]。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、及び *TPM3-NTRK1* 融合遺伝子を有するヒト結腸・直腸癌由来 KM12 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

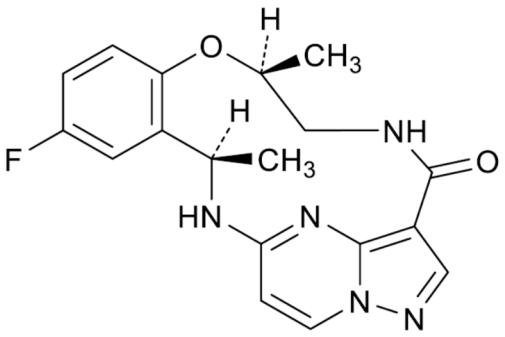
一般名：レポトレクチニブ（Repotrectinib）

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

〈オータイロカプセル 40mg〉
30 カプセル［10 カプセル（PTP）×3］
〈オータイロカプセル 160mg〉
10 カプセル［10 カプセル（PTP）×1］

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：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）
3）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）
4）社内資料：幼若ラット反復投与毒性用量設定試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.6.6.6.4.1）
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：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）
8）社内資料：TPX-0005-09 試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.1.2.1.1）
9）社内資料：TPX-0005-11 試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.1.2.2.2）
10）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）
11）社内資料：血球移行性（2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.6.4.4.3）
12）社内資料：代謝（2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.6.4.5）
13）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）
14）社内資料：海外第 I/II 相試験（CARE 試験）（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.3.3.2、CTD 2.7.6.5.2）
15）社内資料：TPX-0005-10 試験（2024 年 9 月 24 日承認、CTD 2.7.2.2.3）
16）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）
17）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）
18）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）
19）社内資料：国際共同第 I/II 相試験（TRIDENT-1 試験）第 II 相パート（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.3.3.1、CTD 2.7.6.5.1）
20）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）
21）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

1 効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）、及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）

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

下線部追加

1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌における本剤の効能又は効果（案）は、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（TPX-0005-01 試験、TRIDENT-1 試験）のうち、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者を対象とした第 2 相パートの各コホート（EXP-5 及び EXP-6）より得られた結果に基づき設定した。また、ROS1、NTRK1～3 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行又は転移性固形癌、原発性 CNS 腫瘍又は ALCL の小児及び若年成人（0～25 歳）患者を対象とした海外第 1/2 相試験（TPX-0005-07 試験、CARE 試験）のうち、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者より得られた予備的な有効性の結果も設定根拠とした。

TRIDENT-1 試験第 2 相パートの EXP-5（TRK-TKI 未治療、化学療法歴の有無を問わない）の有効性解析対象集団 35 例では、主要評価項目である ORR（BICR 評価）は 60.0%（95% CI：42.1、76.1）であった。EXP-6（TRK-TKI 既治療：1 種類又は 2 種類の TRK-TKI による前治療歴あり、化学療法歴の有無を問わない）の有効性解析対象集団 44 例の ORR（BICR 評価）は 52.3%（95% CI：36.7、67.5）であった。EXP-5 及び EXP-6 における DOR の中央値は、それぞれ未達（範囲：3.7+～34.3+ヵ月）及び 9.95 ヵ月（95% CI：7.4、13.0）であり、PFS の中央値は、それぞれ 30.26 ヵ月（95% CI：5.8、NE）及び 7.36 ヵ月（95% CI：3.9、9.7）であった。その他の評価項目でも、TRK-TKI による前治療歴の有無を問わず、レポトレクチニブの有効性が示された。また、癌腫にかかわらず奏効が認められた（M2.7.3、3.1.1.2 項及び 3.1.2.2 項）。日本人被験者でも一定の有効性が確認された（M2.7.3、3.1.4.2 項）。

CARE 試験の NTRK 有効性評価可能集団（主要な有効性の解析対象）では、TRK-TKI 未治療の 2 例の BOR（BICR 評価）は、CR が 1 例（DOR：7.6+ヵ月）、PD が 1 例であった。また、TRK-TKI 既治療の 4 例の BOR（BICR 評価）は、PR が 1 例（DOR：9.2 ヵ月）、PD が 3 例であった。全体として、TRK-TKI による治療歴の有無を問わず奏効が認められ、小児においても成人で認められた有効性と同様のベネフィットが期待されると考えられた（M2.7.3、3.2.3 項）。

1.2 効能又は効果に関連する注意（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＞

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。

＜*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌＞

5.3 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、*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。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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。［17.1.1、17.1.2 参照］

下線部追加

1.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

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

5.4 について、本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績が得られていないため設定した。

5.5 について、本剤の臨床試験における対象患者の情報、及び得られた臨床成績に基づいて適応患者を適切に選択できるようにするため設定した。

2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

＜*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。
＜*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌＞
通常、レポトレクチニブとして以下の用量を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、同用量を 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。

- 成人には、1 回 160mg
- 4 歳以上の小児には、体重に合わせて次の用量

体重	1 回投与量
30kg 以上	160mg
30kg 未満	120mg

下線部追加

2.1.1 用法及び用量（案）の設定根拠

2.1.1.1 成人における用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の成人患者における推奨用法及び用量（案）は、レポトレクチニブの有効性及び安全性を検討した TRIDENT-1 試験、PPK 並びに E-R 解析の結果より設定した。

レポトレクチニブの RP2D［最初の 14 日間は 160 mg QD を投与し、その後は特定の基準（Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、管理不能の Grade 2 以上の浮動性めまい、運動失調若しくは錯感覚、又は Grade 3 以上の臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない）を全て満たしていれば、160 mg BID に増量可能］を投与した TRIDENT-1 試験の第 2 相パートでは、TRK-TKI 未治療及び TRK-TKI 既治療の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌に対して高い ORR 及び持続的な抗腫瘍効果が示された（M2.7.3、3.1.1.2 項及び 3.1.2.2 項）。また、レポトレクチニブを投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、レポトレクチニブは忍容可能な安全性プロファイルを示した（M2.7.4、2 項）。安全性プロファイルについて、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と NTRK 融合遺伝子陽性固形癌患者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

日本人被験者では、得られたデータに限りがあるものの一定の有効性が示され（M2.7.3、3.1.4.2 項）、安全性も全体集団と大きな違いはなかった（M2.7.4、5.2 項）。

PK シミュレーションでは、レポトレクチニブ 160 mg を QD 投与したときの定常状態の AUC が、CYP3A4 の自己誘導により初回投与時の約 1/2 に減少することが示された［ROS1 CTD、M2.7.2、3.8 項（eCTD 受付番号：351004001）］。CYP3A4 の自己誘導による曝露量の低下を補い、治療期間を通してレポトレクチニブの効果的な曝露量を維持するため、160 mg の QD 投与 14 日後に BID 投与に増量する用法・用量が推奨される。また、E-R 解析の結果から、曝露量の増加に伴い PFS が延長

する傾向が認められた。PFS の累積確率は高用量ほど高く、160 mg QD/BID では 160 mg QD より高かった。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の用量－有効性の関係は、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC と同様であった（M2.7.2、1.4 項）。

以上より、NTRK 融合遺伝子陽性固形癌を有する成人患者に対するレポトレクチニブの用法・用量（案）として、レポトレクチニブ 160 mg QD で 14 日間投与後、160 mg BID で投与（患者の状態により適宜減量）することが推奨される。

2.1.1.2 4 歳以上の小児における用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の 4 歳以上の小児患者における推奨用法及び用量（案）は、レポトレクチニブの有効性及び安全性を検討した CARE 試験及び PPK 解析の結果より設定した。CARE 試験の第 1 相パートでは、12 歳未満の被験者を組み入れ、この年齢群での RP2D を決定した後、25 歳以下の全ての被験者を第 2 相パートに組み入れた。

第 1 相パートでは DLT 基準に該当した被験者は認められず、MTD に達しなかった。第 1 相パートで得られた予備的な安全性所見、臨床的ベネフィット及び PK 曝露量に基づき、小児被験者におけるレポトレクチニブの RP2D は以下の通り決定された。

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

CARE 試験に組み入れられた小児被験者では、TRIDENT-1 試験の成人被験者と同様の臨床的ベネフィットが認められた（M2.7.3、3.2.3 項）。また、レポトレクチニブを投与した被験者で報告された有害事象はおおむね管理可能であり、レポトレクチニブは忍容可能な安全性プロファイルを示した（M2.7.4、2 項）。NTRK 融合遺伝子陽性固形癌被験者（19 例）の安全性プロファイルは、他の遺伝子変異を有する被験者（19 例）の安全性プロファイルと同様であった。レポトレクチニブを投与された NTRK 融合遺伝子陽性固形癌の小児被験者数は限られていたものの、安全性プロファイルは TRIDENT-1 試験でレポトレクチニブを投与された成人被験者とおおむね同様であった（M2.7.4、2.1 項）。

CARE 試験で 160 mg AED QD を投与したときの小児被験者におけるレポトレクチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は、TRIDENT-1 試験の第 1 相パートにて成人固形癌患者に 160 mg QD を投与したとき、並びに Lead-in コホートにて日本人及び中国人に 160 mg QD/BID を投与したときと同程度であった（M2.7.2、3.1.1 項）。

PPK モデルを用いたシミュレーションから、4 歳以上の小児に 160 mg QD/BID 投与（30 kg 以上）又は 120 mg QD/BID 投与（30 kg 未満）した場合、成人と小児の曝露量（単回投与時及び反復投与時における C_{max} 及び AUC_{0-24}）が同程度であることが示された（M2.7.2、3.2.2 項）。

以上より、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を有する 4 歳以上の小児患者に対するレポトレクチニブの用法・用量（案）として、体重 30 kg 以上の場合には 160 mg、体重 30 kg 未満の場合には 120 mg を 14 日間 QD 投与後、BID で投与（患者の状態により適宜減量）することが推奨される。

2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

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

7.2 投与開始後 14 日間において忍容性が認められない場合には、1 日 2 回投与に増量しないこと。

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

減量する場合の投与量

減量レベル	1 回投与量	
通常投与量	160mg~~1 日 1 回~~	~~160~~120mg~~1 日 2 回~~
1 段階減量	120mg~~1 日 1 回~~	~~120~~80mg~~1 日 2 回~~
2 段階減量	80mg~~1 日 1 回~~	投与中止 ~~80mg 1 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。

下線部追加

2.2.1　　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

2.1.1.2 項に記載したとおり、4 歳以上の小児の用法・用量は、体重 30 kg 以上の小児では成人と同じ 1 回投与量 160 mg を、体重 30 kg 未満の小児では 1 回投与量 120 mg を開始用量として設定した。このため、体重 30 kg 未満の小児に対して新たに追加した 1 回投与量 120 mg で治療を開始した場合の減量基準を、「用法及び用量に関連する注意」の 7.3 に追記した。

その他の記載については、TRIDENT-1 試験及び CARE 試験の設定を踏まえ、現行の用法及び用量に関連する注意のとおりとした。

1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

現行の電子化された添付文書（2025 年 9 月改訂）からの追加・変更箇所に下線実線を、また削除箇所に取り消し線を付し、設定の根拠を記載した。

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］	変更無し。
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	変更無し。
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］	8.1 変更無し。 8.2 記載を整備した。
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、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。	変更無し。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>変更無し。</td></tr>
<tr><td>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、母集団薬物動態解析に基づく推定曝露量~~臨床曝露量~~（160mg1 日 2 回）の約 2.4 倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められている。［9.4 参照］</td><td>NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者を含む母集団薬物動態解析による推定曝露量に基づき改訂した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>変更無し。</td></tr>
<tr><td>9.7　小児等
〈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。</td><td>記載を整備した。</td></tr>
<tr><td>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）
<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、ベラパミル、クラリスロマイシン等
［16.7.1 参照］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>変更無し。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

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（59.0%）、運動失調（27.0%）、認知障害（18.2%）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］

11.1.3　骨折（0.4%）

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）（53.4%）、	頭痛		

臨床試験成績及び本剤の企業中核データシートに基づき更新した。

なお、副作用の発現頻度は、国際共同第 I/II 相試験（TRIDENT-1 試験）第 II 相パート及び海外第 I/II 相試験（CARE 試験）における結果を併合し、算出した。

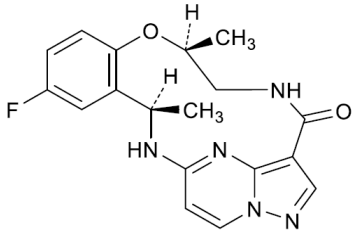
臨床試験成績に基づき骨折に関する注意喚起を設定した。

使用上の注意（案）					設定根拠
	錯感覚（知覚過敏、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）（35.0%）、末梢性ニューロパチー（神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー）				
消化器	便秘（26.4%）	悪心、下痢、嘔吐~~、口の感覚鈍麻~~、口の錯感覚	口の感覚鈍麻		
全身	疲労	~~疲労~~	発熱、食欲亢進		
筋骨格系	筋力低下	筋肉痛~~、関節痛、四肢痛~~	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	~~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、	

使用上の注意（案）					設定根拠
			疲労、夜盲、同名性半盲	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（27.3%）、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	~~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。					変更無し。
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。また、in vivo 試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた。［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。幼若ラットにおいて、母集団薬物動態解析に基づく小児の推定曝露量（Cmax）の約 2.24 倍の曝露量で中枢神経系に関連した死亡が認められ、母集団薬物動態解析に基づく小児の推定曝露量（AUC）の約 0.1 倍の曝露量で大腿骨長の減少が認められている。~~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。~~					15.2.1 変更無し。 15.2.2 *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌小児患者を含む母集団薬物動態解析による推定曝露量に基づき改訂した。

1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(3R,6S)-4⁵-Fluoro-3,6-dimethyl-5-oxa-2,8-diaza-1(5,3)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidina-4(1,2)-benzenacyclononaphan-9-one</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>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体：劇薬
製剤：劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：レポトレクチニブ
製剤：オータイロカプセル 40mg（1 カプセル中レポトレクチニブとして 40mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>経口</th></tr>
<tr><td>ラット　雌雄
サル　雌雄</td><td>＞1000
＞1000</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間、投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>28 日間、経口</td><td>雄：30, 100/50[a], 300[b]
雌：6, 20, 60[b]</td><td>雄：30
雌：20</td><td>30 mg/kg 以上（雄）及び 6 mg/kg 以上（雌）：皮膚の痂皮、擦過傷、びらん及び潰瘍、赤血球量、網状赤血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、血小板数及びアルブミン[*1] の減少、好中球数[*1]、単球数[*1]、フィブリノゲン[*1] 及びグロブリン[*1] の増加、APTT の短縮[*1]、骨髄細胞減少、骨髄の顆粒球過形成[*1]
[*1] 雌は 20 mg/kg 以上
30 mg/kg（雄）及び 20 mg/kg（雌）：体重増加量及び摂餌量の増加</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

				100/50 mg/kg 以上（雄）及び 60 mg/kg（雌）：体重及び摂餌量の減少、腹臥位、鼻周囲の付着物、削痩、立毛、呼吸増加、呼吸困難、振戦、死亡・瀕死 300 mg/kg（雄）：開脚、陰茎の伸長、円背位、活動性低下、傾斜姿勢、皮膚弾力性の喪失、皮温低下、粗毛、運動失調
ラット	91 日間、経口	雄：5, 15, 50/40[c] 雌：5, 15, 40/30[c]	15	5 mg/kg 以上：皮膚の痂皮、びらん及び潰瘍、粗毛、赤血球量、リンパ球数[*3]、好酸球数及び好塩基球数の減少、脾臓、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少、血小板数、トリグリセリド[*2]、コレステロール[*2]、ナトリウム[*3]、塩素[*3]の増加、胸骨及び大腿骨骨髄の巨核球増加、単球数、好中球数、フィブリノゲン及びグロブリンの増加、アルブミンの減少 [*2] 雌は 15 mg/kg 以上 [*3] 雄は 15 mg/kg 以上 50/40 mg/kg（雄）及び 40/30 mg/kg（雌）：体重及び摂餌量の減少、削痩、易刺激性、脱力、皮膚擦過傷、蒼白、呼吸数及び努力性呼吸の増加、腹臥位、振戦、運動失調、死亡・瀕死 APTT の短縮（雄）
サル	28 日間、経口	10, 30, 100	30	10 mg/kg 以上：血小板数増加 赤血球量減少[*4]、水様便[*4] [*4] 雄は 30 mg/kg 以上 30 mg/kg 以上：網状赤血球数の減少[*5]、好中球数[*5]及び単球数の増加[*5] [*5] 雄は 100 mg/kg 100 mg/kg：グロブリンの増加、胸腺の重量減少及び皮質リンパ球の減少 活動性低下、皮温低下、背臥位、体重減少、クレアチニン、リン、総タンパク、アルブミンの増加、ナトリウム、塩素の減少、胸腺の小型化、体脂肪の減少、腸管関連リンパ組織、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節及び白脾髄のリンパ球減少、肝細胞グリコーゲンの減少、膵腺房の萎縮、甲状腺コロイド増加、胸骨及び大腿骨骨髄の顆粒球過形成、瀕死（雄） フィブリノゲンの増加、アルブミンの

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

（変更）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></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
NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</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〉
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。
〈*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
通常、レポトレクチニブとして以下の用量を 1 日 1 回 14 日間経口投与する。その後、同用量を 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。
• 成人には、1 回 160mg
• 4 歳以上の小児には、体重に合わせて次の用量
<table>
<tr><th>体重</th><th>1 回投与量</th></tr>
<tr><td>30kg 以上</td><td>160mg</td></tr>
<tr><td>30kg 未満</td><td>120mg</td></tr>
</table>
</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：レポトレクチニブ
製剤：オータイロカプセル 40mg（1 カプセル中レポトレクチニブとして 40mg 含有）、オータイロカプセル 160mg（1 カプセル中レポトレクチニブとして 160mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>（略）

国際共同第 I/II 相試験（TRIDENT-1 試験）
副作用発現頻度は、97.0%（131/135 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 59.3%（80/135 例）、味覚不全 54.8%（74/135 例）、貧血 31.9%（43/135 例）、錯感覚 30.4%（41/135 例）、便秘 28.9%（39/135 例）、運動失調 23.0%（31/135 例）、疲労 20.7%（28/135 例）であった。

海外第 I/II 相試験（CARE 試験）
副作用発現頻度は、89.5%（17/19 例）であった。主な副作用は、疲労 31.6%（6/19 例）、貧血、味覚不全及び白血球数減少各 26.3%（5/19 例）、体重増加及び錯感覚各 21.1%（4/19 例）であった。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

（下線：追加）

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

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

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

（該当なし）

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.1.2-1	[TPX-0005-08] Phase 1 Bioavailability Study of Repotrectinib Oral Suspension Relative to Repotrectinib Capsules in Healthy Adult Male Subjects	BMS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

（該当なし）

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

（該当なし）

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

（該当なし）

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

（該当なし）

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
（該当なし）

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
（該当なし）

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
（該当なし）

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
（該当なし）

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.5-1	PMR PPK Report NTRK 2024 - Addendum 01	BMS	-	国内/海外	社内資料	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
（該当なし）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
（該当なし）

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
（該当なし）

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	Phase 1/2, Open-label, Multi-center, First in Human Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of TPX-0005 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Rearrangements (TRIDENT-1) [CSR Addendum 02 (15 Oct 2023 cutoff)]	BMS	2019年8月20日～2023年10月15日 (Data cutoff)	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	A Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects with Advanced or Metastatic Malignancies Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Alterations (CARE) [Ad-Hoc Report 2023 (19 Dec 2022 cutoff)]	BMS	2019年11月4日～2022年12月19日 (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-3	A Phase 1/2, Open-label, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects with Advanced or Metastatic Malignancies Harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 Alterations (CARE) [Ad-Hoc Report 2024 (15 Oct 2023 cutoff)]	BMS	2019年11月4日～2023年10月15日 (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.5.3-1	Pooled Efficacy	BMS	-	国内/海外	社内資料	-	有
5.3.5.3-2	Pooled Safety	BMS	-	国内/海外	社内資料	-	有

5.3.5.4 その他の試験報告書
（該当なし）

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
（該当なし）

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.1	主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.5 臨床検査値の変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.5	臨床検査値の変動図	-	-	-	-	-	-

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:731-47.	-	-	-	-	-	-
	Albert CM, Davis JL, Federman N, et al. TRK Fusion Cancers in Children: A Clinical Review and Recommendations for Screening. J Clin Oncol. 2019;37:513-24.	-	-	-	-	-	-
	Russell JP, Powell DJ, Cunnane M, et al. The TRK-T1 fusion protein induces neoplastic transformation of thyroid epithelium. Oncogene. 2000;19:5729-35.	-	-	-	-	-	-
	Li Z, Tognon CE, Godinho FJ, et al. ETV6-NTRK3 fusion oncogene initiates breast cancer from committed mammary progenitors via activation of AP1 complex. Cancer Cell. 2007;12:542-58.	-	-	-	-	-	-
	Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. Clin Cancer Res. 2018;24:5807-14.	-	-	-	-	-	-

Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol. 2020;33:38-46.	-	-	-	-	-	-
Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precis Oncol. 2021;5:69.	-	-	-	-	-	-
Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol. 2010;34(5):599-608.	-	-	-	-	-	-
Greco A, Miranda C, Pierotti MA. Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. Mol Cell Endocrinol. 2010;321(1):44-9.	-	-	-	-	-	-
Zheng Z, Liebers M, Zhelyazkova B, et al. Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing. Nat Med. 2014;20(12):1479-84.	-	-	-	-	-	-
Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. Nat Med. 2013;19(11):1469-72.	-	-	-	-	-	-
Farago AF, Le LP, Zheng Z, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10(12):1670-4.	-	-	-	-	-	-
Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun. 2014;5:4846.	-	-	-	-	-	-
Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. Oncologist. 2014;19(3):235-42.	-	-	-	-	-	-

Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. Nature. 1986;319(6056):743-8.	-	-	-	-	-	-
Knezevich SR, Garnett MJ, Pysher TJ, et al. ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. Cancer Res. 1998;58(22):5046-8.	-	-	-	-	-	-
Argani P, Fritsch M, Kadkol SS, et al. Detection of the ETV6-NTRK3 chimeric RNA of infantile fibrosarcoma/cellular congenital mesoblastic nephroma in paraffin-embedded tissue: application to challenging pediatric renal stromal tumors. Mod Pathol. 2000;13(1):29-36.	-	-	-	-	-	-
Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell. 2002;2(5):367-76.	-	-	-	-	-	-
Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. JCO Precis Oncol. 2023;7.	-	-	-	-	-	-
Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Ann Oncol. 2020;31:861-72.	-	-	-	-	-	-
Harada G, Choudhury NJ, Schram AM, et al. Mechanisms of acquired resistance to TRK inhibitors. J Clin Oncol. 2022; 40(16 Suppl):3104.	-	-	-	-	-	-
Xu C, Si L, Wang W, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. Thorac Cancer. 2022;13(21):3084-97.	-	-	-	-	-	-

	Harada G, Santini FC, Wilhelm C, et al. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. Lung Cancer. 2021;161:108-13.	-	-	-	-	-	-
	Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. Cancer Discov. 2018;8:1227-36.	-	-	-	-	-	-
	Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):261-70.	-	-	-	-	-	-