2023年11月改訂（第9版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号　874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

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

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中 ロズリートレクカプセル100mg：エヌトレクチニブ100mg含有 ロズリートレクカプセル200mg：エヌトレクチニブ200mg含有
一般名	和名：エヌトレクチニブ(JAN) 洋名：Entrectinib(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年9月4日 販売開始年月日：2019年9月4日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706　FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本ＩＦは2023年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「ＸⅡ．参考資料」、「ＸⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
６．RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名 5
２．一般名 5
３．構造式又は示性式 5
４．分子式及び分子量 5
５．化学名（命名法）又は本質 5
６．慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質 6
２．有効成分の各種条件下における安定性 6
３．有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形 8
２．製剤の組成 8
３．添付溶解液の組成及び容量 8
４．力価 9
５．混入する可能性のある夾雑物 9
６．製剤の各種条件下における安定性 9
７．調製法及び溶解後の安定性 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
９．溶出性 9
10．容器・包装 9
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果 11
２．効能又は効果に関連する注意 11
３．用法及び用量 12
４．用法及び用量に関連する注意 13
５．臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
２．薬理作用 24

Ⅶ．薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移 31
２．薬物速度論的パラメータ 34
３．母集団（ポピュレーション）解析 .. 34
４．吸収 35
５．分布 35
６．代謝 38
７．排泄 39
８．トランスポーターに関する情報 39
９．透析等による除去率 40
10．特定の背景を有する患者 40
11．その他 40

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由 41
２．禁忌内容とその理由 41
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 41
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 41
５．重要な基本的注意とその理由 41
６．特定の背景を有する患者に関する注意 41
７．相互作用 43

８．副作用..... 44
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 52
10．過量投与..... 52
11．適用上の注意..... 52
12．その他の注意..... 52

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験..... 53
２．毒性試験..... 53

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分..... 57
２．有効期間..... 57
３．包装状態での貯法..... 57
４．取扱い上の注意..... 57
５．患者向け資材..... 57
６．同一成分・同効薬..... 57
７．国際誕生年月日..... 57
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ... 57
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 57
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 58
11．再審査期間..... 58
12．投薬期間制限に関する情報..... 58
13．各種コード..... 58
14．保険給付上の注意..... 58

Ⅺ 文献
１．引用文献..... 59
２．その他の参考文献..... 60

Ⅻ．参考資料
１．主な外国での発売状況 61
２．海外における臨床支援情報 63

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... 66
２．その他の関連資料 66

略語表

略語	英名	略語内容
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 hours	0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration–time curve from time zero to extrapolated infinity	0から無限時間までを外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点まで血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	生物学的利用率
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無影響量
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ
ORR	overall response rate	全奏効率
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PD	progressive disease	病勢進行
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QD	quaque die（ラテン語） once daily（英語）	1日1回
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS癌原遺伝子1，受容体チロシンキナーゼ
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖阻害率
TRK	Tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ロズリートレク（一般名：エヌトレクチニブ）は、イタリア Nerviano Medical Sciences 社により創製され、米国 Ignyta 社により開発された分子標的薬である。有効成分であるエヌトレクチニブは、*NTRK1/2/3* 遺伝子によってコードされるトロポミオシン受容体キナーゼファミリー（TRKA/B/C）、*ROS1* 遺伝子によってコードされる ROS1 及び *ALK* 遺伝子によってコードされる ALK を選択的に阻害する活性を有する。ロズリートレクの海外での臨床開発は、Nerviano 社により開始され、その後、Ignyta 社により引き継がれた。さらに 2018 年 2 月に Ignyta 社が Roche グループの傘下に入ったことを受け、以降は F.Hoffmann-La Roche 社、Genentech 社及び中外製薬株式会社が開発を行っている。

2012 年 10 月より *NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性*1 の進行性又は転移性固形癌患者を対象に第Ⅰ相臨床試験（ALKA-372-001 試験：ALKA 試験）がイタリアで、2014 年 7 月より第Ⅰ相臨床試験（RXDX-101-01：STARTRK-1 試験）が米国、スペイン及び韓国で実施された。

2015 年 11 月より *NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌患者を対象に、国際共同第Ⅱ相臨床試験（RXDX-101-02：STARTRK-2 試験）が日本を含む 15 ヵ国以上で実施されている。

また、2016 年 5 月より *NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性*1 患者を含む小児の再発又は難治性固形癌患者を対象とした第 I/Ib 相臨床試験（RXDX-101-03：STARTRK-Next Generation［NG］試験）が米国で開始された。

国内での臨床開発は、Ignyta 社が開始し、2018 年 7 月に中外製薬株式会社が日本における開発・販売実施権を取得し、その後開発を行っている。ロズリートレクは *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の効能又は効果に対して、先駆け審査指定制度の対象品目（2018 年 3 月選定）となり、2018 年 12 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。承認申請は、成人を対象とした 3 試験（ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験）の臨床成績と安全性の統合解析及び小児を対象とした STARTRK-NG 試験の臨床成績に基づき行われた。STARTRK-2 試験（データカットオフ日：2018 年 5 月 31 日）の結果、主要評価項目である奏効率（独立中央判定委員会［BICR］評価）において有効性が、更に安全性の統合解析により本剤の安全性（忍容性）が評価された。また、STARTRK-NG 試験では小児での有効性と安全性（忍容性）について評価された。これらの臨床成績に基づき、2019 年 6 月、「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」の効能又は効果にて承認された。加えて、*ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌の効能又は効果に係る承認申請を、有効性は STARTRK-2 試験の臨床成績、安全性は統合解析に基づき行い、2020 年 2 月、「*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」の効能又は効果にて承認された。

なお、海外では、「*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌」に対し、米国食品医薬品局（FDA）より画期的治療薬指定（Breakthrough Therapy Designation）（2017 年 5 月指定）、欧州医薬品庁（EMA）より優先医薬品スキーム（PRIME）（2017 年 10 月指定）を受けている。米国では、2019 年 8 月に「前治療施行後に増悪した又は十分な代替治療のない *NTRK* 融合遺伝子陽性の切除不能又は転移性の固形癌*2」、「*ROS1* 陽性の転移性非小細胞肺癌*2」に対して承認を取得した。

＊1 遺伝子変異陽性：遺伝子の再構成、融合、点変異、欠失、挿入等を含む。
＊2 正式な適応については米国の添付文書を確認すること。

２．製品の治療学的特性

（１）ロズリートレク（一般名：エヌトレクチニブ）は、*NTRK1/2/3* 遺伝子によってコードされるトロポミオシン受容体キナーゼファミリー（TRKA/B/C）、*ROS1* 遺伝子によってコードされる ROS1 に対し、選択的なチロシンキナーゼ阻害活性を有する分子標的薬である。
（「Ⅵ－２（２）薬効を裏付ける試験成績」参照）

（２）小児から成人までの *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者及び成人の *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に適応を有する、1 日 1 回経口投与の硬カプセル剤である。
（「Ｖ－３．用法及び用量」参照）

なお、治験において 4 歳未満の小児患者に対しての本剤の投与経験は限られていることから「Ｖ-２．効能又は効果に関連する注意」や「Ⅶ-10．特定の背景を有する患者 ＜小児における薬物動態＞」の記載を参照すること。

（３）*NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌患者（207 例）を対象とした多施設共同非盲検国際共同第Ⅱ相バスケット試験（STARTRK-2 試験*[1]）の中間解析において、*NTRK* 有効性評価可能集団 51 例に対し、主要評価項目である奏効率（BICR 評価）は 56.9%（95%CI：42.3-70.7）であった。
（「Ｖ－５（３）用量反応探索試験」参照）

（４）下記の 22 歳未満を対象とした多施設共同非盲検海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（STARTRK-NG 試験*[1,2]）の中間解析において、*NTRK* 有効性評価可能集団 15 例に対し、主要評価項目である奏効率（BICR 評価）は 60.0%（95%CI：32.3-83.7）であった[1)]。
第Ⅰ相：再発又は難治性の頭蓋外固形癌の小児、青少年及び若年成人患者 16 例
第Ⅱ相：再発又は難治性の *NTRK*、*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の頭蓋内又は頭蓋外の固形癌及び神経芽腫の小児、青少年及び若年成人患者 27 例

（５）STARTRK-2 試験*[1]の中間解析において、*ROS1* 非小細胞肺癌（NSCLC）有効性評価可能集団 33 例に対し、主要評価項目である奏効率（BICR 評価）は 75.8%（95%CI：57.7-88.9）であった。
（「Ｖ－５（３）用量反応探索試験」参照）

（６）重大な副作用として、心臓障害、QT 間隔延長、認知障害・運動失調、間質性肺疾患が報告されている。
主な副作用（15%以上）は、味覚異常、便秘、めまい、下痢、疲労、浮腫、体重増加であった。
詳細は、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。
（「Ｖ－５（３）用量反応探索試験」参照）

＊1（３）、（４）、（５）及び（６）の臨床試験には承認された遺伝子変異以外の症例も登録されている。
＊2（４）の臨床試験には製造販売用製剤とは生物学的同等性が示されていない異なる製剤が使用されている。

３．製品の製剤学的特性

特になし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ－６．RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド（「ⅩⅢ－２．その他の関連資料」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正について （令和２年２月 21 日　保医発 0221 第１号） （「Ⅹ－14．保険給付上の注意」参照）

〈希少疾病用医薬品の指定について〉

本剤は「*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形がん」※を予定効能・効果として平成 30 年 12 月 6 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(30 薬) 第 422 号）を受けている。

（平成 30 年 12 月 6 日付　厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知　薬生薬審発 1206 第１号）

※承認された効能又は効果は、*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌である。

〈先駆け審査指定制度対象品の指定について〉

本剤は 2018 年 3 月 27 日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された［指定番号：先駆審査（30 薬）第 6 号、先駆け審査指定制度対象品目の取得会社：Ignyta 社］。

その後、先駆け審査制度対象品目の指定取得会社である Ignyta 社より先駆け審査指定審査対象品目中止届書が提出されたため、当該指定が取り消され、2018 年 9 月 3 日付にて、中外製薬株式会社に先駆け審査制度対象品目の指定を引き継ぐことが了承された。

（平成 30 年 9 月 3 日付　厚生労働省医薬･生活衛生局医薬品審査管理課長通知　薬生薬審発 0903 第 2 号）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

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。

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。

（２）流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に施設要件及び医師要件の確認及び本剤に関する情報提供を行い、追加のリスク最小化活動である医薬品の使用条件の設定（医師要件及び施設要件の設定、処方医師による患者又は家族への説明、薬局への協力依頼等）を実施するため、流通管理を実施する。

〈医師要件及び施設要件の確認、処方医師による患者又は家族への説明〉

（「Ⅷ－１．警告内容とその理由」参照）

〈薬剤師による確認〉

患者が処方医師より交付される「緊急時連絡カード」を携帯していること、及びカードへの記載内容の確認を行うこと。

６．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・心臓障害（QT 間隔延長を除く） ・認知障害・運動失調	・QT 間隔延長 ・失神 ・間質性肺疾患 ・成長発達遅延 ・肝機能障害患者における安全性	なし
1.2.有効性に関する検討事項		
・使用実態下における *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2.医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動の概要
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌） ・一般使用成績調査（*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） ・特定使用成績調査（小児）（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要 ・一般使用成績調査（*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4.リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動の概要
追加のリスク最小化活動 ・医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） ・使用条件の設定

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

ロズリートレク®カプセル 100mg
ロズリートレク®カプセル 200mg

（２）洋名

ROZLYTREK® Capsules 100mg
ROZLYTREK® Capsules 200mg

（３）名称の由来

標的遺伝子である、*ROS1* と *NTRK* に由来する

２．一般名

（１）和名（命名法）

エヌトレクチニブ（JAN）

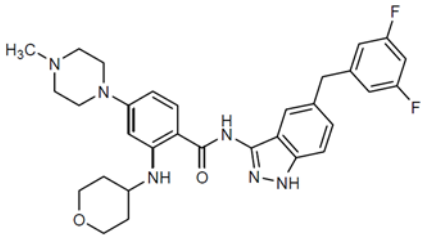
（２）洋名（命名法）

Entrectinib（JAN）

（３）ステム（stem）

－tinib：tyrosine kinase inhibitors

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$
分子量：560.64

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：RO7102122

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色～帯赤白色又は微橙色の粉末又は塊のある粉末

（２）溶解性

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。

有機溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解性（25°C、1h）（mg/mL）
アセトニトリル	6.2
メタノール	1
水	0.2
エタノール（95）	20.5

水性溶媒に対する溶解性

水性溶媒又は緩衝液	溶媒の pH	pH（測定値）1h	溶解性（37°C, 1h）（mg/mL）
SGFsp	1.2	4.7	40.5
酢酸緩衝液（50 mM）	4.5	4.5	0.2
リン酸カリウム緩衝液（50 mM）	6.8	6.8	0.0
リン酸カリウム緩衝液（50 mM）	8.0	8.0	0.0
脱イオン水	7.6	8.1	0.0

SGFsp：simulated gastric fluid sine pepsin（人工胃液）

（３）吸湿性

非吸湿性である

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：203～206°C

（５）酸塩基解離定数

pKa（塩基）：2.54 及び 7.54

（６）分配係数

logD：3.32（pH6.5）及び 4.02（pH7.4）

（７）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C／60%RH	低密度ポリエチレン袋	24箇月	変化なし
加速試験		40°C／75%RH	低密度ポリエチレン袋	6箇月	変化なし
苛酷試験	光	総照度120万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー200W·h/m²	開放	－	変化なし

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
	固体・熱	100°C	開放	4週間	変化なし
	溶液	40°C	アセトニトリル／水（40:60）混液	24及び42時間	変化なし
	酸・アルカリ	40°C	0.1 mol/L 塩酸溶液 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	24時間	0.1 mol/L 塩酸溶液では変化なし。 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液では分解を示した。
	酸化	室温	0.3% 過酸化水素溶液	1時間	分解生成物の増加が認められた。

測定項目：性状、純度試験、確認試験、水分、定量法等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー、粉末 X 線回折測定法
定量法：液体クロマトグラフィー

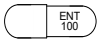
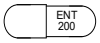
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

硬カプセル剤

（２）製剤の外観及び性状

販　売　名	ロズリートレクカプセル 100 mg	ロズリートレクカプセル 200 mg
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

（３）識別コード

販　売　名	ロズリートレクカプセル 100 mg	ロズリートレクカプセル 200 mg
識別コード	ENT100	ENT200
記載場所	カプセル	カプセル

（４）製剤の物性

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
内容物の性状	内容物は白色～帯赤白色又は微橙色の粉末又は塊のある粉末である。	

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

（２）電解質等の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価
該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物
製剤特有の分解生成物は認められていない。

６．製剤の各種条件下における安定性
〈バラ包装：100mg 及び 200mg カプセル〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃／75%RH	高密度ポリエチレンボトル	36 箇月	変化なし
加速試験	40℃／75%RH	高密度ポリエチレンボトル	6 箇月	変化なし
苛酷試験（光）	総照度 120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー200W·h/m²	高密度ポリエチレンボトル	－	変化なし

測定項目：性状、純度試験、水分、溶出性、定量法等

「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、上記試験（長期保存試験、加速試験）結果等から 4 年の有効期間とした。

〈PTP 包装：100mg 及び 200mg カプセル）〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃／75%RH	PTP 包装品	6 箇月	変化なし
加速試験	40℃／75%RH	PTP＋アルミピロー	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、純度試験、水分、溶出性、定量法等

「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成 3 年 2 月 15 日 薬審第 43 号）に基づき、上記試験（長期保存試験、加速試験）結果から PTP 包装はバラ包装と比較し安定性が劣らないことを確認した。

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

７．調製法及び溶解後の安定性
該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）
該当資料なし

９．溶出性
以下の試験条件で溶出試験を行うとき、これに適合する（60 分間の Q 値は 80%である)。
条件：パドル回転数　75rpm（シンカー）
試験液：pH6.0 緩衝液、ポリソルベート 80 添加

10. 容器・包装
（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
バラ包装のボトルにはチャイルドプルーフキャップを使用している。開ける時はキャップを下

に押しながら回すこと。

（２）包装

〈ロズリートレクカプセル 100mg〉
30 カプセル（バラ、乾燥剤入り）
42 カプセル（PTP6 カプセル×7、乾燥剤入り）
〈ロズリートレクカプセル 200mg〉
21 カプセル（PTP3 カプセル×7、乾燥剤入り）
90 カプセル（バラ、乾燥剤入り）

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

〈バラ包装〉
ボトル：高密度ポリエチレン
〈PTP 包装〉
PTP：ポリプロピレン、ポリエチレン／アルミニウム
袋：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

バラ包装においてボトルからの分包用のために製剤の包装に使用されるものと同じボトル（100mg カプセル用）を用意している。
請求先：中外製薬株式会社医薬情報担当者

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．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. 効能又は効果に関連する注意

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。

〈解説〉

5.1 本剤の適応となる*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の中には、手術を行った後に補助療法を行うことが標準的な治療とされている癌腫（肉腫等）も含まれるものの、本剤の承認時に用いた臨床成績では、本剤を手術の補助療法に用いた際の有効性及び安全性データが得られていないことから設定した。

5.2 STARTRK-2 試験は、*NTRK*1/2/3、*ROS1*、又は*ALK*融合遺伝子陽性の固形癌が対象とされた。*NTRK*融合遺伝子陽性の固形癌として本試験で組み入れられた癌腫等は限られていることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、患者の選択を適切に行う必要があることから設定した。

5.3 本剤の作用機序を考慮すると、本剤により期待される効果を得るためには、*NTRK* 融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え、設定した。
本剤の投与開始に先立つ *NTRK* 融合遺伝子陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において適切な作業手順に従い実施すること。また、検査に当たっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて適切に測定すること。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 4 歳未満の小児患者に対しては、本剤の投与経験が限られている。また、4 歳未満の小児用量は、本剤の主代謝酵素である CYP3A の発現量変化を考慮した PBPK モデルにより検討されたが、4 歳未満の小児患者の PK データが限られていたことから、当該モデルの適切性に関する検証が十分に行われていない。これらのことを踏まえ、臨床試験に組み入れられた小児の年齢等について確認した上で、投与可否について慎重に検討することが必要と考え、設定した。
（「Ⅷ－６（７）小児等」参照）

〈*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

〈解説〉

5.5 国内外において、*ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.6 本剤の作用機序を考慮すると、本剤により期待される効果を得るためには、*ROS1* 融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え、設定した。
本剤の投与開始に先立つ *ROS1* 融合遺伝子陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において適切な作業手順に従い実施すること。また、検査に当たっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて適切に測定すること。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

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

〈*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/m²（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/m² １日１回経口投与）

体表面積(m²)	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。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

〈成人患者〉

①Dose Limiting Toxicity（DLT）及び Maximum Tolerated Dose（MTD）の検討
ALKA 試験及び STARTRK-1 試験において、DLT 及び MTD を検討した。その結果を踏まえ、第 II 相臨床試験の推奨用量（Recommended Phase II Dose ; RP2D）として１日１回 600mg 連日経口投与を設定した。

②日本人患者の RP2D の検討
STARTRK-2 試験に日本人を登録する前に、日本人患者の RP2D での忍容性及び安全性を確認することを目的としたサブスタディーを 3+3 デザインで実施した。その結果、DLT は認められず、日本人での RP2D は外国人と同じ本剤 600mg を１日１回連日経口投与と確認された。

③STARTRK-2 試験における検討
STARTRK-2 試験（日本人を含む）は１日１回 600mg 連日経口投与で実施され、本剤の有効性及び安全性について審査された。

以上の結果より、成人患者における用法及び用量を１日１回 600mg 経口投与と設定した。

〈小児患者〉

①小児患者を対象としたSTARTRK-NG試験における検討

本剤との生物学的同等性が示されていない製剤を用いたSTARTRK-NG試験のPhase 1パートにおいて、安全性データに基づき、小児のRP2DはMTD用量である550mg/m²に設定された。

②製造販売用製剤を用いた小児患者の用法用量の検討

本剤の製造販売用製剤を小児に投与した経験はないことから、小児患者における製造販売用製剤の用法用量を検討するために、STARTRK-1試験、STARTRK-2試験、STARTRK-NG試験のPKデータに基づき、母集団薬物動態解析モデルを構築し、modeling & simulationにより4歳以上の小児用量の予測を行った。

その結果、成人に600mgを投与したときの曝露範囲と同様（成人に対する小児の推定AUC比が0.8-1.2の範囲内）になるときの小児（4歳以上）用量は、300mg/m²と推定された。

4歳未満の小児用量については、主代謝酵素であるCYP3Aの発現量が発達過程で変化することから、その発現量変化を考慮したPBPKモデルによる予測を行った。その結果、生後6カ月以上4歳未満の小児に対しても、300mg/m²が成人と同様の曝露を与える用量であることが示唆された。

以上の結果より、小児患者における用法及び用量を1日1回300mg/m²経口投与と設定した。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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（m²）	減量レベル	投与量
0.43～0.50	通常投与量	100mg/日
	一次減量	100mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週3日投与
	中止	100mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
0.51～0.80	通常投与量	200mg/日
	一次減量	200mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週5日投与
	中止	100mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
0.81～1.10	通常投与量	300mg/日
	一次減量	200mg/日
	二次減量	100mg/日
	中止	100mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。
1.11～1.50	通常投与量	400mg/日
	一次減量	300mg/日
	二次減量	200mg/日を週5日投与

	中止	200mg/日を週 5 日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
≧1.51	通常投与量	600mg/日
	一次減量	400mg/日
	二次減量	200mg/日
	中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

週 5 日投与及び週 3 日投与の投与間隔は以下を参考とすること。
週 5 日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与
週 3 日投与：月曜、木曜、土曜に投与

・副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade 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。

〈解説〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関する有効性及び安全性は確立されていないことから、併用療法に関する注意喚起を行うために設定した。

7.2 本剤を使用する場合、患者の副作用等の症状により、適宜、休薬、減量又は中止すること。判断の参考のため、国内外の臨床試験で報告されている、副作用に対する休薬減量及び中止基準を記載した。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

試験番号/ 試験名・相 （実施地域）	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン 登録例数	用法・用量	資料
STARTRK-2 II（国際共同）	有効性の確認	*NTRK1/2/3*、*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/ Basket 試験 207例 （日本人16例）	600mg QD	評価
ALKA 試験 I（海外）	DLT/MTD の決定	*TRK A/B/C*、*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者	非盲検/ 用量漸増 58例	スケジュール A： 100、200、400、800、1200、1600mg/m² QD（絶食）4日間投与後3日間休薬×3週間後、7日間休薬 スケジュール B： 200、400mg/m²、600mg QD（摂食） スケジュール C： 400、800mg/m² QD（摂食）4日間投与後3日間休薬	評価
STARTRK-1 I（海外）	用量漸増コホート： DLT/MTD の決定 RP2D の決定 拡大コホート： 有効性の確認	*NTRK1/2/3*、*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/ 用量漸増 76例	100、200、400mg/m²、600mg、800mg QD	評価
STARTRK-NG I/Ib（海外）	MTD の決定 PII 用量の推定	・再発又は難治性の固形がん患者 ・*NTRK1/2/3*、*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者	非盲検/ 用量漸増 16例	250、400、550、750mg/m² QD	評価
CA14707 I（海外）	・製剤の相対的 BA ・食事の影響 ・PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 3パート/ 2群3期クロスオーバー 72例	800mg（4×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-04 I（海外）	・日本人と白人の相対的 BA ・食事の影響	健康成人（日本人及び白人）	非盲検/ 2群3期クロスオーバー 24例 (日本人12例、白人12例)	・400mg (2×200mg カプセル）単回投与 ・600mg （3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-05 I（海外）	ADME 特性の確認	健康成人	非盲検/ 1群1期 7例	600mg（^{14}C-標識 entrectinib~200μCi 含有）単回投与	評価
RXDX-101-06	・製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/ 2群4期	・600mg 単回投与 ・400、600mg 単回投与	評価

試験番号/ 試験名・相 （実施地域）	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン 登録例数	用法・用量	資料
I（海外）			16例		
RXDX-101-07 I（海外）	・製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/ 4群5期 48例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-08 I（海外）	製剤の相対的 BA	健康成人	非盲検/ 2群2期クロスオーバー 24例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-09 I（海外）	PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 2群2期クロスオーバー 20例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-12 I（海外）	CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）又は CYP3A4誘導剤（リファンピン）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 2群2期 20例	・イトラコナゾールコホート：100mg（1×100mg カプセル）単回投与 ・リファンピンコホート：600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-13 I（海外）	Entrectinib 併用がジゴキシン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 1群2期 10例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-14 I（海外）	Entrectinib 併用が midazolam（CYP3A4基質）の PK に及ぼす影響	がん患者	非盲検/ 1群2期 15例	600mg（3×200mg capsule）QD	評価
RXDX-101-15 I（海外）	・製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/ 2パート/ 2群2期クロスオーバー 83例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価

〈*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〉

試験番号/ 試験名・相 （実施地域）	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン 登録例数	用法・用量	資料
STARTRK-2 II（国際共同）	有効性の確認	*NTRK1/2/3*, *ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/ Basket 試験 207例 （日本人16例）	600mg QD	評価
ALKA 試験 I（海外）	DLT/MTD の決定	*TRK A/B/C*、*ROS1*又は *ALK* 遺伝子変異陽性の固形がん患者	非盲検/ 用量漸増 58例	スケジュール A： 100、200、400、800、1200、1600mg/m^2 QD（絶食）4日間投与後3日間休薬×3週間後、7日間休薬 スケジュール B： 200、400mg/m^2、 600mg QD（摂食） スケジュール C： 400、800mg/m^2 QD（摂食）4日間投与後3日間休薬	評価

試験番号/ 試験名・相 （実施地域）	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン 登録例数	用法・用量	資料
STARTRK-1 I（海外）	用量漸増コホート： DLT/MTD の決定 RP2D の決定 拡大コホート： 有効性の確認	*NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子変異陽性の進行・転移の固形がん患者	非盲検/ 用量漸増 76例	100、200、400mg/m^2、600mg、800mg QD	評価
STARTRK-NG I/Ib（海外）	MTD の決定 PII 用量の推定	・再発又は難治性の固形がん患者 ・*NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者	非盲検/ 用量漸増 16例	250、400、550、750mg/m^2 QD	評価
CA14707 I（海外）	・製剤の相対的 BA ・食事の影響 ・PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 3パート/ 2群3期クロスオーバー 72例	800mg（4×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-04 I（海外）	・日本人と白人の相対的 BA ・食事の影響	健康成人（日本人及び白人）	非盲検/ 2群3期クロスオーバー 24例 (日本人12例、白人12例)	・400mg （2×200mg カプセル）単回投与 ・600mg （3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-05 I（海外）	ADME 特性の確認	健康成人	非盲検/ 1群1期 7例	600mg（^{14}C-標識 entrectinib~200μCi 含有）単回投与	評価
RXDX-101-06 I（海外）	・製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/ 2群4期 16例	・600mg 単回投与 ・400、600mg 単回投与	評価
RXDX-101-07 I（海外）	・製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/ 4群5期 48例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-08 I（海外）	製剤の相対的 BA	健康成人	非盲検/ 2群2期クロスオーバー 24例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-09 I（海外）	PPI（ランソプラゾール）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 2群2期クロスオーバー 20例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-12 I（海外）	CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール）又は CYP3A4誘導剤（リファンピン）併用が entrectinib の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 2群2期 20例	・イトラコナゾールコホート：100mg（1×100mg カプセル）単回投与 ・リファンピンコホート：600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価
RXDX-101-13 I（海外）	Entrectinib 併用がジゴキシン（P-gp 基質）の PK に及ぼす影響	健康成人	非盲検/ 1群2期 10例	600mg（3×200mg カプセル）単回投与	評価

試験番号/ 試験名・相 （実施地域）	試験の主な目的	対象集団	試験デザイン 登録例数	用法・用量	資料
RXDX-101-14 I（海外）	Entrectinib 併用が midazolam（CYP3A4基質）の PK に及ぼす影響	がん患者	非盲検/ 1群2期 15例	600mg（3×200mg capsule） QD	評価
RXDX-101-15 I（海外）	・製剤の相対的 BA ・食事の影響	健康成人	非盲検/ 2パート/ 2群2期クロスオーバー 83例	600mg（3×200mg カプセル） 単回投与	評価
WO40977*	本剤とクリゾチニブとの有効性の比較	*ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者	非介入試験 本剤群53例 クリゾチニブ群69例	—	参考

＊リアルワールドデータを用いた試験

（２）臨床薬理試験

海外第Ⅰ相臨床試験（RXDX-101-04 試験）[2)]

目　　的：日本人及び白人の健康成人における用量比例性の評価及び相対的バイオアベイラビリティの比較と本剤単回投与時のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価する。また、本剤単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

対　　象：健康で喫煙歴のない成人男性 24 例（日本人 12 例及び白人 12 例）

試験デザイン：非盲検単回投与第Ⅰ相試験

実 施 国：米国

試験方法：日本人及び白人の健康成人に対し、空腹時（400mg 及び 600mg）及び食後（600mg のみ）に本剤を単回投与する。

評価項目：薬物動態、安全性（有害事象、理学的検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査）

試験結果：

薬物動態；「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照。

安全性；本剤投与に伴う臨床的に重大な安全性上の問題は認められなかった。血液検査、血液生化学検査、尿検査及びバイタルサインの一般的な項目、並びに QT 間隔について、いずれの投与群でも、投与前から投与後 6 時間、スクリーニング時から Day24 にかけて臨床的に重大な変化は認められなかった。本剤を投与された被験者の臨床検査値（血液検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン及び心電図の推移に、日本人と白人の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

注）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。（「Ｖ－１．効能又は効果」「Ｖ－３．用法及び用量」参照）

〈小児における成績〉

海外第Ⅰ/Ⅰb 相臨床試験（STARTRK-NG 試験）[3)]

目　　的：小児の再発又は難治性固形がん患者における本剤の MTD 又は RP2D を決定する。また、安全性、薬物動態、本剤を RP2D で投与された被験者における有効性（奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、など）を評価する。

対　　象：

第Ⅰ相用量漸増試験：再発又は難治性頭蓋外固形癌の小児、青少年及び若年成人患者 16 例

第 Ib 相拡大試験：再発又は難治性固形癌の小児、青少年及び若年成人患者 10 例

（第 Ib 相はデータカットオフ日［2018 年 10 月 31 日］時点での例数）

なお、本試験は 22 歳未満の *NTRK*、*ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者※を対象としており、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌及び *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞

肺癌以外の患者を含む。

※承認された効能又は効果は、「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」及び「*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であり、小児における用法及び用量は、「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」のみで承認されている。

試験デザイン：第 I/Ib 相非盲検用量漸増及び拡大試験

実 施 国：米国

試験方法：本試験は、用量漸増パート（第 I 相）と拡大パート（第 Ib 相）から構成される。

●第 I 相用量漸増試験

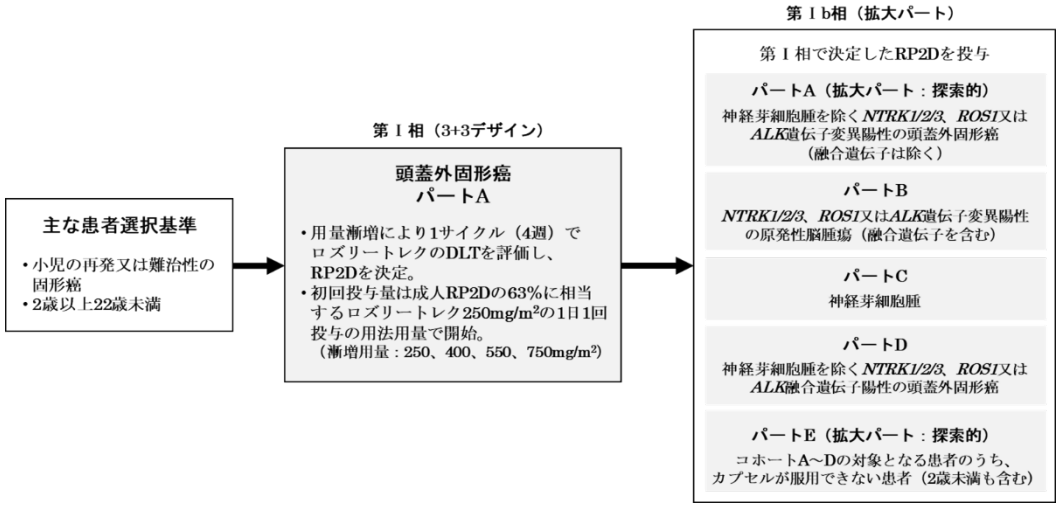
本剤*1は食事と共に 1 日 1 回連日経口投与し、4 週間のサイクルで反復した。開始用量は 250mg/m² とし、4 段階の用量レベルを評価した。漸増時には 3＋3 デザインを適用し、MTD は 3～6 例からなるコホート中の 2 例以上に DLT の発現がみられた用量レベルより 1 段階減量した用量レベルと定義した。MTD の確立後、DLT の評価結果と、MTD で全体的に許容可能と認められた安全性プロファイルを根拠とし、この MTD を本治験の第 Ib 相部分で評価する RP2D として選択した。

●第 Ib 相拡大試験

用量漸増パートで RP2D が決定された後、一斉に開始する計画とした。第 Ib 相は、規定されたがん腫及び分子変化を有している患者を追加で登録するようにデザインされた。第 Ib 相での本剤*1の用量は、パート E 以外では小児の RP2D とし、パート E では RP2D より 1 段階低い用量レベルを初期用量とした。

＊1：製造販売用製剤との生物学的同等性が示されていない製剤を使用。

STARTRK-NG 試験　試験概要



評価項目：主要評価項目；第 I 相用量漸増パートの DLT、有害事象など

副次的評価項目；第 Ib 相拡大試験における以下の項目（いずれも主治医評価） 奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）奏効までの期間（TTR）など

試験結果：3 例の患者において 750mg/m² で DLT を認め（Grade 3 の肺水腫、Grade 2 の味覚異常、血中クレアチニン増加が各 1 例）、1 例の患者において 550mg/m² で DLT が認められた（Grade 2 の血中クレアチニン増加 1 例）。その他の DLT は認められなかった。550mg/m² の用量レベルが MTD と判定された。

有効性；薬事申請時に小児患者の有効性を評価するため、2018 年 5 月 31 日までに本試験へ登録されていた患者 26 例（小児解析対象集団 16 例及び拡大パートの 10 例）のデータを解析した（データカットオフ日：2018 年 10 月 31 日）。このうち、有効性が評価された 5 例の結果を以下に示す。

_NTRK_融合遺伝子陽性の小児患者の最良総合効果

年齢	癌腫	用量[注1)] (mg/m²)	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/m² 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。

安全性；安全性評価対象例 16 例における臨床検査値異常を含む副作用発現頻度は、100%（16/16 例）であった。また、重篤な副作用は、6.3%（1/16 例）に認められ、肺水腫の発現が認められた。本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、12.5%（2/16 例）（550mg/m² 群 2 例）に認められ、いずれの死因も疾患進行であり、本剤との因果関係は認められなかった。投与中止に至った事象として呼吸困難が 6.3%（1/16 例）に認められたが、本剤との因果関係は認められなかった。20%以上に認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加 50.0%（8/16 例）、悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 43.8%（7/16 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 37.5%（6/16 例）、便秘、味覚異常及び貧血が各 31.3%（5/16 例）、体重増加及び鼓腸が各 25.0%（4/16 例）であった（データカットオフ日：2018 年 5 月 31 日）。

また、有効性が評価された 5 例における副作用発現頻度は 100%（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（データカットオフ日：2018 年 10 月 31 日）。

注）本剤の承認された用法及び用量（「_NTRK_融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」の小児患者）は、エヌトレクチニブとして1日1回300mg/m²を経口投与である。
（「Ｖ－１．効能又は効果」「Ｖ－３．用法及び用量」参照）

（３）用量反応探索試験

〈外国人における成績〉

海外第Ⅰ相臨床試験（STARTRK-1 試験）[4)]

●用量漸増コホート

目　　的：本剤を経口投与した場合の初回サイクルの DLT、MTD、RP2D を特定する。

対　　象：局所進行性又は転移性の癌を有する患者 76 例
（_NTRK1/2/3_、_ROS1_ 又は _ALK_ 遺伝子変異を有することが望ましいが、適格性の必須条件ではなかった）

試験デザイン：多施設共同非盲検第Ⅰ相試験

実 施 国：米国、スペイン、韓国（3 カ国）

試験方法：100mg/m²/日、1 日 1 回投与から開始し、1 サイクル目（28 日間）を DLT 評価期間とし、この間での DLT 発現を確認した。「3＋3」デザインで実施し、3 例中 2 例又は 6 例中 2 例で DLT 発現が確認されるまで用量漸増することとした。用量も必要に応じて変更することとし、1 日 1 回での薬物動態、安全性が確認された場合、次コホートで 1 日 2 回へ変更できることとした。投与期間は PD が確認される、患者が同意を撤回する、又は許容できない毒性が発現するまでとし、PD が確認された場合は、治験依頼者と協議の上、当該患者が引き続き臨床ベネフィットを得ることができると治験担当医が判断した場合に限り、治験薬投与を継続することができた。なお、

MTD の定義は「サイクル 1 の DLT 発現率が 33%未満となる最高用量」とした。
評価項目：主要評価項目；初回サイクルの DLT、MTD、RP2D
試験結果：用量漸増パートの本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、800mg QD 投与群の 3/9 例に DLT（Grade 3 の疲労 2 例及び Grade 3 の注意力障害 1 例）が認められ、RP2D は 600mg QD 投与とされた。

注）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。
（「Ｖ－１．効能又は効果」「Ｖ－３．用法及び用量」参照）

国際共同第Ⅱ相臨床試験（STARTRK-2 試験）[5)]

目　　的：*NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する固形癌※の各患者集団バスケットにおいて、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
対　　象：18 歳以上の *NTRK1/2/3*、*ROS1* 又は *ALK* 遺伝子再配列を保有する局所進行又は転移性固形癌※の患者 207 例（*NTRK* 集団 63 人、*ROS1* 非小細胞肺癌集団 105 人、その他の集団 38 人）
[安全性評価集団]
登録された 207 例のうち、本剤が投与されなかった 1 例を除く 206 例
NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者で一度でも本剤が投与された 63 例、*ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者で一度でも本剤が投与された 105 例でも集計
[*NTRK* 有効性評価集団]
NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌コホートに登録された 63 例のうち、ベースラインで測定可能病変を有さなかった 1 例、評価不能コホートへの組み入れ基準を満たした 6 例（ECOG PS＞2 の患者 1 例、バイオマーカー[*NTRK* 融合遺伝子]不適格の患者 3 例、合併症を伴う患者 2 例）及び原発性頭蓋内腫瘍患者 5 例を除く 51 例
[*ROS1* 有効性評価集団]
ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌コホートに登録された 78 例のうち、ROS1 阻害剤による治療歴を有する患者 2 例、データカットオフ時点で初回奏効からの観察期間が 12 ヵ月未満であった 43 例を除く 33 例
※承認された効能又は効果は、「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」及び「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。
試験デザイン：多施設国際共同非盲検第Ⅱ相バスケット試験
実 施 国：オーストラリア、ベルギー、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、韓国、オランダ、ポーランド、シンガポール、スペイン、台湾、英国、米国（15 カ国）
試験方法：本剤を 4 週 1 サイクルとして 600mg を 1 日 1 回連日経口投与し、許容できない毒性の発現、又は独立中央判定委員会（BICR）により PD と判定されるまで継続した。画像による評価はサイクル 1 終了時、それ以降は 8 週間ごとに行った。独立中央判定委員会（BICR）により PD と判定された後も、本剤投与により臨床的意義が得られると治験担当医が判断した場合は、治験依頼者の承認のもと治験担当医の裁量で本剤投与の継続を可能とした。本試験では、遺伝子変異ごとに設定したバスケットにがん種問わず患者を組み入れ、各バスケットを別個のコホートとして解析した。
評価項目：主要評価項目；独立中央判定委員会（BICR）による ORR
副次的評価項目；薬物動態、安全性（有害事象など）
試験結果：
有効性；[*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・再発の固形癌患者における有効性評価集団 51 例の ORR は 56.9%（95%信頼区間：42.3-70.7%）であり、信頼区間の下限は事前に定めた閾値の 20%を上回っていた。また、癌腫別の奏効率では本剤の投与により以下のとおりであった。

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)

[*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]
ROS1 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 例における RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価判定による ORR は 75.8%（95%信頼区間：57.7-88.9%）であり、信頼区間の下限は事前に定めた閾値の 50%を上回っていた。

安全性；臨床検査値異常を含む副作用は、安全性評価対象例 206 例中 188 例（91.3%）に認められた。また、重篤な副作用は、10.7%（22/206 例）に認められ、2 例以上に認められた事象は、発熱、低血圧、認知障害及び血中クレアチニン増加が各 2 例（1.0%）であった。投与中止に至った副作用は、5.3%（11/206 例）に認められ、うっ血性心不全、ミオクローヌス、回転性めまい、自己免疫性脳炎、体重増加、認知障害、肺水腫、肺臓炎、疲労、末梢性浮腫及び肛門直腸障害が各 1 例（0.5%）であった。なお、死亡例は 6.3%（13/206 例）に認められた。2 例以上に認められた事象は、急性呼吸不全、心肺停止、敗血症及び肺炎が各 2 例（1.0%）であったが、本剤との因果関係は認められなかった。20%以上に認められた主な副作用は、味覚異常 42.2%（87/206 例）、便秘 31.1%（64/206 例）、下痢 25.2%（52/206 例）、浮動性めまい 28.2%（58/206 例）、疲労 27.7%（57/206 例）及び体重増加 23.8%（49/206 例）であった。
また、*NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌患者 63 例における副作用発現頻度は 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。
ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者 105 例における副作用発現頻度は 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。

600mg を 1 日 1 回連日経口投与により、試験の対象となった癌腫においての奏効率は上記のとおりであり、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本剤の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合における投与が適切であると考えられた。

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

該当資料なし

２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈一般使用成績調査（*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）〉

本剤が投与された小児患者を対象とし、使用実態下における小児患者の成長発達遅延について検討する。

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈一般使用成績調査（*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌）〉

本剤が投与された全症例を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。

〈一般使用成績調査（*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）〉

本剤が投与された患者を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。

承認条件は、「Ｉ－５（１）承認条件」を参照。

（７）その他

〈安全性の統合解析〉

安全性解析対象集団

成人（ALKA 試験、STARTRK-1 試験及び STARTRK-2 試験）の結果を統合して解析を行い、遺伝子変異の種類・有無を考慮せずそのまま評価した。また、2017 年 11 月 30 日までに登録され、臨床的カットオフ日（2018 年 5 月 31 日）までに少なくとも 1 回の本剤投与を受けた 339 例を安全性解析対象集団とした。

統合解析に組み入れた安全性解析対象集団における副作用一覧

（「Ⅷ－８.副作用－＜参考情報＞」参照）

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

クリゾチニブ（ROS1 及び ALK）、ラロトレクチニブ（NTRK）等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序[6-8]

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。

（２）薬効を裏付ける試験成績

１）標的キナーゼに対する阻害活性[9]

エヌトレクチニブは、チロシンキナーゼ、セリン-スレオニンキナーゼから成るキナーゼパネルでの試験及び標的キナーゼに対する阻害試験の結果から、TRKA、TRKB、TRKC、ROS1及び ALK に選択的な阻害剤であることが示され、各キナーゼに対するエヌトレクチニブの50％阻害濃度（IC_{50}）は、順に1.7、0.1、0.1、0.2及び1.6 nmol/L であった。また、エヌトレクチニブのヒトにおける主な代謝物である M5の TRKA、TRKB、TRKC、ROS1及び ALK に対する IC_{50}は、順に2.5、0.1、0.2、0.2及び1.9 nmol/L であった。

２）*in vitro* 細胞増殖抑制活性

①ヒト腫瘍細胞株[10]

NTRK 及び *ROS1* の融合遺伝子を発現する細胞を含む広範な2種の細胞株パネルを用いて、エヌトレクチニブの腫瘍細胞増殖抑制活性を調べた。

〈腫瘍細胞154株及び非腫瘍性細胞6株から成る細胞株パネル〉

細胞パネルには、白血病/リンパ腫35株、肺癌27株、結腸直腸癌24株、乳癌14株、腎腺癌（腎細胞癌）8株、悪性黒色腫8株、多発性骨髄腫8株、卵巣癌7株、膠芽腫5株、膵臓腺癌4株、前立腺癌3株、子宮頸部腺癌3株、星細胞腫2株、骨肉腫2株、神経芽細胞腫2株、膀胱癌1株、膠肉腫1株、及び非腫瘍性細胞6株が含まれる。

各細胞株をエヌトレクチニブ存在下で72時間培養後、CellTiter-Glo®を用いて ATP 量を定量することで生細胞数を計測し、細胞増殖抑制活性の IC_{50}を算出した。

160種の細胞株全体での平均 IC_{50}は2.76 µmol/L、範囲は0.02～6.05µmol/L であった。エヌトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子を発現している結腸直腸癌細胞株 KM12の増殖を阻害し（IC_{50}=17nmol/L）、*ALK* 融合遺伝子を発現している腫瘍細胞株である SU-DHL-1、KARPAS-299、SUP-M2、NCI-H2228及び SR-786に対しても、腫瘍増殖抑制活性を示した（IC_{50}は、順に20、31、41、68及び81nmol/L）。

TPM3-NTRK1 を発現する結腸直腸癌細胞株 KM12以外にも、*NTRK* 融合遺伝子を発現している腫瘍細胞株として非小細胞肺癌細胞株 CUTO-3（*MPRIP-NTRK1*）、急性骨髄性白血病細胞株 IMS-M2及び MO-91（いずれも *ETV6-NTRK3*）、また、*TPM3-ROS1* を発現する非小細胞肺癌細胞株 CUTO-28に対する細胞増殖抑制活性を調べた。エヌトレクチニブは、これらの腫瘍細胞株に対し、増殖抑制活性を示した（IC_{50}は、順に1.255、0.47、0.65及び20.1nmol/L）。

NTRK、*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子を発現する腫瘍細胞株に対するエヌトレクチニブの増殖抑制活性

腫瘍細胞株	癌腫	発現している融合遺伝子	IC_{50} (nmol/L)
IMS-M2	急性骨髄性白血病	*ETV6-NTRK3*	0.47
MO-91	急性骨髄性白血病	*ETV6-NTRK3*	0.65
CUTO-3	非小細胞肺癌	*MPRIP-NTRK1*	1.255
KM12	結腸直腸癌	*TPM3-NTRK1*	17
CUTO-28	非小細胞肺癌	*TPM3-ROS1*	20.1
SU-DHL-1	未分化大細胞型リンパ腫	*NPM1-ALK*	20
KARPAS-299	未分化大細胞型リンパ腫	*NPM1-ALK*	31
SUP-M2	未分化大細胞型リンパ腫	*NPM1-ALK*	41
NCI-H2228	非小細胞肺癌	*EML4-ALK*	68
SR-786	未分化大細胞型リンパ腫	*NPM1-ALK*	81

〈308細胞株から成る細胞パネル〉

エヌトレクチニブ及びその代謝物 M5について、腫瘍細胞増殖抑制活性を調べた。

細胞パネルには、肺癌101株、卵巣癌49株、白血病/リンパ腫34株、膵臓癌31株、結腸直腸癌24株、肝癌15株、脳腫瘍13株、乳癌11株、胃癌9株、子宮頸癌5株、皮膚癌4株、及びその他の肉腫及び癌腫12株が含まれる。また、この内、39細胞株が小児癌に由来する細胞株である。

エヌトレクチニブに感受性を示し、IC_{50}が1 μmol/L 未満であった細胞株には、*NTRK*融合遺伝子を有する5種の腫瘍細胞株 CUTO-3（*MPRIP-NTRK1*、非小細胞肺癌）、KM12（*TPM3-NTRK1*、結腸直腸癌）、IMS-M2（*ETV6-NTRK3*、急性骨髄性白血病）、MO-91（*ETV6-NTRK3*、急性骨髄性白血病）及び G111（*EML4-NTRK3*、脳腫瘍）、*ROS1*融合遺伝子を有する4種の腫瘍細胞株 CUTO-27（*CD74-ROS1*、非小細胞肺癌）、CUTO-28（*TPM3-ROS1*、非小細胞肺癌）、HCC1493（*CD74-ROS1*、乳癌）及び HCC-78（*CD74-ROS1*、非小細胞肺癌）、*ALK* 融合遺伝子又は遺伝子増幅を有する5種の細胞株 SU-DHL-1（*NPM1-ALK*、未分化大細胞型リンパ腫）、DEL（*NPM-ALK*、未分化大細胞型リンパ腫）、NB-1（*ALK* 遺伝子増幅、脳腫瘍）、KARPAS-299（*NPM-ALK*、未分化大細胞型リンパ腫）及び NCI-H2228（*EML4-ALK*、非小細胞肺癌）が含まれており、*FLT3-ITD* 変異細胞株である MV-4-11細胞株（血液癌）も感受性を示した。また、KM12のルシフェラーゼ導入株等、重複する5細胞株の IC_{50}も1 μmol/L であり感受性が認められた。細胞株パネルの残り288株は、IC_{50}が1 μmol/L 以上であった。

エヌトレクチニブ処理の IC_{50}と M5処理による IC_{50}は、感受性を示した20細胞株で相関性を示し（Pearson $r = 0.8946$、$P < 0.0001$）、比較した全細胞株においても相関性を示した（Pearson $r = 0.7762$、$P < 0.0001$）。これらの結果から、主要な代謝物である M5は、種々の腫瘍細胞に対し、エヌトレクチニブと同程度の増殖抑制活性を有することが示された。

②*NTRK*融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞 [11)]

*NTRK*融合遺伝子を発現しているヒト腫瘍細胞株が少ないことから、種々の *NTRK*融合遺伝子に対するエヌトレクチニブの活性を評価するため、13種の *NTRK1/2/3* 融合遺伝子をマウス Ba/F3細胞（IL-3依存性に増殖するマウス pro B 細胞株）に導入して作製した細胞株を用いて、エヌトレクチニブの細胞増殖抑制活性を調べた。

NTRK 融合遺伝子を導入した各 Ba/F3細胞をエヌトレクチニブ存在下で72時間培養し、CellTiter-Glo®を用いて ATP 量を定量することで生細胞数を計測し、各細胞株に対する細胞増殖抑制活性の IC_{50}を算出した。エヌトレクチニブは、13種の *NTRK*融合遺伝子導入 Ba/F3細胞に対し増殖抑制活性を示し、IC_{50}は、いずれも6nmol/L 未満であった。一方、親株である Ba/F3細胞に対しては増殖抑制活性を示さなかった（IC_{50}>1000nmol/L）。

*NTRK*融合遺伝子導入 Ba/F3 細胞株の増殖に対するエヌトレクチニブの抑制活性

*NTRK*融合遺伝子導入 Ba/F3細胞	IC_{50} (nmol/L)
Ba/F3（対照）	>1000
Ba/F3-*TPM3-NTRK1*	2.52
Ba/F3-*LMNA-NTRK1*	1.28
Ba/F3-*ETV6-NTRK1*	2.50
Ba/F3-*BCAN-NTRK1*	0.51
Ba/F3-*SQSTM1-NTRK1*	0.85
Ba/F3-*SCYL3-NTRK1*	1.42
Ba/F3-*PLEKHA6-NTRK1*	1.05
Ba/F3-*VCL-NTRK2*	5.39
Ba/F3-*AFAP1-NTRK2*	2.85
Ba/F3-*TRIP13-NTRK2*	0.70
Ba/F3-*ETV6-NTRK2*	4.12
Ba/F3-*ETV6(e5)-NTRK3(e15)*	4.47
Ba/F3-*ETV6(4)-NTRK3(e14)*	0.37

③*ROS1*融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞[12)]

*TEL-ROS1*融合遺伝子をマウス Ba/F3細胞に導入して作製した細胞株（Ba/F3_*TEL-ROS1*）を用いて、エヌトレクチニブの細胞増殖抑制活性を調べた。エヌトレクチニブ又はクリゾチニブ存在下で72時間培養し、CellTiter-Glo®を用いて ATP 量を定量することで生細胞数を計測し、細胞増殖抑制活性の IC_{50}を算出した。

エヌトレクチニブは、Ba/F3_*TEL-ROS1*の増殖を低濃度で抑制し、IC_{50}は0.005μmol/L であった。同じ条件におけるクリゾチニブの IC_{50}は0.180μmol/L であった。エヌトレクチニブの増殖抑制活性は、IL-3（10ng/mL）共存下で著しく減退し、レスキューされること（IC_{50} = 1.05μmol/L）から、Ba/F3_*TEL-ROS1*の増殖に対する抑制活性は、ROS1阻害に基づくことが示された。

*ROS1*融合遺伝子導入 Ba/F3 細胞の増殖に対するエヌトレクチニブ及びクリゾチニブの抑制活性

薬物	IC_{50}（μmol/L）		
	Ba/F3	Ba/F3_*TEL-ROS1*	
	IL-3 10ng/mL	IL-3 10ng/mL	IL-3非添加
エヌトレクチニブ	2.08	1.05	0.005
クリゾチニブ	2.10	1.45	0.180

④TRK 融合タンパク質依存性細胞に対する作用[13)]

TRK 融合タンパク質依存的に増殖する結腸直腸癌細胞株 KM12 を用いて、TRKA 及び下流のシグナル伝達分子（PLCγ、AKT 及び MAPK）のリン酸化、細胞周期に対する作用などについて評価した。

〈TRKA 及び下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対する作用〉

エヌトレクチニブは、10 nmol/L 以上の濃度で、KM12 細胞における TRKA のリン酸化を阻害し、同時に下流のシグナル伝達分子のリン酸化も阻害した。したがって、エヌトレクチニブによる腫瘍細胞の増殖抑制活性は、標的分子である TRK 融合タンパク質のリン酸化阻害活性と相関すると考えられた。また、標的キナーゼを阻害することで、シグナルの下流に位置し、腫瘍の生存と増殖を担うシグナル伝達分子のリン酸化も阻害することが明らかになった。

〈細胞周期に対する作用〉

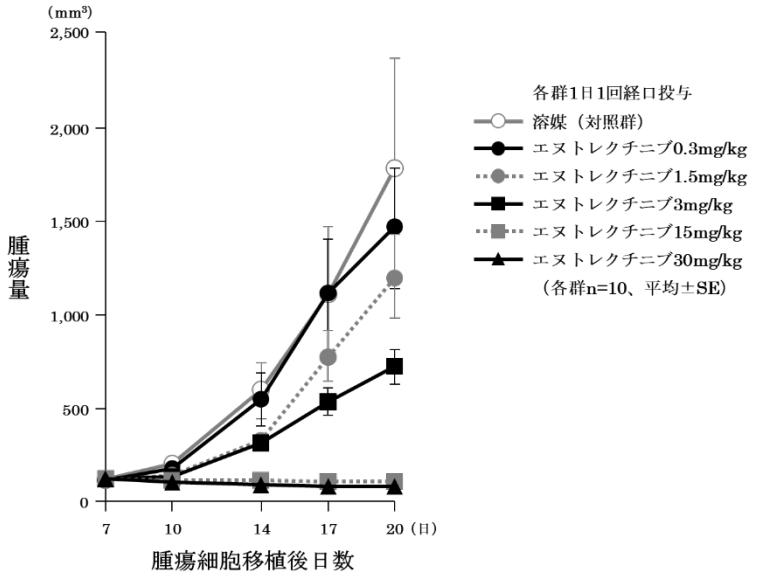
KM12細胞の細胞周期に対するエヌトレクチニブの作用を24～72時間培養後に解析したところ、G1期に細胞が集積するとともに、アポトーシス誘導を示す sub-G1ピーク及びカスパーゼ3/7の活性化が認められた。また、この期間における TRKA 及びその下流のシグナル伝達分子である PLCγ のリン酸化阻害が認められた。*ETV6-NTRK3*を発現する急性骨髄性白血病細胞株 IMS-M2及び MO-91においても、エヌトレクチニブによる G1期での細胞周期停止とアポトーシス誘導が示された。エヌトレクチニブの代謝物 M5について解析したところ、代謝物 M5は、エヌト

レクチニブと同様、KM12細胞の細胞周期をG1期で停止させ、アポトーシス（カスパーゼ3/7を活性化）を誘導した。
NTRK 等のドライバー癌遺伝子に依存して生存・増殖している腫瘍細胞では、エヌトレクチニブによるキナーゼ活性阻害により、生存・増殖に関わるシグナル伝達が遮断され、細胞周期進行はG1期で停止し、アポトーシスを誘導することが示された。

⑤ROS1 融合タンパク質依存性細胞に対する作用[14)]
TEL-ROS1 融合遺伝子を Ba/F3 細胞に導入して作製した細胞株（Ba/F3_*TEL-ROS1*）を用いて、ROS1 リン酸化に対するエヌトレクチニブの作用を調べた。Ba/F3_*TEL-ROS1* 細胞をエヌトレクチニブ共存下で 2 時間培養し、ROS1 リン酸化の状態について、ウエスタンブロットを用いて調べたところ、エヌトレクチニブ処理により、ROS1 のリン酸化が濃度依存的に阻害された。

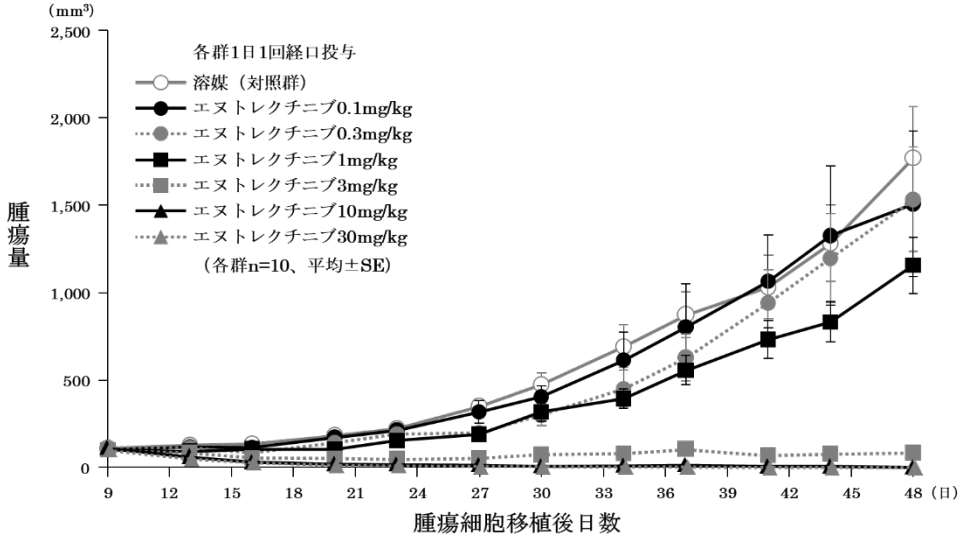
３）*in vivo* 抗腫瘍活性
①TRK 融合タンパク質依存性モデル（マウス）[15)]
〈*TPM3-NTRK1*融合遺伝子を有する結腸直腸癌細胞株 KM12〉
エヌトレクチニブ0.3、1.5、3、15及び30mg/kg を1日1回経口投与した。0.3mg/kg 投与の腫瘍増殖阻害率(TGI)は19%であり、1.5 mg/kg 投与では36%、3mg/kg 投与では64%、15及び30mg/kg 投与では> 100%となって腫瘍の退縮を認め、エヌトレクチニブは用量依存的な腫瘍増殖抑制活性を示した。

KM12 細胞移植モデルにおけるエヌトレクチニブの腫瘍増殖抑制活性



〈*MPRIP-NTRK1*融合遺伝子を有する非小細胞肺癌細胞株 CUTO-3〉
エヌトレクチニブ0.1、0.3、1、3、10及び30mg/kg を1日1回経口投与することで、エヌトレクチニブによる用量依存的な腫瘍増殖抑制活性が示された。本試験では、エヌトレクチニブ0.1及び0.3mg/kg 投与での TGI は16%及び14%、1mg/kg 投与での TGI は37%、3、10及び30mg/kg 投与での TGI はいずれも>100%であった。

CUTO-3 細胞移植モデルにおけるエヌトレクチニブの腫瘍増殖抑制活性



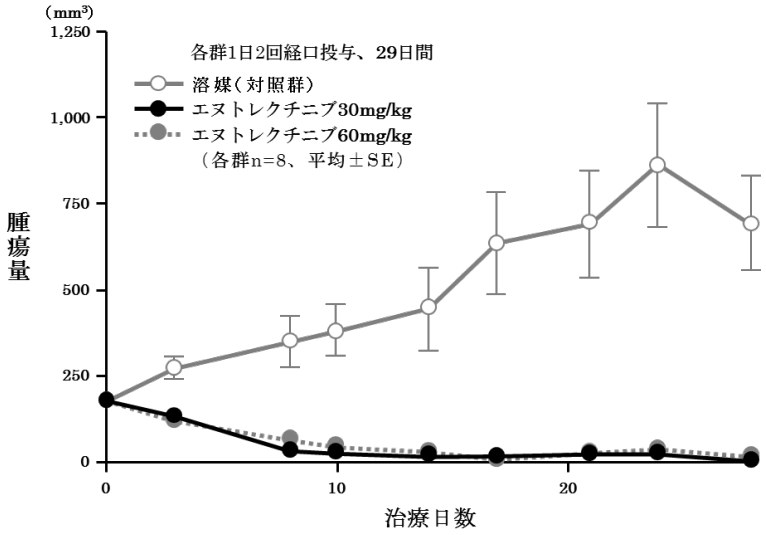
②ROS1 融合タンパク質依存性モデル（マウス）[16)]

〈CTG-0848（*CD74-ROS1*）患者由来非小細胞肺癌（PDX）〉

エヌトレクチニブ 30 及び 60mg/kg を 1 日 2 回 29 日間（ただし、day 0 と day 28 は 1 回のため、合計 56 回）経口投与した。

エヌトレクチニブ 30mg/kg 及び 60mg/kg 投与群では、溶媒投与の対照群と比較し、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制活性が認められ（$p < 0.001$、one-way ANOVA、Newman-Keuls multiple comparison test）、day 28 における腫瘍増殖阻害率（TGI）は順に 134%及び 131%であった。

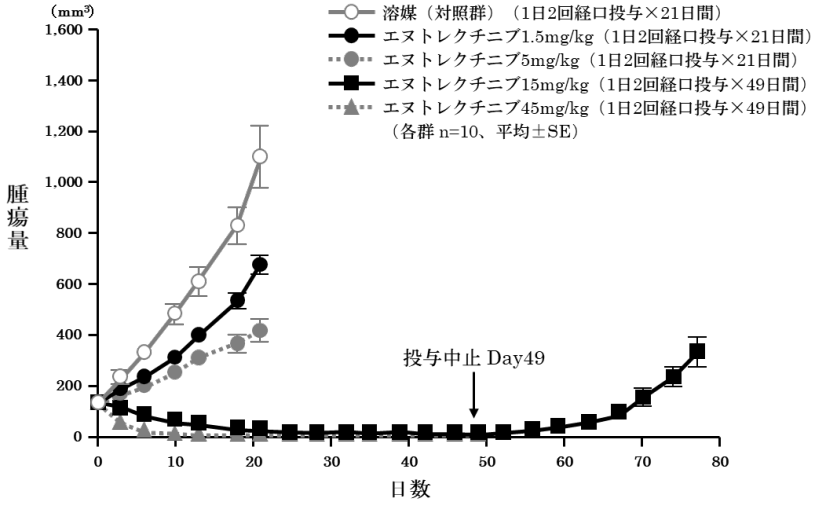
CTG-0848 細胞移植モデルにおけるエヌトレクチニブの腫瘍増殖抑制活性



〈LU-01-0414（*SDC4-ROS1*）患者由来非小細胞肺癌（PDX）〉

エヌトレクチニブ 1.5 及び 5mg/kg を 1 日 2 回 21 日間、15 及び 45mg/kg を 1 日 2 回 49 日間経口投与した。エヌトレクチニブ 1.5、5、15 及び 45mg/kg 投与群の day 21 における TGI は、順に 44%、70%、111%及び 113%であった。

LU-01-0414 細胞移植モデルにおけるエヌトレクチニブの腫瘍増殖抑制活性



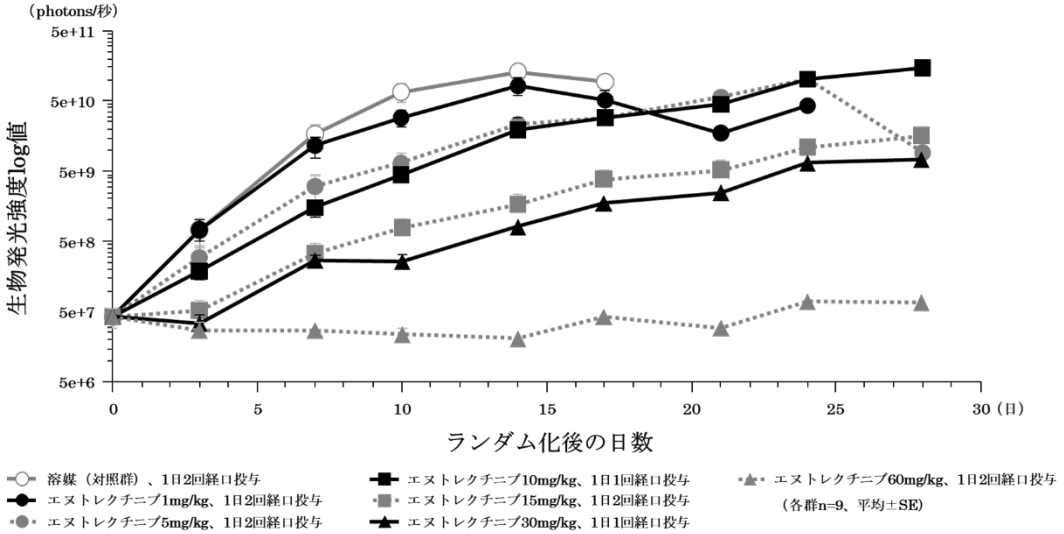
③頭蓋内移植モデル（マウス）[17)]

エヌトレクチニブの中枢神経系での抗腫瘍活性を評価するため、頭蓋内移植モデルを用いた試験を実施した。

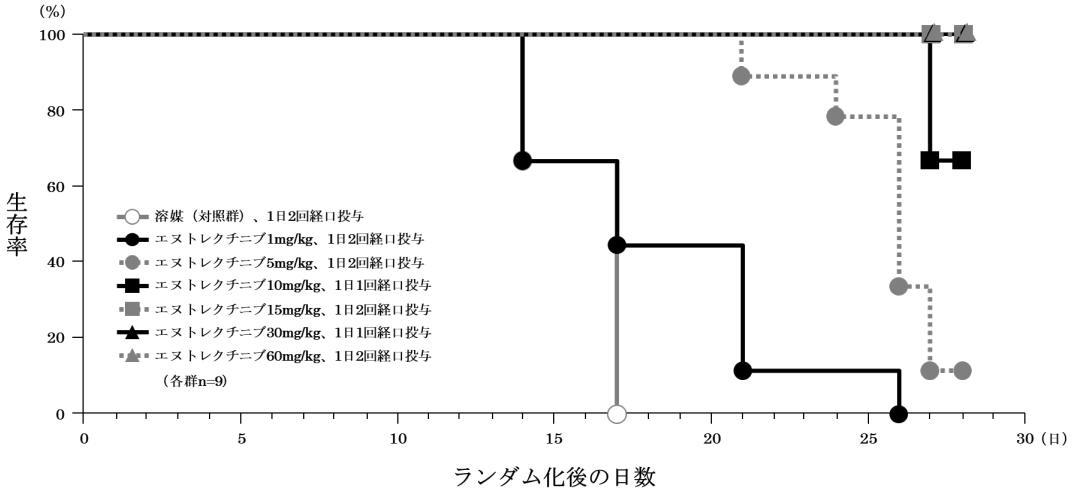
*BCAN-NTRK1*をマウス神経幹細胞に導入して神経膠腫細胞株 BNN4及び BNN2を作製し、本細胞をマウス頭蓋内に同所性移植したモデルでは、エヌトレクチニブ（50mg/kg、1日1回14日間）の経口投与により生存期間の延長が示された。*TPM3-NTRK1*融合遺伝子を有する KM12-Luc細胞をマウス頭蓋内に移植したモデルでは、エヌトレクチニブを経口投与することにより、頭蓋内での腫瘍増殖を用量依存的に抑制した。エヌトレクチニブ1日2回投与では5mg/kg 以上、1日1回投与では10mg/kg 以上で腫瘍の増殖抑制活性が認められ、1日2回60mg/kg 投与で最大活性を示した。また、溶媒投与群では、17日目までに全例が腫瘍死又は体重減少が20%に達し安楽死の対象になったのに対し、エヌトレクチニブ1日2回15mg/kg 以上、又は1日1回30mg/kg 以上では、試験終了の28日目まで27例中27例が生存した。

KM12-Luc 細胞頭蓋内移植モデルにおけるエヌトレクチニブの抗腫瘍効果
-ルシフェラーゼ発光を指標とした腫瘍増殖抑制効果と生存期間の延長

〈腫瘍増殖抑制効果〉



〈生存期間〉



（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

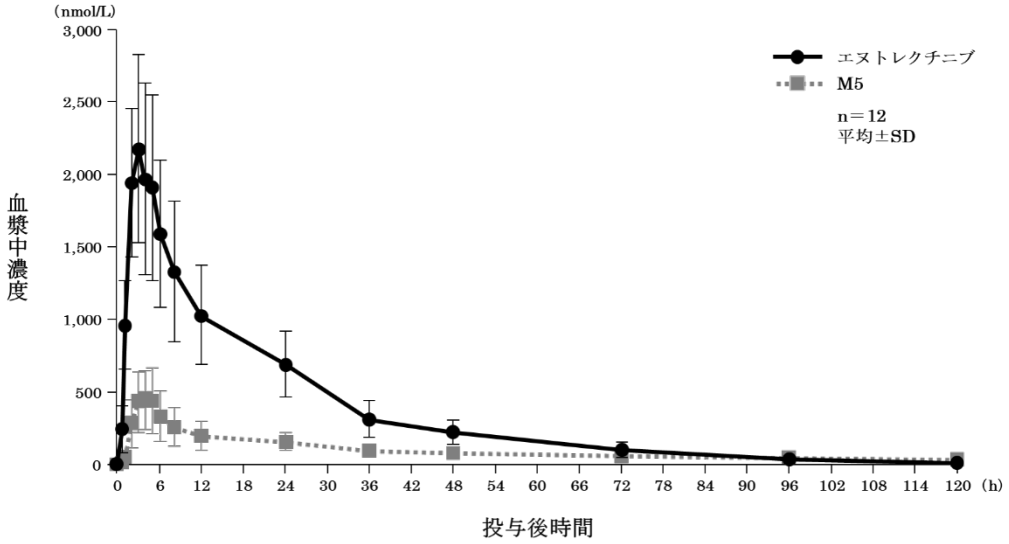
該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

１）単回投与[18)]

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。

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)

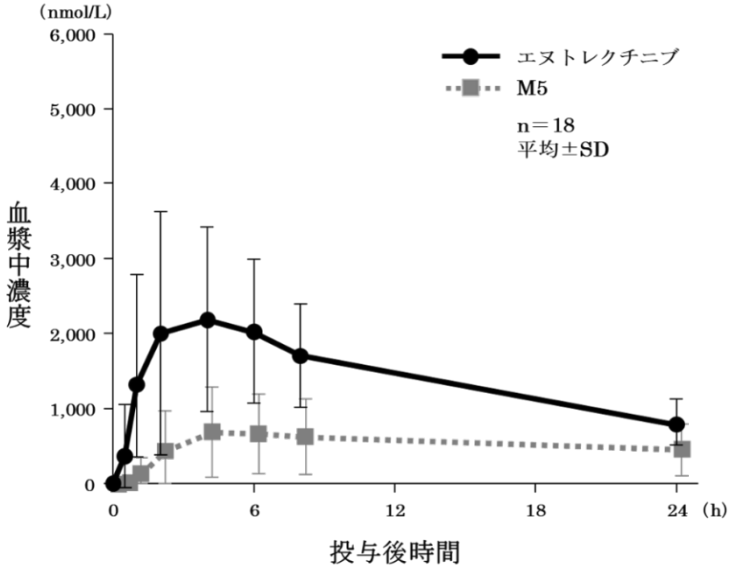
注 1)T_{max} は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。

２）反復投与[19)]

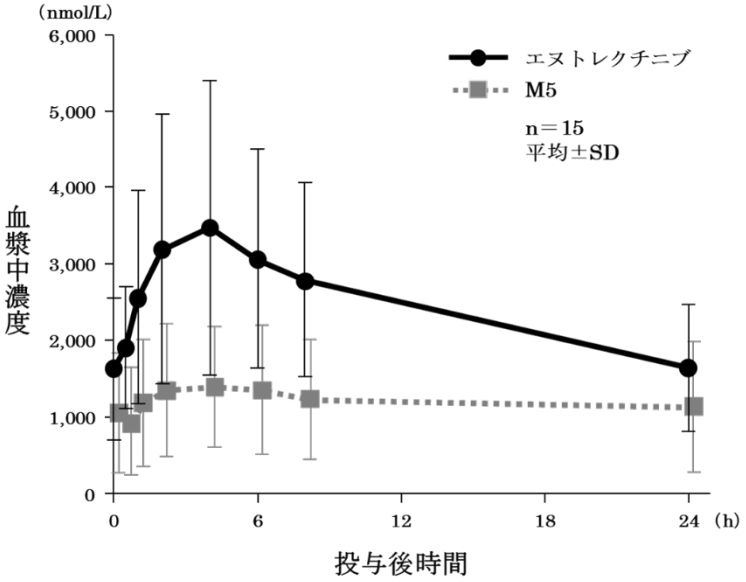
NTRK1/2/3、*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌成人患者※を対象とした第Ⅰ相試験（STARTRK-1）において、癌患者に本剤600mg を1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す（外国人データ）。投与1日目及び14日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値（%幾何変動係数）はそれぞれ1.35（47.0%）及び1.55（49.1%）、M5の蓄積率はそれぞれ2.08（81.7%）及び2.84（93.1%）であり、中程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

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

〈投与1日目〉



〈投与14日目〉



※承認された効能又は効果は、「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」及び「*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

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

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

注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。
注2) n=16
注3) n=9

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響（外国人データ）

食事はエヌトレクチニブの曝露量にほとんど影響を与えなかった。健康成人男性45例に本剤600 mg 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[20)]。

本剤600mg における食事の影響

	薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（食後／空腹時、%）		
		空腹時	食後	比	90%CI（下限）	90%CI（上限）
エヌトレクチニブ	C_{max}(nmol/L)	2,230	2,370	106	98.9	115
	AUC_{last}(nmol/L･h)	49,600	57,200	115	107	123
	AUC_{inf}(nmol/L･h)	50,300	57,900	115	107	124

本試験は2群クロスオーバー試験とし、投与順序はいずれかにランダムに割り付けされた

２）併用薬の影響

CYP3A 基質との臨床薬物相互作用試験（外国人データ）

〈イトラコナゾール〉

イトラコナゾールとの併用により、エヌトレクチニブの血漿中濃度が上昇した。健康成人男性 9 例に、本剤 100mg [注1)]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[21)]。

注 1）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。

〈リファンピシン〉

リファンピシンとの併用により、エヌトレクチニブの血漿中濃度が低下した。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[21)]。

〈ミダゾラム〉

ミダゾラムとの併用により、ミダゾラムの血漿中濃度がわずかに上昇した。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[22)]。

ジゴキシンとの臨床薬物相互作用試験（外国人データ）
ジゴキシンとの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度がわずかに上昇した。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[23]。
プロトンポンプ阻害剤との臨床薬物相互作用試験（外国人データ）
ランソプラゾールとの併用により、エヌトレクチニブの血漿中濃度がわずかに低下した。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[24]。

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法
PKパラメータは、血漿及び尿濃度データからWinNonlin/Phoenixソフトウェア（Certara、Princeton NJ、USA）を用いて、ノンコンパートメントモデルに基づいた解析（NCA）によって求めた。

（２）吸収速度定数
該当資料なし

（３）消失速度定数
該当資料なし

（４）クリアランス
〈外国人データ〉
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見かけの平均全身クリアランス（CL/F）は、36.1 L/hであった[25]。

（５）分布容積
〈外国人データ〉
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（Vz/F）は、961Lであった[24]。

（６）その他
該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法
母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル法を用いた。混合効果モデルはそれぞれの試験における各個人のデータを統合して、パラメータの値、共変量効果、個体間変動、個体内変動及び残差を推定した。全ての個人毎のパラメータは母集団パラメータの推定値の応答曲線から求められた。解析ソフトウェアNONMEMを用いてPKパラメータの母集団平均値（及び分散）を求めた。このパラメータは曝露量を推定するために用いた。

（２）パラメータ変動要因
母集団薬物動態（PopPK）解析には3本の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験に組み込まれた成人または小児がん患者276例（STARTRK-1試験：57例、STARTRK-2試験：203例、STARTRK-NG試験：16例）のデータが用いられ、非線形混合効果モデルによって解析が行われた。母集団薬物動態解析の結果、クリアランス及び分布容積に体重が共変量として選択されたが、成人におい

ては共変量による用量調節の必要はないと考えられた。また、年齢及び性別は共変量として特定されなかった。

４．吸収

「Ⅶ－１（２）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

＜参考：マウス、ラット、イヌ＞[26)]

マウス、ラット及びイヌにエヌトレクチニブを単回経口投与した際、エヌトレクチニブはいずれの動物種においても、多くの投与群で投与後3時間前後に最高血漿中薬物濃度に達した。エヌトレクチニブの経口投与後の吸収は比較的良好であり、バイオアベイラビリティは31～76%の範囲にあった。

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[27)]

ラットを対象とした4週間間欠経口投与試験においても、100及び200mg/kg の用量群で、最終投与後24時間での脳組織中のエヌトレクチニブ濃度を測定しており、それらの血漿中濃度に対する比（0.57～1.1）より、エヌトレクチニブがラット脳組織へ移行することが認められた。

ラット 4 週間間欠反復経口投与試験における最終投与後 24 時間の血漿中濃度に対する脳組織中エヌトレクチニブ濃度比

用量 (mg/kg/日)	性別	血漿中濃度　C_{24h}、μmol/L (mean±SD、n=3)	脳組織／血漿比
100	雄	1.36± 0.58	0.574
	雌	2.43±0.62	0.591
200	雄	3.82±1.52	0.592
	雌	7.37±1.46	1.10

＜参考：イヌ＞[28)]

イヌ4週間間欠投与毒性試験において、最終投与（Day 42）後24時間での血漿中及び脳組織中のエヌトレクチニブ濃度を測定して、脳への移行性を評価した。血漿中に対する脳組織中のエヌトレクチニブ濃度比は1.3以上であり、イヌの脳内にエヌトレクチニブが移行することが確認された。

イヌ 4 週間間欠投与試験における最終投与後 24 時間の血漿中濃度に対する脳組織中エヌトレクチニブ濃度比

用　　量 (mg/kg/day)	性別	血漿中濃度 C_{24h}、μmol/L (n=5)	小脳／血漿比 (n=3)	大脳皮質／血漿比 (n=3)	脳幹／血漿比 (n=3)
30	雄	0.370±0.349	1.49±0.77	1.60 ± 0.60	1.36 ± 0.54
	雌	0.163±0.215	1.74±1.53	1.87 ± 1.66	2.17 ± 1.93
60	雄	0.620±0.173	1.79±0.27	1.72 ± 0.36	1.67 ± 0.50
	雌	0.458±0.204	1.96±0.76	1.88 ± 0.60	1.57 ± 0.99

値は平均値±標準偏差を示す。

（２）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[29)]

妊娠雌ラット（25例／群）にエヌトレクチニブ12.5、50及び200 mg/kg/日を、妊娠6から17日ま

で（器官形成期）1日1回投与し、それぞれの雌について妊娠20日に帝王切開を実施して、本剤の胚・胎児へ影響を評価した。
50及び200mg/kg/日で用量依存性の胎児体重減少が認められ（最大でそれぞれ10.8%及び35.9%）、毒性変化と考えられた。また、エヌトレクチニブに関連した胎児の外表・骨格異常が200mg/kg/日でみられた。これらの結果から、エヌトレクチニブは血液－胎盤関門を通過すると考えられた。

（３）乳汁への移行性

該当資料なし

（４）髄液への移行性

該当資料なし
＜参考：ラット＞[30)]
定常状態時の脳組織及び CSF へのエヌトレクチニブ及び M5の移行程度を確認するため、ラットにエヌトレクチニブを6mg/kg の急速静脈内投与後に0.032mg/min/kg の点滴持続静脈内投与を6時間まで実施した。点滴開始から6時間では血漿中及び脳組織中のエヌトレクチニブ濃度は完全には定常状態に達していないものの、5時間での CSF 中の濃度は0.985± 0.190nmol/L であった。なお、M5濃度は CSF 中では定量下限未満であった。

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし
＜参考：ラット＞[31)]
雄の白色ラット（Sprague-Dawley）及び有色ラット（Long Evans）に^{14}C エヌトレクチニブを20mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織分布を、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて投与後168時間まで評価した。
白色ラットに単回経口投与後の放射能は投与後1時間より体内に広範囲に分布し、評価したほとんどの組織の放射能は投与後3～8時間で最高濃度に達した。尿や胆汁を除き、C_{max} が高かった組織は、肝臓、肺、副腎、腎臓、腎皮質及び甲状腺であった。一方、C_{max} が低かった組織は、骨、精巣、眼球、精嚢及び精巣上体であった。放射能は緩徐に低下し、評価した組織の半数程度で、投与後72時間まで放射能が確認された。中枢神経系においては、脈絡叢及び下垂体以外の組織にはほとんど放射能が認められなかったが、これは本試験の検出下限（179ng eq/g（0.32μmol/L））が高いためと考えられた。
有色ラットに単回経口投与後の放射能の組織分布は白色ラットと同様であったが、メラニン含有部位、特にブドウ膜で白色ラットより高く、消失の遅い放射能の推移が確認された。

雄白色ラット単回経口投与時の組織中放射能（平均値）

組織	放射能濃度(ng eq/mL or g)					
	1h	3h	8h	24h	72h	168h
副腎	6410	22500	16400	3750	765	426
胆汁	38300	129000	42200	4980	ND	ND
血液	1350	2660	1570	BLQ	BLQ	ND
骨	BLQ	378	348	BLQ	ND	ND
骨髄	2020	11600	11500	1580	335	223
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
脈絡叢	1890	5880	5250	1510	437	ND
精巣上体	BLQ	664	1190	702	265	ND
眼	BLQ	523	388	BLQ	ND	ND
眼 ブドウ膜	970	3590	2680	608	ND	ND
ハーダー腺	658	3840	11200	10900	2830	384
腎皮質	6010	21800	13600	2560	701	314
腎臓髄質	4970	18800	15400	3130	781	319
腎臓	5410	20300	14600	2820	733	316

組織	放射能濃度(ng eq/mL or g)					
	1h	3h	8h	24h	72h	168h
肝臓	12800	38300	17700	3430	965	310
肺	6790	33500	29200	2730	200	ND
リンパ節	1180	6550	8510	1690	454	BLQ
膵臓	3250	14000	10400	2100	434	216
下垂体	3190	15100	14600	2760	552	BLQ
前立腺	717	4000	5180	849	BLQ	ND
精嚢	BLQ	953	1180	BLQ	BLQ	ND
皮膚	412	1880	2300	818	BLQ	ND
小腸	1460	7730	6380	1000	BLQ	ND
脾臓	5210	19200	15800	2690	759	463
精巣	BLQ	249	432	380	BLQ	ND
胸腺	641	4300	6530	1350	BLQ	BLQ
甲状腺	4490	19500	15700	2600	691	445

BLQ：検出下限（179 ng eq/g（0.32 μmol/L））未満、ND：No data
値は各時点3例の平均値を示す。

雄有色ラット単回経口投与時の組織中放射能（平均値）

組織	放射能濃度(ng eq/mL or g)					
	1h	3h	8h	24h	72h	168h
副腎	4990	19200	17300	3720	734	453
胆汁	55400	66200	39300	5380	ND	ND
血液	1210	2370	1850	BLQ	ND	ND
骨	BLQ	381	410	BLQ	ND	ND
骨髄	1310	6590	10900	1540	352	241
小脳	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
大脳	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
脈絡叢	1580	4160	5630	1410	492	ND
精巣上体	BLQ	463	1050	768	204	BLQ
眼	210	1440	3520	4000	4160	3410
眼 ブドウ膜	1180	7350	22500	23200	24100	16800
ハーダー腺	438	3410	11100	10400	4530	604
腎皮質	4020	15600	13600	2160	740	407
腎臓髄質	3630	14000	15300	2880	939	417
腎臓	3790	14800	14500	2530	836	410
肝臓	9710	29800	21100	3230	987	319
肺	4490	24100	44900	2820	250	BLQ
リンパ節	882	4830	10400	1710	507	326
膵臓	2390	9560	10900	1730	395	205
下垂体	2310	15500	31500	5650	2210	1140
前立腺	484	2100	4110	667	BLQ	ND
精嚢	BLQ	799	1130	210	BLQ	ND
皮膚	240	1040	1840	544	BLQ	BLQ
皮膚（有色）	259	1160	2120	990	525	BLQ
小腸	2590	5960	6980	1040	BLQ	BLQ
脾臓	3840	13000	16500	2440	797	514
精巣	BLQ	222	519	423	BLQ	ND
胸腺	497	3070	6230	1230	257	BLQ
甲状腺	3370	11700	12700	2630	693	458

BLQ：検出下限（179 ng eq/g（0.32 μmol/L））未満、ND：No data
値は各時点3例の平均値を示す。

（６）血漿蛋白結合率

エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 のヒト血漿中における *in vitro* 蛋白結合率はいずれも99%以上であった[32]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

〈外国人データ〉

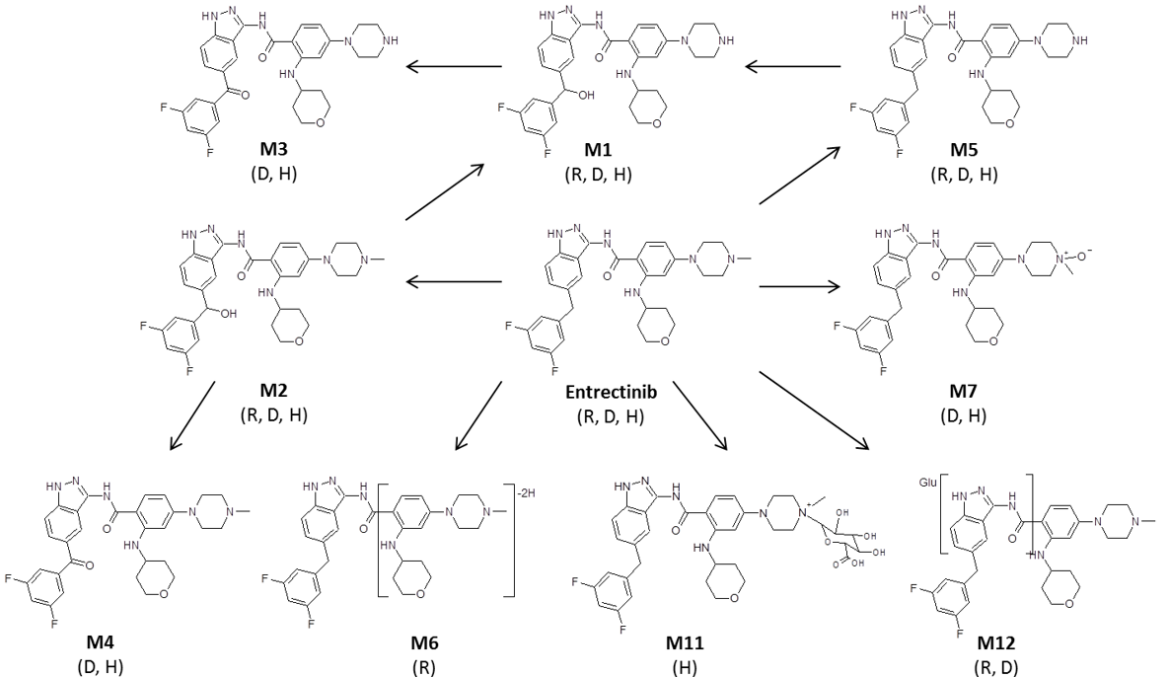
ヒトの血漿中に検出された主な代謝物は M5 及びN-グルクロン酸抱合体であった[25]。

〈参考：*in vitro*〉

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、主活性代謝物である M5 が生成する。その他の CYP 及び UGT1A4 も代謝に関与している[9,33]。

M5 の代謝試験は実施していない。以下の代謝経路が推定されている。

エヌトレクチニブの推定代謝経路



R:Rat、D:Dog、H:Human

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

12 種類の遺伝子組換えヒト CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5）とエヌトレクチニブ（10 μmol/L）を 60 分間インキュベートした結果、エヌトレクチニブの減少率が 15%以上であったのは CYP2C9、2C19 及び 3A4 であり、エヌトレクチニブ残存率はそれぞれ 85、79、56%であった。更に、エヌトレクチニブの代謝物の生成には多くの CYP 分子種（1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5）の関与が認められた[34]。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康成人男性に ^{14}C エヌトレクチニブを 600mg（200μCi）単回経口投与したときの、血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイルを Radio-HPLC を用いて評価した。

投与後 24 時間までの pooled 血漿中ではエヌトレクチニブの存在比が 68%以上と多く、M5 及び M11 が血漿中総放射能の 10%以上を占める代謝物であった。そのほか、M3 及び M7 が検出された。糞中では動物でも認められている M1、M2 及び M5 が投与量の 10%を超える代謝物として検出された。M11 は尿中、糞中合わせても検出されたのは投与量の 1%未満であった。
M5 はエヌトレクチニブと同程度の TRKA、TRKB、ROS1 及び ALK に対するキナーゼ活性を示した[35]（*in vitro*）。
「Ⅵ－２（２）薬効を裏付ける試験成績」の項参照。

経口投与時の血漿中代謝物プロファイル

時間(h)	放射能プロファイルの割合(%)				
	M3[a]	M5	M7	M11[a]	Entrectinib
2	ND	ND	ND	ND	100
4	0.215	14.1	2.89	1.60	81.2
8	0.126	9.99	ND	12.5	77.4
0–24(Pooled)	1.31	11.5	ND	18.6	68.6

経口投与時の尿糞中代謝物プロファイル

	代謝物量(%)								
	M1	M2	M3[a]	M4	M5	M7	M8	M11[a]	Entrectinib
尿	0.482	0.782	0.0312	ND	0.171	0.279	0.488	0.165	0.663
糞	14.2	9.45	1.22	0.185	22.1	ND	ND	0.0583	35.7
合計	14.7	10.2	1.25	0.185	22.2	0.279	0.488	0.224	36.4

ND: not detected.

[a]：M3と M11はラジオクロマトグラムでは重なるため、相対的な比率をマススペクトルの選択的イオンのモニタリング基づいて求め使用した。

７．排泄

〈外国人データ〉
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[25]。

８．トランスポーターに関する情報

エヌトレクチニブと M5 のトランスポーター阻害能について *in vitro* 試験が実施され、エヌトレクチニブは P-糖タンパク（P-gp）に対する阻害能を有していることが示されたことから、健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験（RXDX-101-13 試験）において、本剤が典型基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。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（*in vitro*）。
本剤を 600mg の用量でジゴキシンと併用したとき、ジゴキシンの吸収は遅延し約 1 時間後に C_{max} に到達した。ジゴキシンの尿中排泄量の投与量に対する割合（$Fe_{0\text{-}72}$）は、ジゴキシンを本剤と併用投与時、及びジゴキシン単独投与時でそれぞれ 44.4%及び 40.6%であった。ジゴキシンの腎クリアランス（CLr）は、ジゴキシンを本剤と併用投与時、及びジゴキシン単独投与時でそれぞれ 124mL/min 及び 131mL/min であった[36]。
（「Ⅶ－１（４）－２）併用薬の影響」参照）

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

〈外国人データ〉

小児における薬物動態

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/m² 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 0.43～0.50m² の範囲では 0.65～0.74 であった一方、体表面積が 0.51～1.50m² の範囲では 0.85～1.28 であった[37]。

肝機能障害患者における薬物動態

肝機能障害患者に、本剤 100mg[注)]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[38]。（「Ⅷ－６（３）肝機能障害患者」参照）

注）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。

11. その他

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

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。

〈解説〉
本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与する必要があることから設定した。
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必要があることから、その旨記載した。

２．禁忌内容とその理由

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

〈解説〉
医療用医薬品に一般的な注意として設定した。本剤の投与にあたっては、本剤に含まれる成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。
（「Ⅳ－２（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」参照）

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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］

〈解説〉
本剤の臨床試験において、心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害が認められており、定期的な心機能、CK 等の検査を行うことが必要と考えたことから注意喚起として設定した。
（「Ⅷ－８（１）重大な副作用と初期症状」参照）

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

（２）腎機能障害患者

設定されていない

（３）肝機能障害患者

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］

〈解説〉

本剤は主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害患者に本剤を投与した場合、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。そのため、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必要があることから設定した。

（「Ⅶ－10．特定の背景を有する患者 ＜肝機能障害患者における薬物動態＞」参照）

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］ 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2.2 参照］

〈解説〉

9.4.1 及び 9.4.2

エヌトレクチニブをラットの妊娠 6～17 日に投与したところ、胚・胎児に対する影響がみられた。母動物の毒性（体重増加量の減少及び摂餌量低下）及び外表及び骨格異常を含む胚・胎児毒性が 200mg/kg/日で認められた（最高推奨臨床用量［MRHD］における $AUC_{0\text{-}24h}$ の 2.6 倍）。胎児体重の減少が 50mg/kg/日以上でみられ（MRHD における $AUC_{0\text{-}24h}$ の 0.9 倍）、12.5mg/kg/日では胚・胎児発生に対する影響はみられなかった（MRHD における $AUC_{0\text{-}24h}$ の 0.2 倍）。

また、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は陰性であったが、*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。

上記所見に基づき、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、避妊が必要と考えたため、設定した。なお、投与終了後の避妊期間として、本剤の半減期及び、女性は月経周期を考慮して 5 週間、男性は精子周期を考慮して 90 日間を目安とすること。

（５）妊婦

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］

〈解説〉

妊娠ラットにおける所見及び本剤の対象となる疾患の重篤性を鑑み、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤の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が適切と考え、設定した。

（６）授乳婦

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。

〈解説〉

本剤の乳汁移行等に関する情報はないものの、本剤の主活性代謝物である M5 は breast cancer resistance protein（BCRP）の基質であり、BCRP は授乳期に乳腺細胞で発現が増加し、薬物の排出に関与していることが認められている [39]。したがって、M5 が乳汁移行する可能性があり、授乳は推奨できないため、設定した。

（７）小児等

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。

〈解説〉

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

小児患者に対する臨床試験 STARTRK-NG 試験は、製造販売用製剤とは別の製剤を用いて行われ、小児患者に対して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ため、その旨を記載した。

また、本剤の製造販売用製剤を小児に投与した経験はないことから、小児患者における製造販売用製剤の用法用量を検討するために、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験、STARTRK-NG 試験の PK データに基づき、母集団薬物動態解析モデルを構築し、modeling & simulation により 4 歳以上の小児用量の予測を行った。4 歳未満の小児用量ついては、主代謝酵素である CYP3A の発現量が発達過程で変化することから、その発現量変化を考慮した PBPK モデルによる予測を行った。その結果、生後 6 カ月以上小児に対して、成人に 600mg を投与したときの曝露範囲と同様になるときの用量は、300mg/m² であることが示唆されたが、4 歳未満の小児における PK データが限られており、当該モデルの適切性に関する検証が十分に行われていないことから、十分な検討は行われていない旨を記載した。

〈*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〉

本剤の承認時に用いた臨床成績における *ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者は成人を対象としていたことから、小児に対する臨床試験は行われていない旨を記載した。

【参考：小児における薬物動態】

「Ⅶ－10．特定の背景を有する患者 ＜小児における薬物動態＞」を参照すること。

（８）高齢者

設定されていない

７．相互作用

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

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。
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	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	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。

［16.7.3 参照］	注意すること。	

〈解説〉

「Ⅶ－１（４）２）併用薬の影響」を参照すること。

８．副作用

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。

（１）重大な副作用と初期症状

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%）

〈解説〉

発現頻度は本邦における効能又は効果、用法及び用量に準じ、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。なお、ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験の 3 試験（安全性解析対象集団 339 例）における統合解析結果は各項に記載する。

11.1.1 ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験の 3 試験（安全性解析対象集団 339 例）において、心臓障害が認められていることから設定した（「11. 副作用」の発現頻度の集計に用いられているのは、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における成績である）。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。

〈心臓障害の発現状況[注1)]〉

心臓障害（QT 間隔延長を除く）に関連する事象は 48 例（14.2%）、うち Grade 3 以上の事象は 16 例（4.7%）に発現した。重篤な事象は 14 例（4.1%）に発現し、うち 2 例は心肺停止により、1 例は心原性ショックにより死亡した。なお、心肺停止 2 例及び心原性ショック 1 例と本剤との関連性は報告医師により否定されている。

臨床試験における心臓障害（QT 間隔延長を除く）の発現状況[注2)]（有害事象、n＝339）

事象名	全 Grade 例数（%）	CTCAE ver. 4.03 による Grade 別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
頻脈	10（2.9）	8	2			
心房細動	7（2.1）	2	5			
徐脈	7（2.1）	7				
洞性徐脈	4（1.2）	3	1			
肺水腫	3（0.9）	1		2		
心嚢液貯留	3（0.9）			2	1	
駆出率減少	3（0.9）		1	2		
心不全	3（0.9）	1		2		
うっ血性心不全	3（0.9）		2	1		
心拡大	3（0.9）	2	1			
洞性頻脈	2（0.6）	2				
狭心症	2（0.6）	2				
心タンポナーデ	2（0.6）			1	1	

事象名	全 Grade 例数（%）	CTCAE ver. 4.03 による Grade 別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心肺停止	2（0.6）					2
心筋梗塞	2（0.6）	1		1		
動悸	2（0.6）	1	1			

MedDRA ver.21.0

注 1）因果関係が否定された症例を含む。
注 2）心臓障害（QT 間隔延長を除く）を 2 例以上発現した有害事象。

11.1.2 ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験の 3 試験（安全性解析対象集団 339 例）において、QT 間隔延長が認められていることから設定した（「11. 副作用」の発現頻度の集計に用いられているのは、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における成績である）。
〈QT 間隔延長の発現状況[注)]〉
QT 間隔延長に関連する事象は 5 例（1.5%）に発現した。5 例中 4 例は投与量を変更せず継続、1 例は減量した。5 例中 4 例が回復し、1 例が未回復であった。

臨床試験における QT 間隔延長の発現状況（有害事象、n=339）

事象名	全 Grade 例数（%）	CTCAE ver. 4.03 による Grade 別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心電図 QT 延長	5（1.5）	4		1		

MedDRA ver. 21.0

注）因果関係が否定された症例を含む。

11.1.3 ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験の 3 試験（安全性解析対象集団 339 例）において、認知障害・運動失調が認められていることから設定した（「11. 副作用」の発現頻度の集計に用いられているのは、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における成績である）。
〈認知障害・運動失調の発現状況[注)]〉
認知障害・運動失調に関連する事象は 123 例（36.3%）に発現した。うち Grade 3 以上の事象は 18 例（5.3%）に発現した。重篤な事象のうちで、本剤との関連性が否定されなかった事象は、認知障害が 4 例、精神状態変化が 2 例、運動失調が 2 例、構語障害、小脳性運動失調が各 1 例であった。いずれの事象も本剤の休薬、減量もしくは中止後に回復した。

臨床試験における認知障害・運動失調の発現状況（有害事象、n=339）

事象名	全 Grade 例数（%）	CTCAE ver. 4.03 による Grade 別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
認知障害	28（8.3）	17	6	5		
錯乱状態	26（7.7）	17	5	4		
平衡障害	25（7.4）	22	3			
歩行障害	23（6.8）	16	7			
注意力障害	16（4.7）	15		1		
運動失調	16（4.7）	9	4	3		
記憶障害	13（3.8）	11	2			
健忘	9（2.7）	9				
構語障害	9（2.7）	6	1	2		
精神状態変化	6（1.8）	1		5		
幻覚	4（1.2）	3	1			
譫妄	3（0.9）	2		1		
精神障害	1（0.3）			1		
幻視	1（0.3）	1				
測定障害	1（0.3）	1				
小脳性運動失調	1（0.3）	1				

MedDRA ver. 21.0

注）因果関係が否定された症例を含む。

11.1.4 ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験の 3 試験（安全性解析対象集団 339 例）において、間質性肺疾患が認められていることから設定した（「11. 副作用」の発現頻度の集計に用いられているのは、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における成績である）。
〈間質性肺疾患の発現状況[注)]〉
間質性肺疾患に関連する事象は 8 例（2.4%）に発現した。うち Grade 3 以上の事象は 1 例（0.3%）に、重篤な事象は 2 例（0.6%）に発現した。

臨床試験における間質性肺疾患の発現状況（有害事象、n=339）

事象名	全 Grade 例数（%）	CTCAE ver. 4.03 による Grade 別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	4（1.2）		3	1		
放射線性肺臓炎	3（0.9）	3				
胞隔炎	1（0.3）	1				
間質性肺疾患	1（0.3）		1			

MedDRA ver. 21.0

注）因果関係が否定された症例を含む。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。
〈*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。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。
〈*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。

ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験の 3 試験（安全性解析対象集団 339 例）では承認された効能及び効果、用法及び用量以外の情報を含むが、当社として推奨するものではない。
（「Ｖ－１．効能又は効果」「Ｖ－３．用法及び用量」参照）

（２）その他の副作用

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	筋痙縮、筋骨格痛	骨折

		低下		
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。

〈解説〉

発現頻度は、本邦における効能又は効果、用法及び用量に準じ、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。本剤の投与後、これらの副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。なお、ALKA 試験、STARTRK-1 試験、STARTRK-2 試験の 3 試験（安全性解析対象集団 339 例）における統合解析結果は、下記の＜参考情報＞に記載の通りである。

＜参考情報＞

統合解析に組み入れた安全性解析対象集団における副作用一覧（「Ｖ－５（７）その他」の項参照）

事象名	n＝339
神経系障害	239 (70.5%)
味覚異常	142 (41.9%)
浮動性めまい	89 (26.3%)
錯感覚	65 (19.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	23 (6.8%)
認知障害	23 (6.8%)
知覚過敏	23 (6.8%)
末梢性ニューロパチー	23 (6.8%)
平衡障害	17 (5.0%)
傾眠	16 (4.7%)
注意力障害	13 (3.8%)
頭痛	12 (3.5%)
運動失調	11 (3.2%)
記憶障害	9 (2.7%)
感覚鈍麻	8 (2.4%)
構語障害	7 (2.1%)
健忘	6 (1.8%)
振戦	6 (1.8%)
末梢性運動ニューロパチー	4 (1.2%)
失語症	3 (0.9%)
異常感覚	2 (0.6%)
味覚消失	2 (0.6%)
異痛症	2 (0.6%)
ジスキネジア	2 (0.6%)
失神	2 (0.6%)
失神寸前の状態	1 (0.3%)
固定姿勢保持困難	1 (0.3%)
自律神経失調	1 (0.3%)
小脳性運動失調	1 (0.3%)
意識レベルの低下	1 (0.3%)
体位性めまい	1 (0.3%)
書字障害	1 (0.3%)
測定障害	1 (0.3%)
顔面麻痺	1 (0.3%)
微細運動機能障害	1 (0.3%)
不全片麻痺	1 (0.3%)
過眠症	1 (0.3%)
味覚減退	1 (0.3%)
辺縁系脳炎	1 (0.3%)
片頭痛	1 (0.3%)
ミオクローヌス	1 (0.3%)
腓骨神経麻痺	1 (0.3%)
精神運動機能障害	1 (0.3%)
下肢静止不能症候群	1 (0.3%)
感覚障害	1 (0.3%)
三叉神経痛	1 (0.3%)

事象名	n＝339
視野欠損	1 (0.3%)
胃腸障害	212 (62.5%)
便秘	79 (23.3%)
下痢	78 (23.0%)
悪心	67 (19.8%)
嘔吐	47 (13.9%)
嚥下障害	20 (5.9%)
口内乾燥	19 (5.6%)
口の感覚鈍麻	14 (4.1%)
口の錯感覚	13 (3.8%)
消化不良	12 (3.5%)
鼓腸	10 (2.9%)
胃食道逆流性疾患	9 (2.7%)
口内炎	9 (2.7%)
腹痛	7 (2.1%)
上腹部痛	6 (1.8%)
腹部膨満	4 (1.2%)
口腔知覚不全	4 (1.2%)
食道炎	3 (0.9%)
口腔内痛	3 (0.9%)
腹部不快感	2 (0.6%)
嚥下痛	2 (0.6%)
食道痛	2 (0.6%)
肛門失禁	1 (0.3%)
肛門直腸障害	1 (0.3%)
心窩部不快感	1 (0.3%)
歯肉痛	1 (0.3%)
舌痛	1 (0.3%)
メレナ	1 (0.3%)
唾液腺痛	1 (0.3%)
流涎過多	1 (0.3%)
舌不快感	1 (0.3%)
変色歯	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	178 (52.5%)
疲労	97 (28.6%)
末梢性浮腫	49 (14.5%)
無力症	30 (8.8%)
歩行障害	19 (5.6%)
浮腫	14 (4.1%)
発熱	8 (2.4%)
顔面浮腫	7 (2.1%)
全身性浮腫	7 (2.1%)
倦怠感	6 (1.8%)
評価不能の事象	6 (1.8%)
末梢腫脹	5 (1.5%)

事象名	n＝339
不明確な障害	4 (1.2%)
限局性浮腫	4 (1.2%)
粘膜の炎症	3 (0.9%)
疼痛	3 (0.9%)
非心臓性胸痛	1 (0.3%)
胸部不快感	1 (0.3%)
胸痛	1 (0.3%)
悪寒	1 (0.3%)
顔面痛	1 (0.3%)
腫脹	1 (0.3%)
乾燥症	1 (0.3%)
臨床検査	139 (41.0%)
体重増加	65 (19.2%)
血中クレアチニン増加	46 (13.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (9.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (8.3%)
好中球数減少	18 (5.3%)
白血球数減少	14 (4.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.1%)
心電図ＱＴ延長	5 (1.5%)
リパーゼ増加	5 (1.5%)
リンパ球数減少	4 (1.2%)
アミラーゼ増加	4 (1.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.2%)
血中尿酸増加	4 (1.2%)
血小板数減少	3 (0.9%)
体重減少	3 (0.9%)
血中ビリルビン増加	2 (0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)
ヘモグロビン減少	2 (0.6%)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.6%)
血圧低下	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3%)
血中尿素増加	1 (0.3%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.3%)
国際標準比増加	1 (0.3%)
眼圧上昇	1 (0.3%)
トロポニン増加	1 (0.3%)
体重異常	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	107 (31.6%)
筋肉痛	54 (15.9%)
関節痛	43 (12.7%)

事象名	n＝339
筋力低下	23 (6.8%)
四肢痛	8 (2.4%)
筋痙縮	6 (1.8%)
筋骨格痛	4 (1.2%)
背部痛	3 (0.9%)
変形性関節症	3 (0.9%)
関節腫脹	2 (0.6%)
四肢不快感	2 (0.6%)
筋肉疲労	2 (0.6%)
姿勢異常	2 (0.6%)
関節炎	1 (0.3%)
側腹部痛	1 (0.3%)
関節硬直	1 (0.3%)
頚部痛	1 (0.3%)
骨壊死	1 (0.3%)
強皮症	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	86 (25.4%)
発疹	20 (5.9%)
皮膚乾燥	16 (4.7%)
そう痒症	15 (4.4%)
光線過敏性反応	10 (2.9%)
皮膚疼痛	9 (2.7%)
ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8%)
斑状丘疹状皮疹	6 (1.8%)
脱毛症	4 (1.2%)
アレルギー性皮膚炎	4 (1.2%)
皮膚灼熱感	4 (1.2%)
湿疹	3 (0.9%)
紅斑	3 (0.9%)
多汗症	2 (0.6%)
そう痒性皮疹	2 (0.6%)
皮膚炎	1 (0.3%)
多毛症	1 (0.3%)
爪変色	1 (0.3%)
爪の障害	1 (0.3%)
爪ジストロフィー	1 (0.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3%)
点状出血	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	1 (0.3%)
皮膚不快感	1 (0.3%)
皮膚刺激	1 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	67 (19.8%)
高尿酸血症	18 (5.3%)
食欲減退	17 (5.0%)
低リン酸血症	9 (2.7%)
高ナトリウム血症	8 (2.4%)
食欲亢進	7 (2.1%)

事象名	n＝339
脱水	6 (1.8%)
低カリウム血症	4 (1.2%)
低ナトリウム血症	3 (0.9%)
高カリウム血症	3 (0.9%)
体液貯留	2 (0.6%)
高血糖	2 (0.6%)
高リン酸塩血症	1 (0.3%)
アルコール不耐性	1 (0.3%)
食欲障害	1 (0.3%)
痛風	1 (0.3%)
高クレアチニン血症	1 (0.3%)
高リパーゼ血症	1 (0.3%)
高マグネシウム血症	1 (0.3%)
低アルブミン血症	1 (0.3%)
低マグネシウム血症	1 (0.3%)
ビタミンＢ12 欠乏	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	**55 (16.2%)**
貧血	38 (11.2%)
好中球減少症	18 (5.3%)
白血球減少症	3 (0.9%)
リンパ球減少症	3 (0.9%)
血小板減少症	2 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**45 (13.3%)**
呼吸困難	16 (4.7%)
口腔咽頭痛	7 (2.1%)
発声障害	5 (1.5%)
咳嗽	3 (0.9%)
労作性呼吸困難	3 (0.9%)
胸水	3 (0.9%)
湿性咳嗽	2 (0.6%)
しゃっくり	2 (0.6%)
低酸素症	2 (0.6%)
鼻閉	2 (0.6%)
肺臓炎	2 (0.6%)
鼻出血	1 (0.3%)
肺水腫	1 (0.3%)
無気肺	1 (0.3%)
間質性肺疾患	1 (0.3%)
起坐呼吸	1 (0.3%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)
眼障害	**45 (13.3%)**
霧視	16 (4.7%)
羞明	13 (3.8%)
複視	5 (1.5%)
眼乾燥	2 (0.6%)
眼窩周囲浮腫	2 (0.6%)
硝子体浮遊物	2 (0.6%)

事象名	n＝339
視力障害	1 (0.3%)
結膜充血	1 (0.3%)
眼刺激	1 (0.3%)
眼痛	1 (0.3%)
眼そう痒症	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	1 (0.3%)
光輪視	1 (0.3%)
流涙増加	1 (0.3%)
光視症	1 (0.3%)
硝子体剥離	1 (0.3%)
精神障害	**34 (10.0%)**
錯乱状態	15 (4.4%)
不眠症	7 (2.1%)
不安	3 (0.9%)
リビドー減退	3 (0.9%)
うつ病	2 (0.6%)
精神状態変化	2 (0.6%)
異常な夢	1 (0.3%)
感情不安定	1 (0.3%)
激越	1 (0.3%)
既視感	1 (0.3%)
遺尿	1 (0.3%)
多幸気分	1 (0.3%)
幻覚	1 (0.3%)
易刺激性	1 (0.3%)
気分変化	1 (0.3%)
悪夢	1 (0.3%)
持続性抑うつ障害	1 (0.3%)
精神運動制止遅滞	1 (0.3%)
睡眠障害	1 (0.3%)
血管障害	**22 (6.5%)**
低血圧	15 (4.4%)
起立性低血圧	3 (0.9%)
潮紅	1 (0.3%)
ほてり	1 (0.3%)
高血圧	1 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3%)
腎および尿路障害	**21 (6.2%)**
尿失禁	7 (2.1%)
排尿困難	4 (1.2%)
尿閉	4 (1.2%)
急性腎障害	2 (0.6%)
慢性腎臓病	2 (0.6%)
高窒素血症	1 (0.3%)
夜間頻尿	1 (0.3%)
多尿	1 (0.3%)
排尿躊躇	1 (0.3%)
耳および迷路障害	**16 (4.7%)**

事象名	n＝339
回転性めまい	10 (2.9%)
耳鳴	3 (0.9%)
耳痛	2 (0.6%)
聴力低下	1 (0.3%)
前庭障害	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	10 (2.9%)
尿路感染	2 (0.6%)
結膜炎	2 (0.6%)
耳感染	1 (0.3%)
眼感染	1 (0.3%)
下気道感染	1 (0.3%)
肺感染	1 (0.3%)
ウイルス性髄膜炎	1 (0.3%)
口腔真菌感染	1 (0.3%)
爪囲炎	1 (0.3%)
気道感染	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (2.9%)
転倒	7 (2.1%)
四肢損傷	1 (0.3%)
放射線壊死	1 (0.3%)
サンバーン	1 (0.3%)
心臓障害	9 (2.7%)
洞性徐脈	3 (0.9%)
徐脈	2 (0.6%)
心不全	2 (0.6%)
狭心症	1 (0.3%)
うっ血性心不全	1 (0.3%)
心筋炎	1 (0.3%)
洞性不整脈	1 (0.3%)
心室性期外収縮	1 (0.3%)
内分泌障害	5 (1.5%)
甲状腺機能低下症	3 (0.9%)
副腎機能不全	1 (0.3%)
性腺機能低下	1 (0.3%)
肝胆道系障害	2 (0.6%)
高ビリルビン血症	2 (0.6%)
生殖系および乳房障害	2 (0.6%)
性器感覚鈍麻	1 (0.3%)
陰嚢痛	1 (0.3%)

MedDRA ver.21.0

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

〈解説〉

【PTP 包装】

本剤は、PTP シートから取り出して服用するよう、患者を指導すること。

PTP 包装の薬剤一般に共通する注意事項である。業界自主申し合せ事項*として記載した。

*日本製薬団体連合会 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（２）非臨床試験に基づく情報

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[40]。

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[41]。［9.4.2 参照］

〈解説〉

「Ⅸ－２（３）遺伝毒性試験」を参照すること。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

（２）安全性薬理試験[42)]

安全性薬理試験として、以下の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施し、中枢神経系（CNS）、心血管系及び呼吸器系に対するエヌトレクチニブの影響を評価した。ヒト及びイヌでの主代謝物 M5 については *in vitro* hERG 試験を実施した。

被験物質：エヌトレクチニブ

試験の種類	種と系統（n）	投与法	用量（mg/kg）	所見
CNS–Irwin 変法	SD ラット（5F/群）	経口	0，50，100，200／単回又は14日間投与	NOEL：100mg/kg/日 200 mg/kg/日：1日目には影響なし，14日目に異常歩行，体温には影響なし
心血管系 hERG アッセイ	HEK293 細胞	*In vitro*	0.05，0.5，1.5，15 μmol/L	濃度依存的に16～91%の IKr チャネル阻害が認められた。 （IC_{50} =0.6μmol/L）
心血管系 テレメトリー	ビーグル犬（3F）	経口	0, 300	NOEL:300mg/kg 一過性で軽度な血圧，体温の上昇がみられたが，生理学的意義はなし。心拍数，ECG パラメータに影響なし
心血管系 テレメトリー	ビーグル犬（2M/2F）	経口	0，60，120	NOEL：120mg/kg 動脈血圧，心拍数，ECG パラメータ，体温に影響なし
呼吸器系	SD ラット（8F/群）	経口	0，50，100，200	NOEL：200mg/kg 呼吸関連パラメータに影響なし

被験物質：代謝物 M5

試験の種類	種と系統	投与法	用量	所見
心血管系－M5 hERG アッセイ	hERG 発現哺乳類細胞	*In vitro*	0.3，1，3，10 μmol/L	IC_{50}=10.4μmol/L （ただし，代謝物 M5の溶解性が低かったため，hERG 阻害を低く見積もっている可能性あり）

n=個体数、CNS＝中枢神経系、ECG=心電図、GLP＝医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、hERG=ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、NOEL=無影響量、SD=Sprague Dawley

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験[43)]

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験において、最大耐量（MTD）はそれぞれ、240 及び 300mg/kg（各試験の最高投与量）以上であった。

エヌトレクチニブの急性毒性試験

種及び系統	動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	所見
ラット /Sprague-Dawley	5	経口	0,60,120,240	概略の致死量≥240mg/kg 一般症状の変化なし； 240mg/kg で好中球数増加，血小板数増加； 240mg/kg（雌）でリン及び総ビリルビン値上昇； 240mg/kg（雄）で体重の低値，脾臓における髄外造血の低下； 120 mg/kg（雄）で体重の低値
イヌ/ ビーグル	1	経口	0,300	概略の致死量≥300mg/kg 一般症状又は心電図の変化なし； 300mg/kg（雄）で乳酸脱水素酵素及びクレアチンキナーゼが軽微な増加(平均 C_{max}=2.06μmol/L 及び AUC_{inf}=67.7μmol/L・h)

（２）反復投与毒性試験 [44)]

エヌトレクチニブの主要な毒性が、ラット及びイヌにおいて、中枢神経系、皮膚、血液系及び肝臓に認められた。イヌでは、消化管毒性並びに QT 及び補正 QT（QTc）間隔の延長も認められた。これらの影響は用量及び投与期間依存性であり、休薬により回復性を示した。

エヌトレクチニブの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験とヒト臨床用量との曝露マージン

動物種	試験の種類	NOEL/NOAEL 又は MTD (mg/kg/日)	C_{max}[a] (μmol/L)	AUC [a] (μmol/L・h)	ヒト臨床用量との曝露マージン [b]	
					C_{max}	AUC
ラット	4週間の間欠投与（2週間サイクル×2回）	MTD:100	3.46(雄) 6.44 (雌)	54.0 (雄) 111(雌)	1.1(雄) 2.1(雌)	1.1(雄) 2.3(雌)
	4週間連日投与	NOAEL: <25	<1.17(雄) <1.51(雌)	<11.3(雄) <18.4(雌)	<0.4(雄) <0.5(雌)	<0.2(雄) <0.4(雌)
	3カ月間連日投与	NOAEL:7.5	0.631(雄) 0.629(雌)	5.98(雄) 6.71(雌)	0.2(雄) 0.2(雌)	0.1(雄) 0.1(雌)
イヌ	4週間の間欠投与（2週間サイクル×2回）	MTD:60	2.98(雌雄)	37.6(雌雄)	1.0(雌雄)	0.8(雌雄)
	4週間連日投与	NOAEL:<15	<0.384 (雌雄)	<2.60 (雌雄)	<0.1 (雌雄)	<0.1 (雌雄)
	3カ月間連日投与	NOAEL:<7.5	<0.251 (雌雄)	<1.87 (雌雄)	<0.1 (雌雄)	<0.04 (雌雄)

NOAEL：無毒性量、MTD：最大耐量

[a] 定常状態における C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値

[b] 最高推奨臨床用量（600 mg）における C_{max} の平均値：3.13 μmol/L、AUC の平均値：48.0 μmol/L・h（STARTRK-1試験から算出）

（３）遺伝毒性試験 [41)]

細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* 小核試験、*in vitro* 小核及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）試験並びにラットを用いた *in vivo* 小核及びコメット試験を含む標準的な遺伝毒性バッテリー試験を実施した。

エヌトレクチニブは、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験で明らかな小核増加を誘発しなかった。*in vitro* 小核試験では、代謝活性化系（S9）非存在下 24 時間処理群で小核を誘発したために陽性となった。しかしながら、引き続き実施した FISH 解析では小核は主に異数性誘発メカニズムによることが示唆された。ラットを用いた *in vivo* 小核及びコメット試験では、2000mg/kg/日の用量まで 3 日間投与した際、肝細胞での反応は陰性（DNA 非損傷性）であった。溶媒対照群と比較したとき、エヌトレクチニブを投与し

たラットからのいずれの標本においても、% Tail DNA に増加は認められなかった。*in vivo* 小核試験においては、溶媒対照群と比較して、エヌトレクチニブは、骨髄中に小核を有する多染性赤血球を増加させることはなかった。
エヌトレクチニブは、変異原性及び染色体構造異常誘発性を示さなかった。*In vitro* 小核試験においては、異数性誘発能を示したが、*in vivo* 小核試験は陰性であった。

（４）がん原性試験
該当しない

（５）生殖発生毒性試験[45)]
ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、雌雄生殖器に投薬による病理組織学的変化は認められなかった。
ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物に対する毒性（体重増加量減少及び摂餌量低下）及び胎児の外表及び骨格異常の増加を含む発生毒性が 200mg/kg/日（妊娠 17 日の $AUC_{0\text{-}24h}$:127μmol/L・h）でみられた。胎児体重の減少が 50mg/kg/日（妊娠 17 日の $AUC_{0\text{-}24h}$:41.5μmol/L・h）でみられた。胚・胎児発生毒性に関する NOAEL は 12.5mg/kg/日（妊娠 17 日の $AUC_{0\text{-}24h}$:10.2μmol/L・h）であった。

（６）局所刺激性試験[46)]
〈ウサギを用いた皮膚刺激性試験〉
ニュージーランドホワイトウサギの無傷の皮膚にエヌトレクチニブ 500mg を単回塗布（4 時間）したとき、刺激性はみられなかった。
〈ウサギを用いた眼刺激性試験〉
ニュージーランドホワイトウサギの眼にエヌトレクチニブ 100mg/眼を単回適用（1 時間）したとき、一過性の刺激反応がみられた。これらの影響は 7 日以内に完全に回復した。

（７）その他の特殊毒性
１）光毒性試験[47)]
BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞をエヌトレクチニブと紫外線に曝露させ *in vitro* ニュートラルレッド取込み光毒性試験を実施した結果、PIF（Photoirritancy factor）と MPE（Mean photo effect）に基づきエヌトレクチニブには光毒性の可能性があることが判明した。Long-Evans 有色ラットを用いた *in vivo* 試験では、エヌトレクチニブは光毒性を有さないと結論された。しかしながら、病理組織学的検査において、角膜固有質における好中球浸潤及び角膜上皮の単細胞壊死が、UVR 有り条件下の 100mg/kg/日及び UVR 有り及び無し条件下の 200mg/kg/日で認められ、エヌトレクチニブによる影響と考えられた。

２）発達に関連する試験[40)]
エヌトレクチニブの発達に対する影響を幼若ラットを用いた毒性試験によって評価した。ラットは出生後 7 日（ヒトの新生児に相当）から投与を開始し、6 日間忍容性試験、4 週間用量設定試験の後、4 週間の休薬期間を加えた 13 週間試験（出生後 7 から 97 日［ヒトの新生児から 16 歳に相当］に投与）を実施した。
出生後 7 日において、投与量 4mg/kg/日、8mg/kg/日、16mg/kg/日の $AUC_{0\text{-}24h}$（μmol/L・h）は雄：7.5、11.0、21.6、雌：6.1、10.8、19.8 であり用量依存的に増加した。また、出生後 97 日における投与量それぞれの $AUC_{0\text{-}24h}$（μmol/L・h）は、雄：2.2、5.8、6.3、雌：3.1、8.1、11.1 であり、クリアランスの増加により減少することが確認された。
13 週間試験において、成長遅延（体重増加抑制）が、平均摂餌量の減少に一致してすべての用量（4 mg/kg/日以上）の雌雄で認められた。雌雄の性成熟遅延が成長遅延に一致してすべての用量で認められた。大腿骨長の減少が 16mg/kg/日の投与期間及び休薬期間終了時に認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。機能観察総合評価［FOB］のパラメータ変化が 4 mg/kg/日以上、学習及び記憶への影響（モリスの水迷路による評価）が 8mg/kg/日以上で認められた。痙攣、振戦、歩行異常及び活動性低下といった中枢神経症状が 8mg/kg/日以上で観察された。同

様の症状が成熟ラット（200 mg/kg/日以上）でも認められている。中枢毒性は、13 週間試験の 16mg/kg/日群及び 4 週間用量設定試験の 25mg/kg/日以上の群の死因となった。ただし、ラット及びイヌの反復投与試験と同様に、幼若ラットにおいて中枢神経系に組織学的変化は確認されなかった（幼若ラットでは詳細な神経病理組織学的評価を含む)。皮膚への影響や血液系への影響（赤血球量の減少）が、成熟ラットの結果と同様に認められた。
以上より、幼若ラット試験で認められたエヌトレクチニブによる変化は成熟ラットの変化と同様であったが、特に中枢毒性が低用量でみられたことを考慮すると、幼若ラットではエヌトレクチニブによってより高い感受性で影響を受ける可能性がある。更に、体重増加抑制、摂餌量減少、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によって示される成長発達遅延が認められた。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：ロズリートレクカプセル 100mg　　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　ロズリートレクカプセル 200mg　　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エヌトレクチニブ　　劇薬

２．有効期間

有効期間：4 年

３．包装状態での貯法

貯法：室温保存

４．取扱い上の注意

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

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

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

６．同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

７．国際誕生年月日

2019 年 6 月 18 日（日本）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロズリートレクカプセル 100mg	2019 年 6 月 18 日	30100AMX00015	2019 年 9 月 4 日	2019 年 9 月 4 日
ロズリートレクカプセル 200mg	2019 年 6 月 18 日	30100AMX00016	2019 年 9 月 4 日	2019 年 9 月 4 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2020 年 2 月 21 日
【効能又は効果】追加：*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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌：
2019 年 6 月 18 日～2029 年 6 月 17 日（10 年間）（希少疾病用医薬品）

*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：
2020 年 2 月 21 日～2025 年 12 月 20 日（5 年 10 カ月間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ロズリートレクカプセル 100mg	4291061M1025	4291061M1025	126794501	622679401
ロズリートレクカプセル 200mg	4291061M2021	4291061M2021	126795201	622679501

14. 保険給付上の注意

「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和元年 9 月 3 日付け保医発 0903 第 1 号）の記の 4 の（3）を次のように改める。

（3）ロズリートレクカプセル 100mg 及び同カプセル 200mg

① *NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、*NTRK* 融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

② *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
本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、*ROS1* 融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

（令和 2 年 2 月 21 日付保医発 0221 第 1 号）

XI. 文献

1．引用文献

1) Desai AV, et al. Neuro Oncol. 2022; noac087. Online ahead of print. （PMID：35395680）
2) RXDX-101-04 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.6.1.6）
3) STARTRK-NG 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.6.1.15）
4) STARTRK-1 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.6.1.13）
5) STARTRK-2 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.6.1.12 及び 2020 年 2 月 21 日承認、CTD 2.7.3.8）
6) Ardini E, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15(4):628-39. （PMID：26939704）
7) Menichincheri M, et al. J Med Chem. 2016;59(7):3392-408. （PMID：27003761）
8) Smith KM, et al. Mol Cancer Ther. 2018;17(2):455-63. （PMID：29237803）
9) キナーゼ阻害活性（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
10) 細胞増殖抑制活性（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
11) マウスにおける Ba/F3 細胞増殖抑制活性（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）
12) *ROS1* 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.2.3）
13) TRKA 及び下流のシグナル伝達分子のリン酸化に対する作用（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.3.1）
14) ROS1 融合蛋白質依存性細胞に対する作用（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.3.2）
15) TRK 融合蛋白質依存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）
16) 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）
17) 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）
18) 社内資料：日本人（健康成人）における薬物動態
19) STARTRK-1 試験（反復投与時の血漿中濃度推移）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.1.1）
20) RXDX-101-15 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.1.2.2.5）
21) RXDX-101-12 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2）
22) RXDX-101-14 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.4）
23) RXDX-101-13 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.3）
24) RXDX-101-09 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
25) RXDX-101-05 試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3）
26) 血中濃度推移（マウス、ラット及びイヌ）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.1.1）
27) 脳への移行性（ラット）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.4.5）
28) 脳への移行性（イヌ）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.4.5）
29) 分布（妊娠ラット）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.6.6.2）
30) 分布（ラット）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.4.5）
31) 組織移行性（ラット）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.4.4）
32) *In vitro* 蛋白結合（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
33) 代謝（動物種間の比較）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.5）
34) ヒト CYP 分子種における代謝関与酵素（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.5.3）
35) 健康成人男性における代謝及び排泄（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.4.5.7）
36) *In vitro* トランスポーター阻害能（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.3.4.2）
37) 社内資料：小児の用法用量
38) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
39) Jonker JW, et al. Nat Med.2005;11(2):127-9. （PMID：15685169）
40) 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）
41) 遺伝毒性試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.6.4）
42) 安全性薬理試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.4）
43) 急性毒性試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.6.2）
44) 反復投与毒性試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.4.5.2）
45) 生殖発生毒性試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.4.5.5）
46) 局所刺激性試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.6.8）

47）光毒性試験（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.4.5.7.1）

２．その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国及び EU における承認内容等（効能又は効果、用法及び用量の概略）について以下に示す。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

〈本邦における効能又は効果、用法及び用量〉

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

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。

〈米国及び EU における効能又は効果、用法及び用量〉

米国添付文書（2023 年 10 月）	
効能又は効果	**1.1 *ROS1*-Positive Non-Small Cell Lung Cancer** ROZLYTREK is indicated for the treatment of adult patients with *ROS1*-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), as detected by an FDA-approved test. **1.2 *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors** ROZLYTREK is indicated for the treatment of adult and pediatric patients older than 1 month of age with solid tumors that: ·have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) gene fusion, as detected by an FDA-approved test without a known acquired resistance mutation, ·are 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 tumor response rate and durability of response *[see Clinical Studies (14.2)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.
用法及び用量	**2.5 Recommended Dosage for *ROS1*-Positive Non-Small Cell Lung Cancer** The recommended dosage of ROZLYTREK is 600 mg orally once daily with or

without food until disease progression or unacceptable toxicity.

2.6 Recommended Dosage for *NTRK* Gene Fusion-Positive Solid Tumors
The recommended dosages of ROZLYTREK for the treatment of adult and pediatric patients with NTRK Gene Fusion-Positive Solid Tumors are provided in Table 1.
Administer the recommended dosage of ROZLYTREK capsules and oral pellets with or without food until disease progression or unacceptable toxicity.
Sprinkle ROZLYTREK oral pellets on one or more spoonfuls of soft food as a vehicle.

Table 1. Recommended dosage for Adults and Pediatric patients for the Treatment of NTRK Gene Fusion-Positive Solid Tumors

Patient Population	Recommended Dosage of ROZLYTREK	Duration of Treatment
Adults Pediatric patients with BSA ≥ 1.51 m^2:	600 mg orally once daily	Until disease progression or unacceptable toxicity.
Pediatric patients > 6 months:	see Table 2	
Pediatric patients > 1 month to ≤ 6 months:	250 mg/m^2 orally once daily*	

*To enable dosing increments of 10 mg, capsules prepared as an oral suspension must be used *[see Dosage and Administration (2.9)]*.

The recommended dosages of ROZLYTREK for the treatment of pediatric patients older than 6 months with NTRK Gene Fusion-Positive Solid Tumors is provided in Table 2.

Table 2. Recommended dosage for Pediatric Patients Older than 6 Months for the Treatment of NTRK Gene Fusion-Positive Solid Tumors

Body Surface Area (BSA)*	Recommended Dosage Orally once daily
≤0.50 m^2	300 mg/m^{2**}
0.51 to 0.80 m^2	200 mg
0.81 to 1.10 m^2	300 mg
1.11 to 1.50 m^2	400 mg
≥ 1.51 m^2	600 mg

*BSA categories and recommended dosage above are based on closely matching exposures to a target dose of 300 mg/m^2
**To enable dosing increments of 10 mg, capsules prepared as an oral suspension must be used *[see Dosage and Administration (2.9)]*.

（抜粋）

EU の SPC（2023 年 7 月）

効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Rozlytrek as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 12 years of age and older with solid tumours expressing a neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) gene fusion, ・who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and ・who have not received a prior *NTRK* inhibitor ・who have no satisfactory treatment options (see sections 4.4 and 5.1). Rozlytrek as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with *ROS1*-positive, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with ROS1 inhibitors.
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Treatment with Rozlytrek should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. <u>Patient selection</u> *NTRK gene fusion-positive solid tumours*

A validated assay is required for the selection of patients with *NTRK* gene fusion-positive solid tumours. *NTRK* gene fusion-positive status must be established prior to initiation of Rozlytrek therapy (see section 5.1).

ROS1-positive non-small cell lung cancer
A validated assay is required for the selection of patients with *ROS1*-positive NSCLC. *ROS1*-positive status must be established prior to initiation of Rozlytrek therapy (see section 5.1).

Posology
Adults
The recommended dose for adults is 600 mg entrectinib once daily.

Paediatric population
The recommended dose for paediatric patients 12 years of age and older is 300 mg/m^2 body surface area (BSA) entrectinib once daily (see Table 1).

Table 1: Recommended dosing for paediatric patients

Body surface area (BSA)	Once daily dose
1.11 m^2 to 1.50 m^2	400 mg
≥ 1.51m^2	600 mg

（抜粋）

２．海外における臨床支援情報

（１）妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

〈本邦における使用上の注意〉

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

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。

9.6 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。

〈FDA（米国添付文書：2023 年 10 月）〉

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)]*, ROZLYTREK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on ROZLYTREK use in pregnant women. Administration of entrectinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in malformations at maternal exposures approximately 2.7 times the human exposure at the 600 mg dose (*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
Entrectinib administration to pregnant rats during the period of organogenesis at a dose of 200 mg/kg [resulting in exposures up to 2.7 times the human exposure (AUC) at the 600 mg dose] resulted in maternal toxicity and fetal malformations including body closure defects (omphalocele and gastroschisis) and malformations of the vertebrae, ribs, and limbs (micromelia and adactyly), but not embryolethality. Lower fetal weights and reduced skeletal ossification occurred at doses ≥ 12.5 and 50 mg/kg [approximately 0.2 and 0.9 times the human exposure (AUC) at the 600 mg dose], respectively.

8.2 Lactation
Risk Summary
There are no data on the presence of entrectinib or its metabolites in human milk or their effects on either the breastfed child or on milk production. Because of the potential serious adverse reactions in breastfed children from ROZLYTREK, advise a lactating woman to discontinue breastfeeding during treatment with ROZLYTREK and for 7 days after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential
Pregnancy Testing
Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating ROZLYTREK *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Contraception
ROZLYTREK can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Females
Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ROZLYTREK and for at least 5 weeks following the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Males
Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ROZLYTREK and for 3 months following the last dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

〈オーストラリアの分類（Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）〉
D（オーストラリア添付文書：2023 年 7 月）
D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

（2）小児等への投与に関する海外情報
本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU の SPC とは異なる。

〈本邦における使用上の注意〉
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。

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 （2023 年 10 月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of ROZLYTREK have been established in pediatric patients older than 1 month of age *[Clinical Studies (14.2)]*. Use of ROZLYTREK in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of ROZLYTREK in adults and pediatric patients with additional population pharmacokinetic data demonstrating that the exposure of drug substance in pediatric patients greater than 1 month of age is expected to be in the adult range,

<table>
<tr><td></td><td>and that the course of disease is sufficiently similar in adult and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients.
The safety and effectiveness of ROZLYTREK have not been established in pediatric patients with ROS1-positive NSCLC.

<u>Juvenile Animal Toxicity Data</u>
In a 13-week juvenile rat toxicology study, animals were dosed daily from post-natal day 7 to day 97 (approximately equivalent to neonate to adulthood). Entrectinib resulted in:
・decreased body weight gain and delayed sexual maturation at doses ≥ 4 mg/kg/day (approximately 0.06 times the human exposure (AUC) at the 600 mg dose),
・deficits in neurobehavioral assessments including functional observational battery and learning and memory (at doses ≥ 8 mg/kg/day, approximately 0.14 times the human exposure at the 600 mg dose), and
・decreased femur length at doses ≥ 16 mg/kg/day (approximately 0.18 times the human exposure at the 600 mg dose).</td></tr>
<tr><td>EU の SPC
（2023 年 7 月）</td><td>4.2 Posology and method of administration
Treatment with Rozlytrek should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Paediatric population
The recommended dose for paediatric patients 12 years of age and older is 300 mg/m^2 body surface area (BSA) entrectinib once daily (see Table 1).

Table 1: Recommended dosing for paediatric patients
<table>
<tr><th>Body surface area (BSA)</th><th>Once daily dose</th></tr>
<tr><td>1.11 m^2 to 1.50 m^2</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>≥ 1.51m^2</td><td>600 mg</td></tr>
</table>

Paediatric population
For paediatric patients 12 years of age and older, the dose of Rozlytrek may be reduced up to 2 times, based on tolerability (see Table 3).

For some patients an intermittent dosing schedule is required to achieve the recommended reduced total weekly paediatric dose. Rozlytrek treatment should be permanently discontinued if patients are unable to tolerate the lowest reduced dose.

Table 3: Dose reduction schedule for paediatric patients
<table>
<tr><th>Action</th><th>BSA of 1.11 m^2 to1.50 m^2
(once/day)</th><th>BSA ≥ 1.51 m^2
(once/day)</th></tr>
<tr><td>Recommended dose</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr>
<tr><td>First dose reduction</td><td>300 mg</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>Second dose reduction</td><td>200 mg, for 5 days each week*</td><td>200 mg</td></tr>
<tr><td colspan="3">*5 days each week: Monday, Wednesday, Friday, Saturday, and Sunday</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

該当資料なし

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

・適正使用ガイド

中外製薬株式会社ホームページ参照

https://chugai-pharm.jp/product/roz/cap/

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標