

repotrectinib (JAN)

レボトレクチニブ

抗悪性腫瘍剤・チロシンキナーゼ阻害剤

429

【基本電子添文】 オータイロカプセル2024年9月作成

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕 《オータイロカプセル40mg 2024.09.24承認》
オータイロ Augtyro カプセル40mg（プリストル）

【組成】 〔カプセル〕：1カプセル中40mg

【効能・効果】 ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【効能関連注意】 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。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。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である 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

【用法・用量】 レボトレクチニブとして1回160mgを1日1回14日間経口投与。その後、1回160mgを1日2回経口投与。なお、患者の状態により適宜減量

【用法関連注意】 ①他の抗悪性腫瘍剤と併用について、有効性及び安全性は確立していない 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 ③本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に、休薬、減量又は中止する

《減量する場合の投与量》

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

副作用	Grade※	処置
中枢神経系障害 (重要な基本的注意①、 重大な副作用④参照)	Grade 2の浮動性めまい、運動失調又は錯感覚	1段階減量、又はGrade 1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。休薬した場合、回復後、同一用量で再開できる
	忍容不能なGrade 2（浮動性めまい、運動失調及び錯感覚を除く）	Grade 1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
	Grade 3	Grade 1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
間質性肺疾患 (警告②、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①、重大な副作用⑥参照)	Grade 4	中止
	すべてのGrade	中止
前記以外の副作用	Grade 3	Grade 1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
	Grade 4	中止、又はGrade 1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、中止
--	--	--

※：GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる

【警告】 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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ②本剤により間質性肺疾患が現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。異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重大な副作用発現に関する観察を十分に行う（用法関連注意③、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①、重大な副作用⑥参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 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（用法関連注意③、重大な副作用④参照） ②間質性肺疾患が現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。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する（警告②、用法関連注意③、特定背景関連注意①、重大な副作用⑥参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 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（警告②、用法関連注意③、重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照） ②肝機能障害患者 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 ③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、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。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（特定背景関連注意④、相互作用、その他の注意①参照） ④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。動物実験（ラット）で、臨床曝露量（160mg 1日2回）の約3倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められている（特定背景関連注意③参照） ⑤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。ヒト母乳中への移行は不明である ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【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

併用注意

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 (薬物動態⑥a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 (薬物動態⑥a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	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・カルバマゼピン等 (薬物動態⑥b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 (特定背景関連注意③、薬物動態⑥c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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ①a**中枢神経系障害**：めまい（60.6%）、運動失調（26.0%）、認知障害（19.6%）等の中枢神経系障害が現れることがある（用法関連注意③、重要な基本的注意①参照）
①b**間質性肺疾患**（2.6%）：（警告②、用法関連注意③、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①参照）

②その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満	頻度不明
神経系	味覚不全（味覚障害、味覚消失、感覚障害、異痛症、味覚減退、感覚消失）（52.9%）、錯感覚（知覚過敏、感覚鈍麻、異常感覚、灼熱感、無感覚、蟻走感）（36.9%）、末梢性ニューロパチー（神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、多	頭痛		

	発ニューロパチー)			
消化器	便秘（26.3%）	悪心、下痢、嘔吐、口の感覚鈍麻		
全身		疲労	発熱	
筋骨格系	筋力低下	筋肉痛、関節痛、四肢痛		骨折
精神		傾眠	睡眠障害、不眠症、過眠症、異常な夢	ナルコレプシー
眼			霧視、眼窩周囲浮腫、羞明、視力障害、眼瞼痙攣、色覚異常、複視、眼球浮腫、眼痛、眼部腫脹、眼瞼痒症、眼窩浮腫、視野欠損	ドライアイ、眼精疲労、夜盲、結膜炎、白内障、視力低下、硝子体浮遊物、眼血腫、眼瞼障害、眼瞼損傷、緑内障、眼帯状疱疹
呼吸器		呼吸困難	咳嗽	睡眠時無呼吸症候群、いびき、閉塞性睡眠時無呼吸症候群
その他	貧血（25.3%）、中球数減少、白血球数減少、ALT増加、AST増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	体重増加、好中球数減少、白血球数減少	γ-GTP増加、血中Al-P増加、心嚢液貯留、転倒、光線過敏性反応	

【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報 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（特定背景関連注意③参照） ②幼若ラットにおいて、中枢神経系への影響（運動失調、活動性低下）が成熟ラット（30mg/kg/日）よりも低用量である10mg/kg/日以上で認められた。また、幼若ラットでは、3mg/kg/日群〔成人の臨床曝露量（AUC）の約0.2倍〕で、骨への影響（大腿骨長低値）が認められた 【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】（#：承認用法・用量は、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） ①血中濃度 ①a単回投与 ①a⑦*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160mgを空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔幾何平均値（変動係数%）〕はC_{max} 1,350（46.4）ng/mL、T_{max}〔中央値（最小値、最大値）〕3.81（1.95、5.62）時間、AUC_{last} 11,800（44.4）ng・h/mL ①d固形癌患者に40mgから240mg[#]を単回経口投与時のC_{max}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（外国人データ） ①b反復投与 ①b⑦*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160mgを1日1回14日間反復経口投与時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何変動係数%）〕はC_{max} 816（40.3）ng/mL、T_{max}〔中央値（最小値、最大値）〕3.73（2.00、3.82）時間、AUC_{last} 5,810

(27.1) ng・h/mL。14日間の反復投与によるAUCと C_{max} 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、本剤はCYP3A4の誘導によると考えられる曝露量の減少を示した ④固形癌患者に160mgを1日1回反復経口投与時、開始後14日以内に定常状態に達した（外国人データ） ②吸収（外国人データ） ①バイオアベイラビリティ：健康成人男性（7例）に160mgを空腹時単回経口投与後のAUC_{inf}に基づく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%） ⑤食事の影響：健康成人男性（14例）に160mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与時、空腹時と比較して C_{max} 及びAUC_{inf}の幾何平均値比はそれぞれ2.49及び1.56 ③分布 ①分布容積（外国人データ）：健康成人男性（7例）に¹⁴C-標識体100 μ gを単回静注[#]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%） ⑤蛋白結合率：血漿蛋白結合率は95.4%（*in vitro*） ③血液/血漿中濃度比：血漿中濃度に対する血液中濃度の比は0.55（*in vitro*） ④代謝：本剤は主にCYP3A4により代謝され酸化代謝物を生成後、グルクロン酸抱合を受ける。健康成人男性（7例）に¹⁴C-標識体160mgを単回経口投与時、血漿中総放射能のAUCに対する未変化体の割合は84.3% ⑤排泄（外国人データ）：健康成人男性（7例）に¹⁴C-標識体160mgを単回経口投与時、4.84%（未変化体として0.56%）を尿中、88.8%（未変化体として50.6%）を糞中から回収 ⑥薬物相互作用（①～③は外国人データ） 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[#]を単回併用投与時、本剤の C_{max} 及びAUC_{inf}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]（相互作用参照） 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を単回併用投与時、本剤の C_{max} 及びAUC_{inf}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]（相互作用参照） 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を単回併用投与時、ミダゾラムの C_{max} 及びAUC_{inf}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]（相互作用参照） ④その他：本剤は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、本剤はBCRP及びMATE2-Kの基質である（*in vitro*） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 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相パートで、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 ①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）（2022年12月19日データカットオフ） ②副作用発現頻度は、95.8%（299/312例）。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） 【薬効薬理】 ①作用機序：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。ROS1融合蛋白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で、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍効果：*in vitro*で、CD74-ROS1融合蛋白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。また、*in vivo*で、CD74-ROS1融合蛋白を発現させたBa/F3細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全-ベージュマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 レボトレクチニブは白色～類白色の粉末で塊を含むことがある

【備考】 再審査期間中（2024年9月24日から8年）