

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

承認番号 30600AMX00256000

販売開始

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

レポトレクチニブカプセル

劇薬、処方箋医薬品^(注)オータイロ[®]カプセル 40mg

Augtyro capsules 40mg

(注)注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

ROS/融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

- 5.2 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

減量する場合の投与量

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

休薬・減量・中止の基準

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

(注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 めまい、運動失調、認知障害等の中枢神経系の副作用が認められた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう患者を指導すること。[7.3, 11.1.1参照]
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など、十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.2, 7.3, 9.1.1, 11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2, 7.3, 8.2, 11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。[9.5, 10.2, 15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、臨床曝露量（160mg/日2回）の約3倍に相当する投与量で胎児に奇形（後肢異常回転）及び体重の低値が認められている^{1),2)}。[9.4参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ベラパミル、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gp阻害剤 アミオダロン、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、経口避妊薬（デソゲステル・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、レボノルゲステル・エチニルエストラジオール等）、シンバスタチン等 [9.4, 16.7.3参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3A誘導作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 中枢神経系障害

めまい（60.6%）、運動失調（26.0%）、認知障害（19.6%）等の中枢神経系障害があらわれることがある。[7.3, 8.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患（2.6%）

[1.2, 7.3, 8.2, 9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒトリンパ芽球由来TK6細胞を用いたin vitro試験において異数性誘発作用が認められた³⁾。また、in vivo試験（ラット）で、骨髄に小核形成が認められた⁴⁾。[9.4参照]
 15.2.2 幼若ラットにおいて、中枢神経系への影響（運動失調、活動性低下）が成熟ラット（30mg/kg/日）よりも低用

量である10mg/kg/日以上で認められた。また、幼若ラットでは、3mg/kg/日群（成人の臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）で、骨への影響（大腿骨長低値）が認められた^{2),5)}。

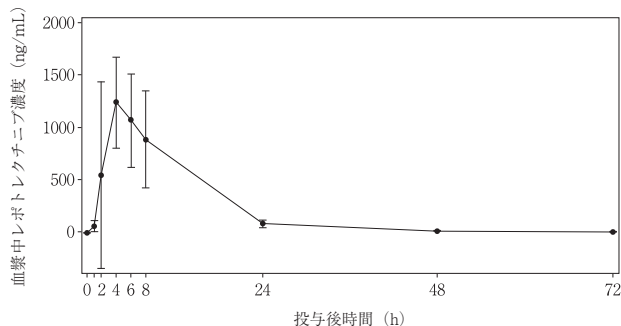
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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



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

薬物動態パラメータ	レボトレクチニブ160mg 単回投与 (n=6)
Cmax (ng/mL)	1350 (46.4)
Tmax (h)	3.81 (1.95, 5.62)
AUClast (ng·h/mL)	11800 (44.4)

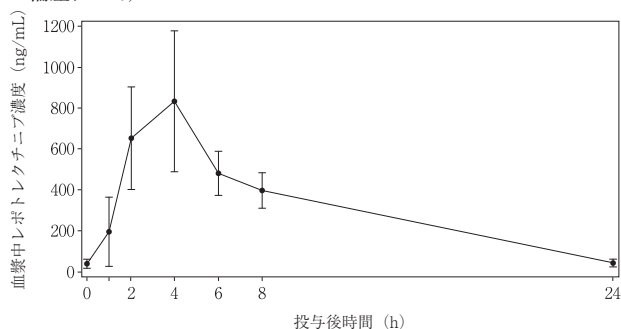
Tmaxは中央値（最小値、最大値）で示し、それ以外は幾何平均値（変動係数%）で示した。

固形癌患者に本剤40mgから240mg^{3b)}を単回経口投与したときのレボトレクチニブのCmax及びAUCは、この用量範囲においておおむね用量に比例して増加した²⁾（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

*ROSI*又は*NTRK1/2/3*融合遺伝子陽性の日本人固形癌患者（6例）に本剤160mgを1日1回14日間反復経口投与したときのレボトレクチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。14日間の反復投与によるAUCとCmaxの累積係数の幾何平均値（幾何変動係数%）は、それぞれ0.625 (31.2) 及び0.606 (38.6) であり、レボトレクチニブはCYP3A4の誘導によると考えられる曝露量の減少を示した⁶⁾。

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



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

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

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

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

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

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

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人男性（7例）に¹⁴Cレボトレクチニブ100µgを単回静脈内投与¹³⁾後の定常状態における分布容積（Vss）の平均値（変動係数%）は264L (22%) であった⁷⁾（外国人データ）。

16.3.2 蛋白結合率

レボトレクチニブのin vitroにおける血漿蛋白結合率は95.4%であった⁹⁾。

16.3.3 血液/血漿中濃度比

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性（16例）に、CYP3A及びP-gp阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回反復投与し、本剤80mg^{3b)}を単回併用投与したとき、レボトレクチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値比（併用投与時/単独投与時）[90%信頼区間（CI）]は、それぞれ2.67 [2.32, 3.09] 及び6.89 [6.26, 7.59] であった¹³⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

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

16.7.3 ミダゾラム

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

16.7.4 その他

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第I/II相試験（TRIDENT-1試験）

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

主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく盲検下独立評価判定による奏効率 [95%CI] は、それぞれ (1) *ROSI*チロシinkin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*ROSI*チロシinkin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*ROSI*チロシinkinナーゼ阻害剤及び1レジメンの白金系抗悪性腫瘍剤に

よる治療歴を有する患者（目標症例数：60例、日本人患者2例を含む）で43.5% [23.2、65.5]（10/23例）及び（4）2レジメンのROS1チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴がある患者（目標症例数：40例、日本人患者1例を含む）で29.4% [10.3、56.0]（5/17例）であった（2022年12月19日データカットオフ）。副作用発現頻度は、95.8%（299/312例）であった。主な副作用は、浮動性めまい57.7%（180/312例）、味覚不全48.7%（152/312例）、錯感覚30.4%（95/312例）、便秘26.3%（82/312例）、貧血25.3%（79/312例）、運動失調20.2%（63/312例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

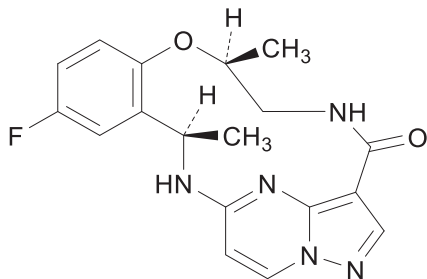
一般名：レボトレクチニブ（Repotrectinib）

化学名：(3*R*,6*S*)-4^F-Fluoro-3,6-dimethyl-5-oxa-2,8-diaza-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidina-4(1,2)-benzenacyclononaphan-9-one

分子式：C₁₈H₁₈FN₅O₂

分子量：355.37

構造式：



性状：白色～類白色の粉末で塊を含むことがある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

30カプセル [10カプセル（PTP）×3]

23. 主要文献

- 社内資料：ラット胚・胎児発生用量設定試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.2.1）
- 社内資料：第Ia相用量漸増試験（改変空腹条件下投与）（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
- 社内資料：TK6細胞を用いたin vitro小核試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4.1.2）
- 社内資料：ラットin vivo小核試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.4.2.1）
- 社内資料：幼若ラット反復投与毒性及び回復性試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.6.6.4.2）
- 社内資料：日本人患者における単回及び反復投与時のPK（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.6）
- 社内資料：TPX-0005-09試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.1.2.1.1）
- 社内資料：TPX-0005-11試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.1.2.2.2）
- 社内資料：血漿蛋白結合率（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.2.1）
- 社内資料：血球移行性（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4.3）
- 社内資料：代謝（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.5）
- 社内資料：TPX-0005-09試験パートB（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
- 社内資料：TPX-0005-10試験（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.3）
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用に関するサブスタディ（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2.1.5）

15) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.7）

16) 社内資料：国際共同第I/II相試験（TRIDENT-1試験）第II相パート（2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.5.2）

17) 社内資料：In vitro薬効薬理試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.2）

18) 社内資料：In vivo薬効薬理試験（2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

（住所）東京都千代田区大手町1-2-1

（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標