

適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤 / トロポミオシン受容体キナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ヴァイトラックビ[®] カプセル 25mg 100mg
内用液 20mg/mL

VITRAKVI[®] capsules 25mg/100mg
oral solution 20mg/mL

劇薬, 処方箋医薬品^{注)}

ラロトレクチニブ硫酸塩カプセル / 内用液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本ガイドには、投与に際しての留意事項、注意を要する副作用とその対策、主な臨床試験成績と試験に組み入れられた患者の背景などを掲載しています。熟読の上、本剤の適正使用にご活用ください。

本剤、および本ガイドに記載されている薬剤、診断薬の使用にあたっては、それぞれの最新版の添付文書を併せてご確認ください、適正にご使用いただきますようお願いします。

バイエル薬品株式会社

はじめに

適正使用のお願い

ヴァイトラックビカプセル25mg/100mg、内用液20mg/mLは、トロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)ファミリータンパク質(TRKA、TRKB、TRKC)に対して選択的に作用するラロトレクチニブを有効成分とした抗悪性腫瘍剤です。TRKタンパク質はヒトの正常脳において、神経系の機能調節をつかさどっていることが知られています。このタンパク質をコードする神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体(NTRK)遺伝子の染色体再編成によるインフレーション遺伝子融合で生じた腫瘍形成性TRK融合タンパク質(恒常的活性化されたTRKファミリータンパク質)のキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられています。

本邦において、本剤は2つの国際共同臨床試験(NAVIGATE試験およびSCOUT試験)と1つの国外第I相試験(試験20288)から得られた臨床試験成績等に基づいて2020年5月に承認申請を行い、2021年3月に「NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を効能又は効果とした製造販売承認を取得しました。本剤は、既に米国においては2018年11月に、欧州においては2019年9月に承認を取得し、欧米をはじめとした各国で販売が開始されています。

本適正使用ガイドでは、本剤の使用にあたって留意すべき点、臨床試験で確認された副作用等について解説しています。

本剤の投与は、重篤な副作用が発生した際に、速やかに当該施設または連携施設において副作用の鑑別に必要な検査を実施し、直ちに副作用に対応できる体制が整っている施設で行ってください。また、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してください。

本剤使用の際は、関連する薬剤(相互作用が考えられる併用薬等)の情報を含め、最新の知見(本適正使用ガイド、最新の添付文書、製品情報概要等)を用いてリスクとベネフィットのバランスを十分に検討した上で、適正にご使用いただきますようお願いいたします。

本剤の使用経験は非常に限られており、特に国内データが少ない状況です。このため、本剤の承認条件として、全例について使用実態下における使用成績調査が課せられています。可能な限り多くの国内使用成績を速やかに全国の医療関係者の皆様に共有させていただくため、本調査を含め、医薬品リスク管理計画(RMP)に基づいた医薬品安全性監視活動(有害事象の報告等)へのご協力をお願いいたします。

Contents

投与対象となる患者

- 効能又は効果 P.4
- NTRK融合遺伝子陽性の確認、癌腫の確認 P.4

投与に際しての留意事項

- インフォームドコンセント P.5
- 用法及び用量、関連する注意(用量調節基準) P.6
- 相互作用 P.7
- 重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意 P.7
- 臨床試験における検査スケジュール P.8

注意を要する副作用とその対策

1. 中枢神経系障害(重要な潜在的リスク) P.10
2. 肝機能障害(重要な特定されたリスク) P.14
3. 骨髄抑制(重要な特定されたリスク) P.16

臨床成績

1. 国際共同第II相試験: NAVIGATE試験 P.18
2. 国際共同第I/II相試験: SCOUT試験(海外データ) P.22

安全性情報

- 統合解析の副作用 P.26

参考

- 臨床試験の主な選択基準と除外基準 P.30
- FAQ P.32
- チェックシート P.40

投与対象となる患者

効能又は効果

- 本剤は承認された「効能又は効果」、すなわち、「**NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌**」を有する患者に対して使用してください。また、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」を適宜確認してください。
- 適宜癌腫と臨床成績を確認し、各患者に対して本剤を投与するベネフィットについて考察してください。
- 本剤は承認された体外診断用医薬品または医療機器にて**NTRK融合遺伝子の有無を確認し、陽性が確認された患者のみに投与**してください。

NTRK融合遺伝子陽性の確認

- 十分な経験を有する病理医または検査施設における検査にて、承認された体外診断用医薬品または医療機器を用いて**NTRK融合遺伝子の有無を確認**してください。
- 本剤のコンパニオン診断薬として承認されている製品として以下のものがあります。(本剤承認時)
・FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル[® : Foundation Medicine, Inc.(米国)登録商標]

診断にあたって、適宜「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン(金原出版)¹⁾」をご参照ください。

参考)・日本医療機能評価機構Mindsガイドラインのウェブサイト <https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0417/G0001349>

・日本癌治療学会がん診療ガイドラインのウェブサイト <http://www.jsco-cpg.jp/precision-medicine/>

・日本臨床腫瘍学会がん診療ガイドラインのウェブサイト <https://www.jsmo.or.jp/about/kanko.html>

なお、小児がんの診療においては日本小児血液・がん学会のウェブサイト(<https://www.jspho.org/journal/guideline.html>)に掲載されている関連ガイドラインについても適宜ご参照ください。

1)日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会編, 日本小児血液・がん学会協力. 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン, 第3版, 金原出版, 2022

癌腫の確認

- **NTRK融合遺伝子の発生頻度は癌腫によって大きく異なります。癌腫別の発生頻度を掲載しています**のでご参照ください。[FAQ6(35ページ)参照]
- 承認時の臨床試験データでは、癌腫によって奏効率に違いがみられていますのでご留意ください。[臨床成績の章(18ページ)参照]

本剤の作用機序および臨床試験データから、概ね癌腫を問わず有効性が期待できると考えられているものの、例数が少ないために有効性と安全性のバランスが確認できなかった癌腫や臨床試験に組み入れられなかった癌腫が存在します。そのような癌腫については、患者の状態も考慮の上、本剤の投与が適切かどうか検討いただきますようお願いいたします。

投与に際しての留意事項

インフォームドコンセント

- 治療開始に先立ち、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与してください。
- 患者向けの資料がありますので、ご活用ください。

ヴァイトラックビ®内用液の服用前に、この説明書をよくお読みください。

医薬品リスク管理計画 (RMP)

ヴァイトラックビ®内用液を服用される患者さんとご家族へ

ヴァイトラックビ®内用液の服用方法

一服用の際に必要なもの

- ヴァイトラックビ®内用液を服用する際は、医療機関から提供される**ヴァイトラックビ®専用ピペット**と**ボルアダプター**をご使用ください。
- 追加用デバイスパックは使用量に応じて医療機関から提供されます。追加で専用ピペットが必要な場合は、「追加用デバイスパック(1mLピペット用または5mLピペット用)」を医療機関からもらってください。

● 薬液ボトル	● 初回デバイスパック								
	<table border="0"> <tr> <td>Exadoral® 1mL専用ピペット(5本)</td> <td>ボルアダプター (以下、アダプター)</td> <td>服用量 チェックカード</td> </tr> <tr> <td>Exadoral® 5mL専用ピペット(5本)</td> <td>薬液袋</td> <td>服用方法説明書 (本リーフレット)</td> </tr> </table>	Exadoral® 1mL専用ピペット(5本)	ボルアダプター (以下、アダプター)	服用量 チェックカード	Exadoral® 5mL専用ピペット(5本)	薬液袋	服用方法説明書 (本リーフレット)		
Exadoral® 1mL専用ピペット(5本)	ボルアダプター (以下、アダプター)	服用量 チェックカード							
Exadoral® 5mL専用ピペット(5本)	薬液袋	服用方法説明書 (本リーフレット)							
● 追加用デバイスパック(1mLピペット用)	● 追加用デバイスパック(5mLピペット用)								
<table border="0"> <tr> <td>Exadoral® 1mL専用ピペット(14本)</td> <td>服用方法説明書 (本リーフレット)</td> </tr> <tr> <td>薬液袋</td> <td></td> </tr> </table>	Exadoral® 1mL専用ピペット(14本)	服用方法説明書 (本リーフレット)	薬液袋		<table border="0"> <tr> <td>Exadoral® 5mL専用ピペット(14本)</td> <td>服用方法説明書 (本リーフレット)</td> </tr> <tr> <td>薬液袋</td> <td></td> </tr> </table>	Exadoral® 5mL専用ピペット(14本)	服用方法説明書 (本リーフレット)	薬液袋	
Exadoral® 1mL専用ピペット(14本)	服用方法説明書 (本リーフレット)								
薬液袋									
Exadoral® 5mL専用ピペット(14本)	服用方法説明書 (本リーフレット)								
薬液袋									

⚠ 注意事項

- 服用量を正確にはかるために以下にご注意ください。
- **必ずヴァイトラックビ®専用ピペットを使用してください。**
- 1回で服用できるように、服用量に合った専用ピペットを使用してください。(以下が推奨されます)
1mL未満の場合：1mLピペット(0.01mLごとの目盛り付き)
1mL以上の場合：5mLピペット(0.2mLごとの目盛り付き)
- 一般的な家庭用計量スプーンなどを使用しないでください。
- 専用ピペットは使い捨てです。毎回、新しいピペットを使用してください。
- 使用済みのピペットおよびボトルは、医療機関から提供された**薬液袋**に入れ、**医療機関**に持参してください。
- ボトルラベルに開封日を記入し、開封後**30日**を経過した場合は**服用しないでください**。薬液が残った場合、ボトルに薬液が入っている状態のまま医療機関から提供された**薬液袋**に入れ、**医療機関**に持参してください。
- 薬液が皮膚に付着した場合は**すぐに大量の水で洗い流し、目に入った場合は直ちに大量の水で洗い流してください**。異常を感じた場合は医療機関に連絡してください。
- 内用液がこぼれた場合は、手袋着用などの直接薬液に触れない方法でティッシュペーパーなどでふき取り、医療機関から提供された**薬液袋**に入れて医療機関に持参してください。
- **ボトルは凍結を避け、冷蔵庫(2~8℃)で保管してください。**
- ボトルおよび薬液袋は、お子さまの手の届かないところに保管してください。
- ボトルおよびデバイスパックは、ヴァイトラックビ®内用液の服用以外の目的に使用しないでください。
- ヴァイトラックビ®内用液は通常、口から服用しますが、口からの服用が難しい場合は、医師、看護師または薬剤師にご相談ください。
- ボトルやデバイスパックが破損していた場合は、医療機関に連絡してください。

(服用方法については裏面をお読みください)

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

投与に際しての留意事項

□ は添付文書(第5版)からの抜粋

用法及び用量、関連する注意(用量調節基準)

- 添付文書の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」を適宜ご確認ください。小児への投与は体表面積あたりの量とする必要があることにご留意ください。
- 副作用があらわれた場合は、用量調節基準に従って減量、休薬または中止してください。CYP3A阻害剤またはグレープフルーツ含有食品と併用する場合、中等度以上の肝機能障害のある患者に投与する場合も適宜用量調節を行ってください。[相互作用(7ページ)、特定の背景を有する患者に関する注意(7ページ)参照]
- 強力な又は中程度のCYP3A誘導剤、セイヨウオトギリソウ含有食品との併用は可能な限り避けてください。[相互作用(7ページ)参照]
- 服薬を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、次の通常の服用時間に1回分を服用するよう患者に指導してください。また、服用後に嘔吐した場合は追加の服用を行わないよう指導してください。
- 本剤の内用液を処方する場合は、患者向け資材「ヴァイトラックビ®内用液の服用方法」を用いて指導してください。薬剤交付時に、個々の患者の用法及び用量に合わせて必要量のデバイスパックが配布されますのでその旨の説明を加えてください。

6. 用法及び用量

通常、成人にはラロレクチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
通常、小児にはラロレクチニブとして1回100mg/m²(体表面積)を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。
なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 原則として、経口液剤はカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口液剤の切替えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察すること。[16.2.3参照]
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

用量調節基準^{*1}

用量調節段階	成人及び体表面積が1.0m ² 以上の小児の投与量	体表面積が1.0m ² 未満の小児の投与量
1段階減量	1回75mgを1日2回経口投与	1回75mg/m ² (体表面積)を1日2回経口投与
2段階減量	1回50mgを1日2回経口投与	1回50mg/m ² (体表面積)を1日2回経口投与
3段階減量	1回100mgを1日1回経口投与	1回25mg/m ² (体表面積)を1日2回経口投与 ^{*2}

※1：3段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。

※2：3段階減量により1回25mg/m²を1日2回経口投与している小児は、体表面積が1.0m²を超えた場合でも、この投与量で継続すること。

副作用発現時の用量調節基準

程度	処置
グレード2	慎重に経過観察し、休薬・減量を考慮する。
グレード3又は4	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 ・4週間以内に回復した場合は、1段階減量して投与を再開できる。 ・4週間以内に回復しなかった場合は、投与を中止する。

相互作用

- 本剤は、CYP3Aによって代謝され、CYP3Aに対して弱い阻害作用を示します。
- 強力な又は中程度のCYP3A 阻害剤、グレープフルーツ含有食品、強力な又は中程度のCYP3A 誘導剤、セイヨウオトギリソウ含有食品、CYP3Aの基質となる薬剤など、併用を注意すべき薬剤等があります。添付文書等をご確認の上、併用の際は慎重な観察をお願いします。
- 添付文書の「10. 相互作用」を適宜確認してください。

重要な基本的注意

- 添付文書の「8. 重要な基本的注意」を適宜確認してください。
- 定期的に肝機能検査、血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察してください。

特定の背景を有する患者に関する注意

- 中等度以上の肝機能障害のある患者、生殖能を有する患者、妊婦および授乳婦は、本剤の投与是非を慎重に検討し、投与を行う場合は観察を十分に行ってください。
- 添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」を適宜確認してください。

投与に際しての留意事項

臨床試験における検査スケジュール

NAVIGATE試験²⁾で行われていた主な検査スケジュールを以下に示します。初回投与前、治療期間中および治療終了後は、以下を参考として患者の観察を十分に行ってください。

参考 NAVIGATE試験²⁾において実施された主な検査スケジュール

検査項目	検査内容	治療期間				治療終了	安全性の観察期間
		スクリーニング中	サイクル1	サイクル2~12	サイクル13以降		
		初回投与前14日以内	Day 8±1	Day 1±4	Day 1±8	最終投与後7日間	最終投与後28±7日間
尿または血清妊娠検査		○	Day 1	Day 1	Day 1		
身体検査 ^a		○	Day 1/8	Day 1	Day 1	○	○
バイタルサイン		○	Day 1/8 ^b	Day 1 ^b	Day 1	○	○
ECOG PS		○	Day 1/8	Day 1	Day 1	○	○
12誘導心電図(安静時)		○	Day 1 ^c	Day 1 ^c (サイクル3/5/7/9/11)		○	(○) ^d
血液学的検査 ^e	ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、血小板数	○	Day 1/8	Day 1	○	○	○
血液生化学検査 ^e	ALP、アルブミン、ALT、AST、BUN、Ca、クレアチニン、LDH、総ビリルビン、総タンパク、Na、K、Cl、P、HDL*、トリグリセリド*、総コレステロール*、血糖*	○	Day 1/8	Day 1	○	○	○
甲状腺機能検査	TSH、T3および遊離T4	○		Day 1 (サイクル4/8/12)	Day 1 (サイクル16以降は4サイクル毎)		
尿検査	色や外観、比重、pH、糖、ビリルビン、ケトン、潜血、タンパク質を含む	○	Day 1/8	Day 1	○	○	(○) ^d

ALP: アルカリホスファターゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN: 尿素窒素、ECOG PS: 米国東部腫瘍臨床試験グループパフォーマンスステータス、HDL: 高比重リポタンパク、LDH: 乳酸脱水素酵素、T3: トリヨードサイロニン、T4: サイロキシン、TSH: 甲状腺刺激ホルモン

28日間を1サイクルとした

*: 空腹時

a: スクリーニング時の身体検査には、中咽頭腔、リンパ節、乳房/胸部、筋骨格系、心肺系、神経系、および光線過敏症の評価などの皮膚科学系、体重が含まれ、身長はスクリーニング時にのみ測定された。スクリーニング後、症状に応じた触診が予定されていた

b: 投与前15分および投与後1時間のバイタルサイン

c: 心電図検査は指定されたサイクルの初回投与(Day 1)後1時間(+15分)に行う必要があった

d: 治療終了時の検査において治療薬投与下で発現した異常値を示した場合のみ、再検査することとした

e: グレード3/4の血液毒性または臨床検査値異常を発現した場合は、改善を認めるまで少なくとも毎週のモニタリングを行うとした

2) バイエル薬品社内資料[NTRK融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第II相試験(試験20289、NAVIGATE試験)](承認時評価資料)

MEMO

MEMO content area with horizontal dashed lines for writing.

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用と
その対策

臨床成績

安全性情報

参考

注意を要する副作用とその対策

1. 中枢神経系障害(重要な潜在的リスク)

- 臨床試験(試験20288、NAVIGATE試験、SCOUT試験)の統合解析(安全性解析対象集団279例*: 申請時データ)において、本剤の初回投与後に発現した有害事象として、神経系障害(MedDRA器官別大分類による分類)は55.2%[154/279例、うちグレード3以上は9.7%(27/279例)]に認められました。主な神経系障害は、多い順に、浮動性めまい、頭痛、錯感覚、味覚障害等でした。また、運動失調に関連する事象(歩行障害等)が10.8%(30/279例)、認知障害に関連する事象(錯乱状態等)が6.5%(18/279例)確認されました。これらの症状の発現は本剤投与開始後3ヵ月以内に多い傾向がみられました。
- 海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な中枢神経系障害(運動失調、認知障害等)に関連する事象として、2020年7月31日時点で19例(浮動性めまい4例、歩行障害4例、錯乱状態3例、意識消失2例など:重複例あり)報告されました。
- 本剤投与中は定期的に観察や検査を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行ってください。
- 自動車の運転、機械の操作等危険を伴う作業は、本剤投与中は控えるか十分に注意するよう指導してください。

*: データカットオフ時点で、試験20288(成人固形癌患者を対象とした第I相試験)、NAVIGATE試験(NTRK融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第II相試験)またはSCOUT試験(進行固形腫瘍または中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第I/II相試験)に組み入れられ、本剤を1回以上投与された成人および小児のNTRK融合遺伝子陽性または非陽性の固形癌患者279例。なお、いずれの試験においても、NTRK融合遺伝子陽性でない患者や、低用量または高用量の投与を受けた患者等の、承認外の効能又は効果、用法及び用量の使用を含む試験成績が含まれる

発現状況(因果関係が否定された事象を含む)

NAVIGATE試験における、器官別大分類*が「神経系障害」に該当する有害事象、および「認知障害」または「運動失調」に関連する有害事象の発現状況(申請時、116例)

*: MedDRA(ICH国際医薬用語集)における分類

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象(n=116)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
浮動性めまい	44(37.9%)	1(0.9%)
頭痛	21(18.1%)	1(0.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	12(10.3%)	0
錯感覚	9(7.8%)	1(0.9%)
末梢性ニューロパチー	9(7.8%)	0
味覚異常	7(6.0%)	0
味覚障害	6(5.2%)	0
歩行障害	5(4.3%)	1(0.9%)
錯乱状態	3(2.6%)	0
異常感覚	3(2.6%)	0
感覚鈍麻	3(2.6%)	0
神経痛	3(2.6%)	0
譫妄	2(1.7%)	1(0.9%)
運動失調	2(1.7%)	0
注意力障害	2(1.7%)	0
知覚過敏	2(1.7%)	0
嗜眠	2(1.7%)	0
記憶障害	2(1.7%)	0
失神寸前の状態	2(1.7%)	0
振戦	2(1.7%)	0

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象 (n=116)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
脳血管発作	1 (0.9%)	1 (0.9%)
脳症	1 (0.9%)	1 (0.9%)
精神状態変化	1 (0.9%)	1 (0.9%)
脊髄圧迫	1 (0.9%)	1 (0.9%)
失語症	1 (0.9%)	0
自律神経失調	1 (0.9%)	0
平衡障害	1 (0.9%)	0
頸動脈狭窄	1 (0.9%)	0
協調運動異常	1 (0.9%)	0
構語障害	1 (0.9%)	0
反復拮抗運動不全	1 (0.9%)	0
顔面神経障害	1 (0.9%)	0
半盲	1 (0.9%)	0
不全片麻痺	1 (0.9%)	0
水頭症	1 (0.9%)	0
意識消失	1 (0.9%)	0
精神的機能障害	1 (0.9%)	0
不随意性筋収縮	1 (0.9%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.9%)	0
感覚障害	1 (0.9%)	0
視野欠損	1 (0.9%)	0

グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定
 グレード5の有害事象はなかった

SCOUT試験における、器官別大分類*が「神経系障害」に該当する有害事象、および「認知障害」または「運動失調」に関連する有害事象の発現状況(申請時、88例)

*:MedDRA (ICH国際医薬用語集)における分類

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象 (n=88)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
頭痛	14 (15.9%)	0
傾眠	6 (6.8%)	0
浮動性めまい	5 (5.7%)	1 (1.1%)
歩行障害	4 (4.5%)	1 (1.1%)
不全片麻痺	4 (4.5%)	1 (1.1%)
構語障害	3 (3.4%)	1 (1.1%)
振戦	3 (3.4%)	1 (1.1%)
注意力障害	3 (3.4%)	0
嗜眠	3 (3.4%)	0
運動失調	2 (2.3%)	1 (1.1%)
平衡障害	2 (2.3%)	1 (1.1%)
錯感覚	2 (2.3%)	1 (1.1%)
失神寸前の状態	2 (2.3%)	1 (1.1%)
痙攣発作	2 (2.3%)	1 (1.1%)
よだれ	2 (2.3%)	0
味覚異常	2 (2.3%)	0

注意を要する副作用とその対策

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

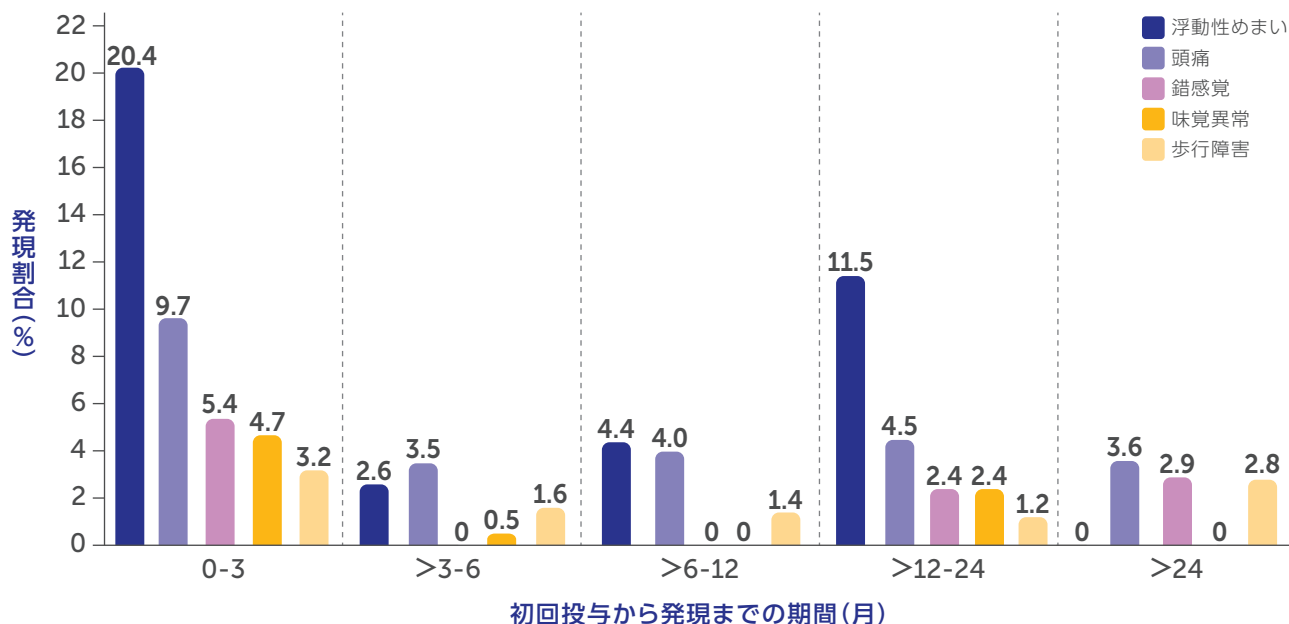
参考

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象 (n=88)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
顔面麻痺	2 (2.3%)	0
小脳出血	1 (1.1%) [†]	1 (1.1%) [†]
ジストニア	1 (1.1%)	1 (1.1%)
錐体外路障害	1 (1.1%)	1 (1.1%)
熱性痙攣	1 (1.1%)	1 (1.1%)
水頭症	1 (1.1%)	1 (1.1%)
意識消失	1 (1.1%)	1 (1.1%)
精神状態変化	1 (1.1%)	1 (1.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.1%)	1 (1.1%)
発作後麻痺	1 (1.1%)	1 (1.1%)
譫妄	1 (1.1%)	0
ジスキネジア	1 (1.1%)	0
顔面神経障害	1 (1.1%)	0
第3脳神経麻痺	1 (1.1%)	0
神経痛	1 (1.1%)	0
部分発作	1 (1.1%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.1%)	0
精神運動亢進	1 (1.1%)	0
感覚障害	1 (1.1%)	0
第6脳神経麻痺	1 (1.1%)	0
第6脳神経不全麻痺	1 (1.1%)	0
声帯不全麻痺	1 (1.1%)	0

グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定
[†] グレード5(本剤との因果関係は否定された)

発現時期

初回投与から有害事象発現までの期間別における発現割合(%) (安全性解析対象集団279例)



対処法

- 関連する症状が認められた場合には、必要に応じて専門の診療科(神経内科等)と連携し、適切な処置を行ってください。
- 症状、重症度等に応じて、添付文書の7.3項に定められた基準(下表参照)に基づき本剤の休薬、減量または投与中止等の適切な処置を検討してください。[投与に際しての留意事項(6ページ)参照]

副作用発現時の用量調節基準

程度	処置
グレード2	慎重に経過観察し、休薬・減量を考慮する
グレード3又は4	<p>ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する</p> <div style="text-align: center;"> <p>4週間以内に回復</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>回復</p> <p>1段階減量して投与を再開 (6ページの用量調節基準の表参照)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>回復しなかった</p> <p>投与を中止</p> </div> </div> </div>

- 厚生労働省のウェブサイトに掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアルを適宜ご参照ください(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp061122-1.html)。現在掲載のあるものは、味覚障害³⁾、味覚異常³⁾、錯感覚⁴⁾、感覚障害⁴⁾、末梢神経障害(ニューロパチー)⁴⁾、歩行障害⁵⁾、運動失調⁵⁾、振戦⁶⁾、ジスキネジア⁶⁾、灼熱感⁷⁾、不安⁷⁾、落ち着きのなさ⁷⁾、異常感覚⁷⁾などです。なお、末梢神経障害については、がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き⁸⁾等もご参照の上、患者の状態に応じた治療を行ってください。

3) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 感覚器(口)(令和4年2月改定)/薬物性味覚障害(令和4年2月改定)

4) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 神経・筋骨格系(令和4年2月改定)/末梢神経障害(平成21年5月)

5) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 神経・筋骨格系(令和4年2月改定)/運動失調(平成22年3月)

6) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 神経・筋骨格系(令和4年2月改定)/ジスキネジア(令和4年2月改定)

7) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 精神(令和4年2月追加)/アカシジア(令和3年4月改定)

8) 日本がんサポートケア学会編, がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き 2017年版, 金原出版, 2017

参考 CTCAE Ver.4.03におけるグレード別の定義

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
浮動性めまい	軽度の浮遊感または身体が動く感覚がある	中等度の浮遊感または身体が動く感覚がある;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の浮遊感または身体が動く感覚がある;身の回りの日常生活動作が制限される	—	—
頭痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛;身の回りの日常生活動作の制限	—	—
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない;深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
錯感覚	軽度の症状がある	中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限	—	—
味覚異常	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化(例:経口サプリメント);不快な味;味の消失	—	—	—
歩行障害	軽度の歩行の変化(例:両脚を広く開く,跛行,脚を引きずる)	中等度の歩行の変化(例:両脚を広く開く,跛行,脚を引きずる);補助器具を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	活動不能/動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	—	—

注意を要する副作用とその対策

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

2. 肝機能障害(重要な特定されたリスク)

- 臨床試験(試験20288、NAVIGATE試験、SCOUT試験)の統合解析(安全性解析対象集団279例*:申請時データ)において、本剤の初回投与後に発現した有害事象として、ALT増加が28.3%[79/279例、うちグレード3-4は3.2%(9/279例)]、AST増加が25.4%[71/279例、うちグレード3-4は2.5%(7/279例)]に認められました。なお、年齢別では、ALT増加の発現割合は小児(18歳未満)で37.0%(34/92例)、成人(18歳以上)で24.1%(45/187例)、AST増加の発現割合は小児で31.5%(29/92例)、成人で22.5%(42/187例)でした。成人に比べて小児でやや高い傾向がみられました。
- 海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害に関連する事象として、2020年7月31日時点で9例(ALT増加6例、AST増加5例およびトランスアミナーゼ上昇3例:重複例あり)報告されました。
- ALT増加やAST増加等の肝機能検査値異常は本剤投与開始後3ヵ月以内に多い傾向がみられました。
- 本剤投与開始前および投与中は定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察してください。[臨床試験における検査スケジュール(8ページ)参照]
- ALT増加やAST増加等の肝機能障害が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行ってください。

*: データカットオフ時点で、試験20288(成人固形癌患者を対象とした第I相試験)、NAVIGATE試験(NTRK融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第II相試験)またはSCOUT試験(進行固形腫瘍または中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第I/II相試験)に組み入れられ、本剤を1回以上投与された成人および小児のNTRK融合遺伝子陽性または非陽性の固形癌患者279例。なお、いずれの試験においても、NTRK融合遺伝子陽性でない患者や、低用量または高用量の投与を受けた患者等の、承認外の効能又は効果、用法及び用量の使用を含む試験成績が含まれる

発現状況(因果関係が否定された事象を含む)

NAVIGATE試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況(申請時、116例)

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象(n=116)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
ALT増加	36(31.0%)	5(4.3%)
AST増加	30(25.9%)	3(2.6%)
血中ALP増加	5(4.3%)	—
高ビリルビン血症	3(2.6%)	2(1.7%)
トランスアミナーゼ上昇	3(2.6%)	2(1.7%)
血中ビリルビン増加	2(1.7%)	1(0.9%)
肝炎	1(0.9%)	1(0.9%)
肝細胞損傷	1(0.9%)	1(0.9%)
黄疸	1(0.9%)	1(0.9%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ALP: アルカリホスファターゼ
グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定、グレード5の有害事象はなかった

SCOUT試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況(申請時、88例)

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象(n=88)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
ALT増加	35(39.8%)	2(2.3%)
AST増加	30(34.1%)	—
血中ALP増加	12(13.6%)	—
血中ビリルビン増加	2(2.3%)	—

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ALP: アルカリホスファターゼ
グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定、グレード5の有害事象はなかった

注意を要する副作用とその対策

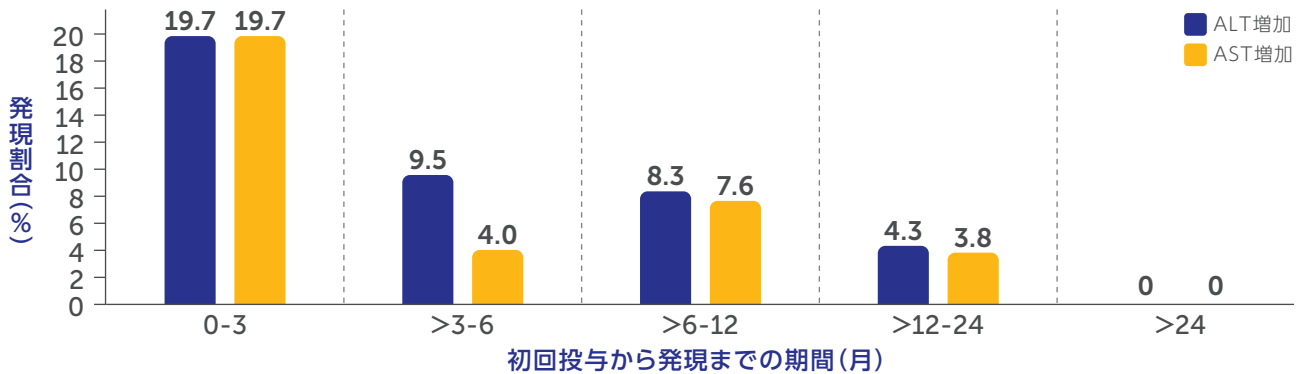
臨床成績

安全性情報

参考

発現時期

初回投与から有害事象発現までの期間別における発現割合(%) (安全性解析対象集団279例)



対処法

- 関連する症状が認められた場合には、必要に応じて肝臓の専門医と連携し、適切な処置を行ってください。
- 症状、重症度等に応じて、添付文書の7.3項に定められた基準に基づき本剤の休薬、減量または投与中止等の適切な処置を検討してください。[投与に際しての留意事項(6ページ)参照]
- 厚生労働省のウェブサイトに掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害⁹⁾を適宜ご参照ください (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp061122-1.html)。 (参考)NAVIGATE試験において2例の重篤な副作用が報告されました。1例は敗血症を伴っており、抗生物質の投与により速やかに回復に至りました。もう1例は、グレード4の肝炎を発現し、プレドニゾロンによる治療により約2週間後に回復に至りました(外国人データ)。

9) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 肝臓(令和元年9月改定)/薬物性肝障害(令和元年9月改定)

注意を要する副作用とその対策

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

3. 骨髄抑制(重要な特定されたリスク)

- 臨床試験(試験20288、NAVIGATE試験、SCOUT試験)の統合解析(安全性解析対象集団279例*:申請時データ)において、本剤の初回投与後に発現した骨髄抑制に関連する事象は、貧血25.4%(71/279例)、好中球数減少13.3%(37/279例)、リンパ球数減少12.9%(36/279例)、血小板数減少6.5%(18/279例)等でした。なお、好中球数減少については、成人(18歳以上)では5.3%(10/187例)の発現割合であったのに対し、小児(18歳未満)では29.3%(27/92例)でした。成人に比べて小児で高い傾向がみられました。
- 海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制に関連する事象として、2020年7月31日時点で4例(貧血2例、白血球減少症1例、好中球減少症1例)報告されました。
- 骨髄抑制は本剤の投与開始後3ヵ月以内に多い傾向がみられました。
- 本剤投与開始前および投与中は定期的に血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察してください。[臨床試験における検査スケジュール(8ページ)参照]
- 骨髄抑制が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行ってください。

*: データカットオフ時点で、試験20288(成人固形癌患者を対象とした第I相試験)、NAVIGATE試験(NTRK融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第II相試験)またはSCOUT試験(進行固形腫瘍または中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第I/II相試験)に組み入れられ、本剤を1回以上投与された成人および小児のNTRK融合遺伝子陽性または非陽性の固形癌患者279例。なお、いずれの試験においても、NTRK融合遺伝子陽性でない患者や、低用量または高用量の投与を受けた患者等の、承認外の効能又は効果、用法及び用量の使用を含む試験成績が含まれる

発現状況(因果関係が否定された事象を含む)

NAVIGATE試験における骨髄抑制に関連する有害事象の発現状況(申請時、116例)

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象(n=116)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
貧血	30(25.9%)	12(10.3%)
リンパ球数減少	16(13.8%)	8(6.9%)
白血球数減少	11(9.5%)	0
好中球数減少	8(6.9%)	2(1.7%)
血小板数減少	4(3.4%)	1(0.9%)
発熱性好中球減少症	1(0.9%)	1(0.9%)
ヘモグロビン減少	1(0.9%)	0

グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定
グレード5の有害事象はなかった

SCOUT試験における骨髄抑制に関連する有害事象の発現状況(申請時、88例)

MedDRA Ver.22.0 基本語	有害事象(n=88)	
	全グレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
好中球数減少	26(29.5%)	16(18.2%)
白血球数減少	17(19.3%)	0
貧血	16(18.2%)	4(4.5%)
血小板数減少	12(13.6%)	0
リンパ球数減少	9(10.2%)	1(1.1%)
ヘモグロビン減少	2(2.3%)	0
ヘマトクリット減少	2(2.3%)	0
発熱性好中球減少症	1(1.1%)	1(1.1%)
赤血球数減少	1(1.1%)	0

グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定
グレード5の有害事象はなかった

注意を要する副作用とその対策

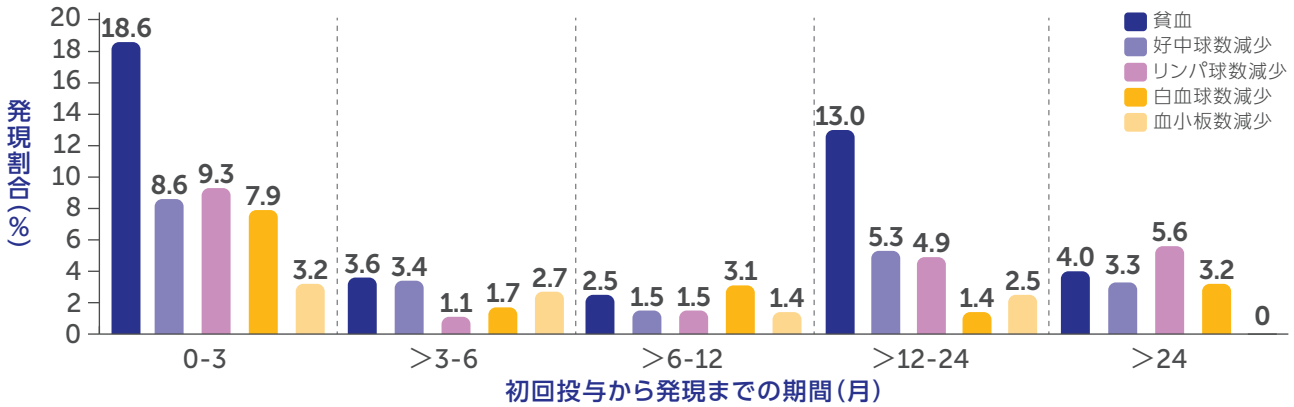
臨床成績

安全性情報

参考

発現時期

初回投与から有害事象発現までの期間別における発現割合(%) (安全性解析対象集団279例)



対処法

- 症状、重症度等に応じて、本剤の休薬、減量または投与中止等の適切な処置を検討してください。[投与に際しての留意事項(6ページ)参照]
- 患者の状態によっては、G-CSF製剤の適切な使用や輸血などを考慮してください。
- 発熱などの症状がみられた場合には、来院を促し、抗菌薬を投与するなど、適切な処置を行ってください。

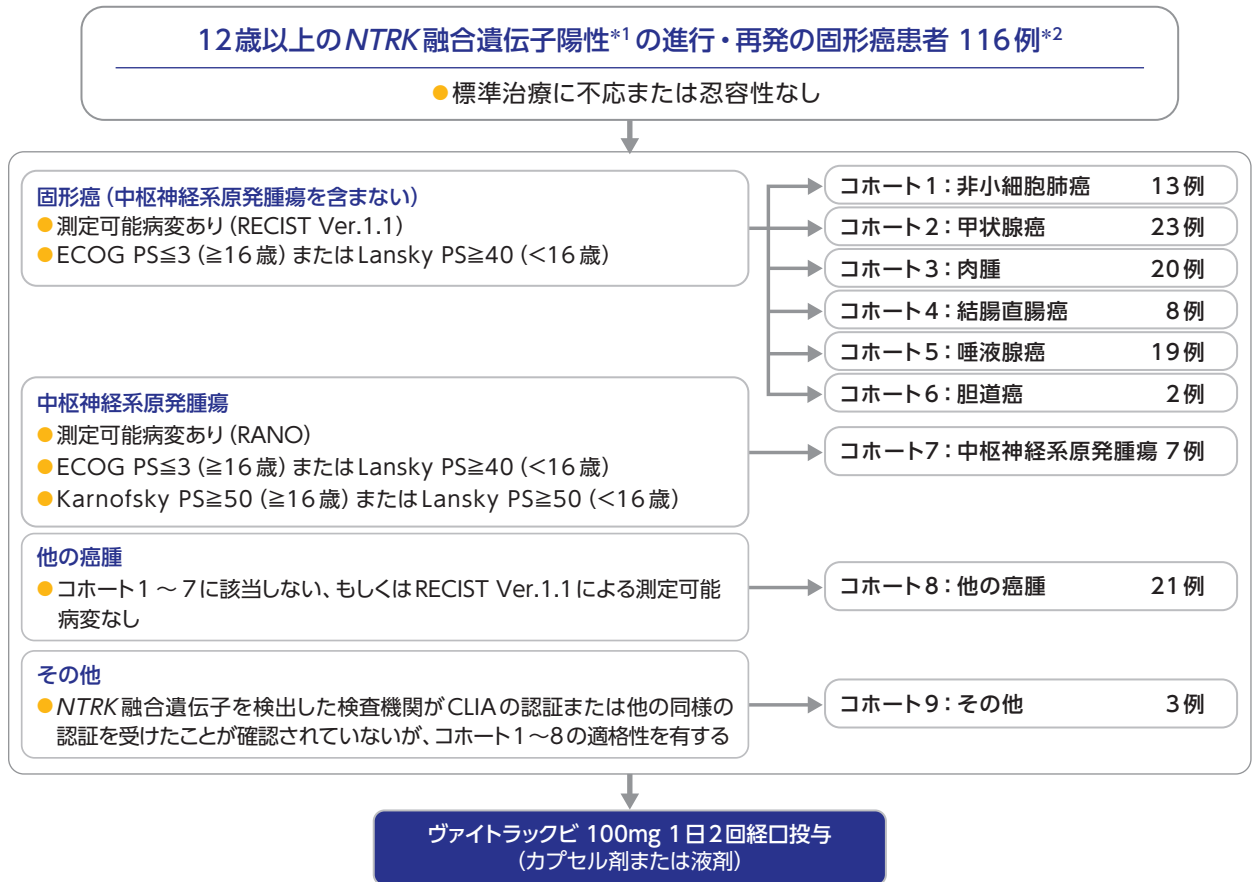
発熱性好中球減少症

- 本剤投与中に発熱が認められた場合、必要に応じて血液培養等により原因を特定し、抗菌薬を投与するなど適切な治療を行ってください。発熱性好中球減少症が疑われた場合は、関連する診療ガイドライン¹⁰⁾をご参照の上、患者の状態に応じた治療を行ってください。

10) 日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン 改訂第2版, 南江堂, 2017

1. 国際共同第II相試験: NAVIGATE試験²⁾

試験方法 (抜粋)



*1: 米国のCLIAの認証または他の同様の認証を受けた検査機関で確認

*2: 日本人患者3例を含む(データカットオフ時点)

(治験実施計画書 Ver.8.0に基づく)

目的: 12歳以上のNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象に、ヴァイトラックピの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン: 多施設共同、非盲検、非対照、第II相試験 (バスケット試験)

対象: 12歳以上のNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 116例

投与方法: 1サイクル28日間としてヴァイトラックピ 100mg (カプセル剤または液剤) を1日2回経口投与し、病勢進行、許容できない毒性の発現、患者による同意撤回または死亡するまで投与を継続した。

評価項目: [主要評価項目] RECIST Ver.1.1またはRANOに基づく独立評価判定による奏効率
 [副次評価項目] RECIST Ver.1.1またはRANOに基づく治験責任医師判定による奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) など
 [安全性の評価項目] 有害事象、臨床検査 など

判定基準: 画像検査はスクリーニング時、サイクル12までの偶数サイクル終了時およびサイクル13以降は3サイクルごとに標準的な画像検査 (CT、MRI、CT/PET等) を実施し、治験責任医師の判断により追加の腫瘍評価を実施した (中枢神経系原発腫瘍を有する場合、サイクル1～4はそれぞれの終了時、サイクル12までの偶数サイクル終了時およびサイクル13以降は3サイクルごと)。腫瘍縮小効果は最初の奏効から28日以降に行われた画像検査により確定した。

解析計画: 主要評価項目である奏効率は、点推定値およびClopper-Pearson法を用いて信頼区間 (CI) を算出した。副次評価項目である奏効期間、PFSおよびOSは、Greenwoodの公式を用いて算出した中央値の両側95%CIとともに、Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約した。また、コホート別 (癌腫別)、融合遺伝子別の解析が事前に計画されていた。

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology

2) バイエル薬品社内資料 [NTRK融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第II相試験 (試験20289、NAVIGATE試験)] (承認時評価資料)

患者背景

- 解析対象となった116例の患者背景は、以下のとおりです。
- アジア人16例のうち、日本人は3例でした。

		全体 (n=116)
年齢	中央値 (範囲)	55.5歳 (6~84)
	6~11歳*	1 (0.9%)
	12~15歳	5 (4.3%)
	16~17歳	0
	18~44歳	27 (23.3%)
	45~64歳	51 (44.0%)
	65~74歳	23 (19.8%)
	75歳以上	9 (7.8%)
性別	男性	56 (48.3%)
	女性	60 (51.7%)
人種	白人	80 (69.0%)
	黒人	6 (5.2%)
	アジア人	16 (13.8%)
	混血/その他/不明	14 (12.1%)
民族	非ヒスパニック系	92 (79.3%)
	ヒスパニック系/ラテン系	6 (5.2%)
	その他/不明	18 (15.5%)
原発巣	非小細胞肺癌	13 (11.2%)
	甲状腺癌	23 (19.8%)
	肉腫	20 (17.2%)
	結腸直腸癌	8 (6.9%)
	唾液腺癌	19 (16.4%)
	胆道癌	2 (1.7%)
	中枢神経系原発腫瘍	7 (6.0%)
	他の癌腫	21 (18.1%)
	その他	3 (2.6%)

		全体 (n=116)
原発巣の初回診断から試験組み入れまでの期間 中央値 (範囲)		26.45ヵ月 (1.4~378.4)
ECOG PS	0	36 (31.0%)
	1	60 (51.7%)
	2	16 (13.8%)
	3	3 (2.6%)
診断時の病期	IA	5 (4.3%)
	IB	2 (1.7%)
	IIA	3 (2.6%)
	IIB	5 (4.3%)
	III	21 (18.1%)
	IV	40 (34.5%)
測定可能病変	あり	112 (96.6%)
	なし	4 (3.4%)
試験登録時の転移巣	あり	100 (86.2%)
	なし	16 (13.8%)
融合遺伝子の種類	<i>NTRK1</i>	51 (44.0%)
	<i>NTRK2</i>	9 (7.8%)
	<i>NTRK3</i>	56 (48.3%)
前治療歴	全身療法	88 (75.9%)
	放射線療法	74 (63.8%)
	手術	107 (92.2%)
全身療法の前治療レジメン数	中央値 (範囲)	1.0 (0~9)
	0	28 (24.1%)
	1~2	55 (47.4%)
	3以上	33 (28.4%)

*: 一部の国において21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象としたSCOUT試験が実施されておらず、*NTRK* 融合遺伝子陽性の小児固形癌患者に本剤の投与機会を提供するため、治験実施計画書の改訂 (local amendment) により組み入れられた。

本試験の最大の解析集団116例には、承認用量よりも高用量が使用された患者が1例含まれます。

6. 用法及び用量

通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100mg/m² (体表面積) を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

臨床成績

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

奏効率 [主要評価項目、中間解析 (独立評価判定)]

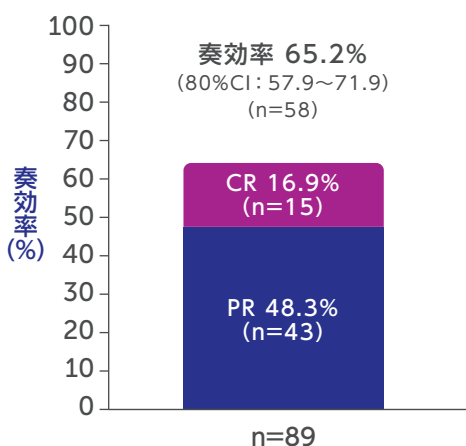
- 有効性解析集団 116 例中、独立評価判定が行われた 89 例^{*1} における RECIST Ver.1.1 に基づく奏効率は 65.2% (58/89 例) (80%CI: 57.9 ~ 71.9) でした。
- コホート別解析における癌腫別の奏効例数は、非小細胞肺癌が 7/9 例、甲状腺癌が 13/19 例、肉腫が 15/19 例、結腸直腸癌が 3/8 例、唾液腺癌が 14/16 例、胆道癌が 0/2 例、中枢神経系原発腫瘍が 1/7 例^{*2}、固形癌^{*3} が 6/14 例でした。

*1: NTRK 融合遺伝子が検出された検査機関の CLIA 認証取得の有無が未確認であったその他 (コホート9) の 2 例 (甲状腺癌および肺癌) を含む。また、中枢神経系原発腫瘍 (コホート7) は含まない

*2: RANO に基づく治験責任医師判定

*3: 他の癌腫 (コホート8)

奏効率



	n=89
最良総合効果	
CR*	15 (16.9%)
PR	43 (48.3%)
SD	15 (16.9%)
PD	11 (12.4%)
評価不能	5 (5.6%)
奏効率	58 (65.2%)
[80%CI]	[57.9~71.9]

RECIST Ver.1.1 に基づく判定

*: CR の 15 例中 1 例は外科的処置を受け病理学的 CR が確認された

癌腫別の奏効率 (コホート別解析)

癌腫	奏効例数/評価可能例数	奏効率 (80%CI)
非小細胞肺癌	7/9	—
甲状腺癌	13/19	68.4% (51.1~82.5)
肉腫	15/19	78.9% (62.2~90.5)
結腸直腸癌	3/8	—
唾液腺癌	14/16	87.5% (70.0~96.6)
胆道癌	0/2	—
中枢神経系原発腫瘍	1/7 ^{*1}	—
固形癌 ^{*2}	6/14	42.9% (24.3~63.1)

RECIST Ver.1.1 に基づく判定

*1: RANO に基づく治験責任医師判定

*2: 他の癌腫 (コホート8)

注) NAVIGATE 試験には一部承認外の用法及び用量の患者が含まれますが、独立評価判定が行われた 89 例には含まれていません

副作用

- 安全性解析集団116例中95例(81.9%)に副作用が認められ、グレード3または4の副作用は12例(10.3%)でした。
- 主な副作用は、浮動性めまい32例(27.6%)、ALT増加31例(26.7%)、AST増加27例(23.3%)、疲労22例(19.0%)などであり、グレード3または4で最もよくみられた副作用はALT増加5例(4.3%)でした。

主な副作用(安全性解析集団116例、全グレードの発現率5%以上)

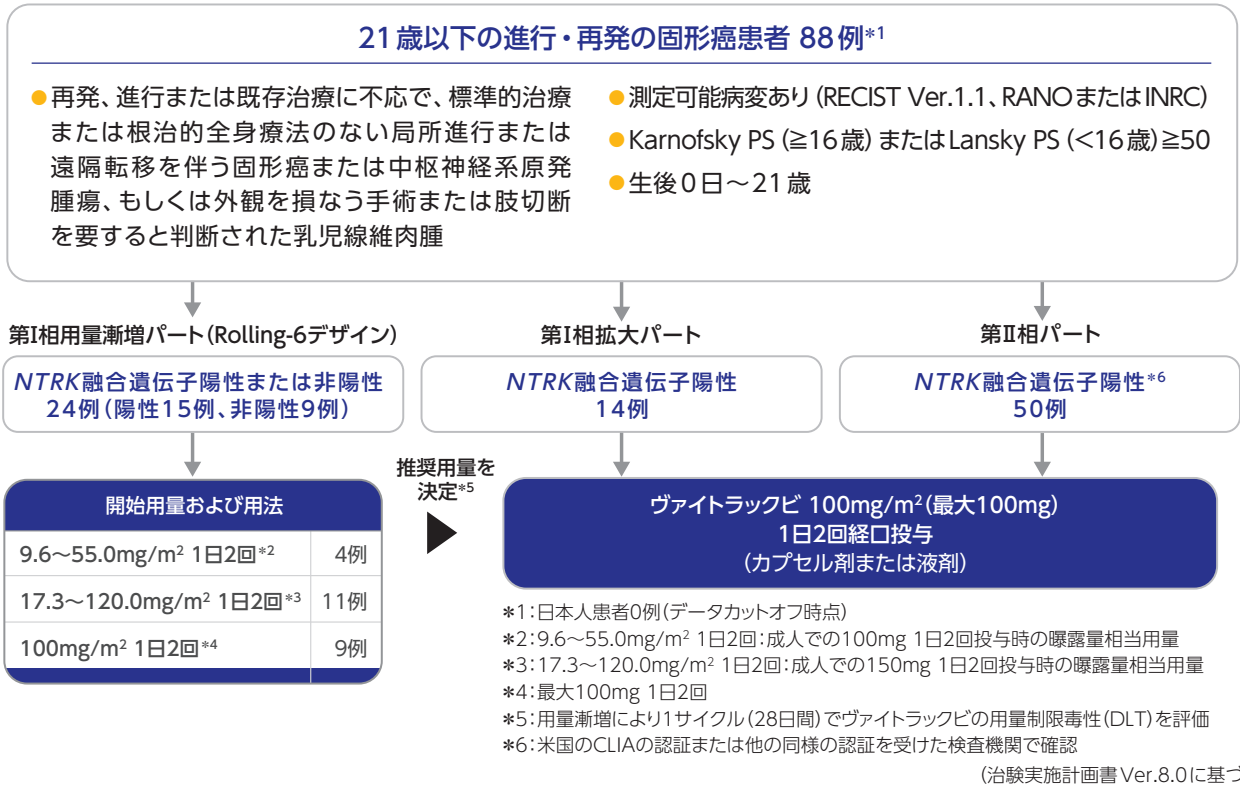
MedDRA Ver.22.0	全グレード	グレード3	グレード4
浮動性めまい	32(27.6%)	0	0
ALT増加	31(26.7%)	3(2.6%)	2(1.7%)
AST増加	27(23.3%)	1(0.9%)	1(0.9%)
疲労	22(19.0%)	0	0
体重増加	14(12.1%)	0	0
筋肉痛	13(11.2%)	1(0.9%)	0
悪心	12(10.3%)	1(0.9%)	0
便秘	12(10.3%)	0	0
末梢性浮腫	10(8.6%)	0	0
関節痛	8(6.9%)	1(0.9%)	0
頭痛	7(6.0%)	1(0.9%)	0
味覚異常	7(6.0%)	0	0
下痢	7(6.0%)	0	0
嘔吐	7(6.0%)	0	0
白血球数減少	7(6.0%)	0	0
貧血	6(5.2%)	2(1.7%)	0
筋痙縮	6(5.2%)	0	0

ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

- 重篤な副作用は4例(3.4%)で認められました。
[下痢、悪心、嘔吐、肝炎、肝細胞損傷、過敏症、ALT増加およびAST増加 各1例(重複あり)]
- 投与中止に至った副作用は、1例(0.9%)で認められました。
[ALT増加およびAST増加 1例]
- 副作用による死亡例は認められませんでした。

2. 国際共同第I/II相試験: SCOUT試験 (海外データ)¹¹⁾

試験方法 (抜粋)



目的: [第I相パート] 21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象に、ヴァイトラックビの用量制限毒性(DLT)を含む安全性を評価する。
 [第II相パート] 21歳以下のNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象に、ヴァイトラックビの有効性および安全性を評価する。

試験デザイン: 多施設共同、非盲検、非対照、第I/II相試験

対象: 21歳以下の進行・再発の固形癌患者88例(うち、NTRK融合遺伝子陽性患者79例)

投与方法: 本試験は、第I相パート(用量漸増パート、拡大パート)および第II相パートからなる。ヴァイトラックビ(カプセル剤または液剤)は1サイクル28日間として、病勢進行、許容できない毒性の発現、その他の中止理由がみられるまで投与を継続した。
 [第I相パート] 用量漸増パート: Rolling-6デザインの用量漸増法を用い、各用量レベル[9.6~55.0mg/m²、17.3~120.0mg/m²、100mg/m²(最大100mg)1日2回]に3~6例の患者を組み入れることとした。安全性評価委員会により忍容性が確認された場合、1段階上の用量レベルに患者を組み入れることとした。
 拡大パート: 用量漸増パートで決定した用量での安全性プロファイルを更に評価するために、拡大パートを実施した。拡大パートでは、NTRK融合遺伝子陽性患者を組み入れた。
 [第II相パート] 米国のCLIAの認証または他の同様の認証を受けた検査機関でNTRK融合遺伝子陽性と確認された患者を組み入れ、少なくとも7例には市販予定の液剤を投与することとした。

評価項目: [第I相パートの有効性] 奏効率、奏効期間 など
 [第II相パートの有効性] 主要評価項目: RECIST Ver.1.1またはRANOに基づく独立評価判定による奏効率
 副次評価項目: 奏効期間、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS) など
 [安全性の評価項目] 有害事象、臨床検査 など(第I相パートの主要評価項目)

判定基準: 画像検査はスクリーニング時、サイクル2~12までの奇数サイクルおよびサイクル13以降は3サイクルごとの第1日目(±7日)に実施した。腫瘍縮小効果は最初の奏効から28日以降に行われた画像検査(CT、PETまたはMRI等)により確定した。

解析計画: 奏効率は、点推定値並びに信頼区間(CI)を算出した。奏効期間、PFSおよびOSはGreenwoodの公式を用いて算出した中央値の95%CIとともに、Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約した。また、癌腫別、融合遺伝子別の解析が事前に計画されていた。

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments INRC: International Neuroblastoma Response Criteria(国際神経芽腫効果判定規準)
 RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology

11) バイエル薬品社内資料[進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第I/II相試験(試験20290、SCOUT試験)](承認時評価資料)

患者背景

● 解析対象となった88例(うち、NTRK融合遺伝子陽性患者79例)の患者背景は以下のとおりです。

		NTRK融合遺伝子陽性患者 (n=79)	全体 (n=88)			NTRK融合遺伝子陽性患者 (n=79)	全体 (n=88)	
年齢	中央値(範囲)	3.4歳(0.1~19.9)	3.5歳(0.1~19.9)	診断からの期間 中央値(範囲)		0.6年(0.02~13.0)	—	
	1ヵ月未満	2(2.5%)	2(2.3%)	Lanskyまたは Karnofsky PS	50	2(2.5%)	2(2.3%)	
	1ヵ月~1歳未満	24(30.4%)	24(27.3%)		60	2(2.5%)	3(3.4%)	
	1歳	7(8.9%)	7(8.0%)		70	7(8.9%)	9(10.2%)	
	2~5歳	18(22.8%)	20(22.7%)		80	6(7.6%)	9(10.2%)	
	6~11歳	16(20.3%)	17(19.3%)		90	20(25.3%)	22(25.0%)	
	12~15歳	8(10.1%)	12(13.6%)		100	42(53.2%)	43(48.9%)	
	16歳以上	4(5.1%)	6(6.8%)	融合遺伝子の種類		NTRK1	25(31.6%)	—
性別	男性	39(49.4%)	44(50.0%)		NTRK2	14(17.7%)	—	
	女性	40(50.6%)	44(50.0%)		NTRK3	31(39.2%)	—	
人種	白人	61(77.2%)	63(71.6%)		推定 NTRK3	9(11.4%)	—	
	黒人	2(2.5%)	3(3.4%)	前治療歴		あり	67(84.8%)	75(85.2%)
	アジア人	3(3.8%)	4(4.5%)		手術	38(48.1%)	42(47.7%)	
	混血/その他/不明	13(16.5%)	18(20.5%)		放射線療法	12(15.2%)	19(21.6%)	
民族	非ヒスパニック系	65(82.3%)	69(78.4%)		全身療法	57(72.2%)	64(72.7%)	
	ヒスパニック系/ラテン系	9(11.4%)	13(14.8%)	全身療法の 前治療 レジメン数		中央値(範囲)	1.0(0~4)	1(0~9)
	その他/不明	5(6.3%)	6(6.8%)		0	22(27.8%)	24(27.3%)	
原発巣	乳児線維肉腫	34(43.0%)	34(38.6%)		1~2	45(57.0%)	47(53.4%)	
	軟部肉腫	20(25.3%)	21(23.9%)		3以上	12(15.2%)	17(19.3%)	
	中枢神経系原発腫瘍	17(21.5%)	22(25.0%)					
	甲状腺癌	5(6.3%)	5(5.7%)					
	骨肉腫	1(1.3%)	2(2.3%)					
	悪性黒色腫	1(1.3%)	—					
	先天性間葉芽腎腫	1(1.3%)	—					
	その他	—	4(4.5%)					

本剤は一部承認外の効能又は効果、用法及び用量を含む臨床成績に基づいて評価され、承認されました。本試験には承認外の効能又は効果、用法及び用量の患者が含まれますが、承認時評価資料のため掲載しています。

6. 用法及び用量

通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

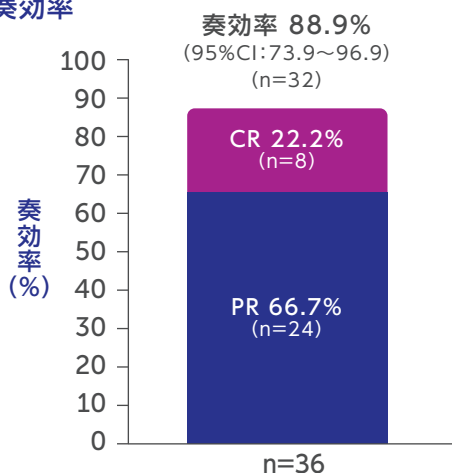
通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100mg/m²(体表面積)を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

奏効率 [主要評価項目、中間解析 (独立評価判定)]

- 第II相パートで有効性解析集団としたNTRK融合遺伝子陽性患者36例*¹におけるRECIST Ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は88.9% (32/36例) (95%CI: 73.9~96.9) でした。
- サブグループ解析における癌腫別の奏効例数は、乳児線維肉腫が22/22例、軟部肉腫が8/11例、中枢神経系原発腫瘍が3/8例*²、骨肉腫、先天性間葉芽腎腫が各1/1例、悪性黒色腫が0/1例でした。

*1: 中枢神経系原発腫瘍は含まない
*2: RANOに基づく治験責任医師判定

奏効率



	n=36
最良総合効果	
CR	8 (22.2%)
PR*	24 (66.7%)
SD*	3 (8.3%)
PD	1 (2.8%)
奏効率	32 (88.9%)
[95%CI]	[73.9~96.9]

RECIST Ver.1.1に基づく判定

*: PRの24例中4例およびSDの3例中1例は外科的処置を受け病理学的CRが確認された

癌腫別の奏効率 (サブグループ解析)

癌腫	奏効例数/評価可能例数	奏効率 (95%CI)
乳児線維肉腫	22/22	100.0% (84.6~100.0)
軟部肉腫	8/11	72.7% (39.0~94.0)
中枢神経系原発腫瘍	3/8*	—
骨肉腫	1/1	—
先天性間葉芽腎腫	1/1	—
悪性黒色腫	0/1	—

RECIST Ver.1.1に基づく判定

*: RANOに基づく治験責任医師判定

4. 効能又は効果

NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100mg/m² (体表面積) を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。

なお、患者の状態により適宜減量する。

副作用

- 安全性解析集団88例中62例(70.5%)に副作用が認められ、グレード3または4の副作用は17例(19.3%)でした。
- 主な副作用は、ALT増加30例(34.1%)、AST増加25例(28.4%)、好中球数減少17例(19.3%)、白血球数減少13例(14.8%)、貧血11例(12.5%)などであり、グレード3または4で最もよくみられた副作用は好中球数減少8例(9.1%)でした。

主な副作用(安全性解析集団88例、全グレードの発現率5%以上)

MedDRA Ver.22.0	全グレード	グレード3	グレード4
ALT増加	30(34.1%)	2(2.3%)	0
AST増加	25(28.4%)	0	0
好中球数減少	17(19.3%)	7(8.0%)	1(1.1%)
白血球数減少	13(14.8%)	0	0
貧血	11(12.5%)	0	0
悪心	9(10.2%)	1(1.1%)	0
便秘	9(10.2%)	0	0
低アルブミン血症	9(10.2%)	0	0
血中ALP増加	8(9.1%)	0	0
嘔吐	8(9.1%)	0	0
リンパ球数減少	7(8.0%)	1(1.1%)	0
疲労	7(8.0%)	0	0
血小板数減少	7(8.0%)	0	0
血中クレアチニン増加	6(6.8%)	0	0
下痢	6(6.8%)	0	0
高カリウム血症	5(5.7%)	0	0

ALP:アルカリホスファターゼ ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

- 重篤な副作用は6例(6.8%)で認められました。
[腹痛、駆出率減少、血尿、高血糖、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、左室機能不全および悪心 各1例(重複あり)]
- 投与中止に至った副作用は、2例(2.3%)で認められました。
[ALT増加、悪心および好中球数減少 各1例(重複あり)]
- 副作用による死亡例は認められませんでした。

統合解析の副作用

副作用の概要(安全性解析対象集団279例*)

全グレード	グレード 3/4	重篤な副作用	投与中止に至った副作用	死亡に至った副作用
216例(77.4%)	43例(15.4%)	15例(5.4%)	6例(2.2%)	0

安全性解析対象集団279例*において、15例(5.4%)で重篤な副作用が認められました。このうち2例以上にみられた重篤な副作用は、ALT増加2例、AST増加2例、悪心2例でした。グレード5の副作用はありませんでした。

副作用一覧(安全性解析対象集団279例*)

MedDRA Ver.22.0 器別大分類/基本語	副作用(n=279)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	29(10.4%)	6(2.2%)	0
骨髄浮腫	1(0.4%)	0	0
心臓障害			
洞性頻脈	2(0.7%)	0	0
左室機能不全	1(0.4%)	1(0.4%)	0
第一度房室ブロック	1(0.4%)	0	0
第二度房室ブロック	1(0.4%)	0	0
動悸	1(0.4%)	0	0
耳および迷路障害			
耳不快感	2(0.7%)	0	0
耳痛	2(0.7%)	0	0
聴力低下	1(0.4%)	0	0
耳異常感覚	1(0.4%)	0	0
耳鳴	1(0.4%)	0	0
回転性めまい	1(0.4%)	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	3(1.1%)	0	0
甲状腺腫瘍	1(0.4%)	0	0
眼障害			
羞明	2(0.7%)	0	0
眼精疲労	1(0.4%)	0	0
複視	1(0.4%)	0	0
睫毛変色	1(0.4%)	0	0
光輪視	1(0.4%)	0	0
流涙増加	1(0.4%)	0	0

MedDRA Ver.22.0 器別大分類/基本語	副作用(n=279)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
眼窩周囲浮腫	1(0.4%)	0	0
霧視	1(0.4%)	0	0
胃腸障害			
悪心	36(12.9%)	2(0.7%)	0
便秘	34(12.2%)	0	0
嘔吐	24(8.6%)	0	0
下痢	21(7.5%)	0	0
腹痛	7(2.5%)	1(0.4%)	0
鼓腸	7(2.5%)	0	0
上腹部痛	6(2.2%)	0	0
消化不良	5(1.8%)	0	0
腹部膨満	4(1.4%)	0	0
口内乾燥	4(1.4%)	0	0
口腔知覚不全	4(1.4%)	0	0
口の感覚鈍麻	2(0.7%)	0	0
口腔内痛	2(0.7%)	0	0
腸管皮膚瘻	1(0.4%)	1(0.4%)	0
肛門失禁	1(0.4%)	0	0
腹水	1(0.4%)	0	0
おくび	1(0.4%)	0	0
胃食道逆流性疾患	1(0.4%)	0	0
胃排出不全	1(0.4%)	0	0
口唇浮腫	1(0.4%)	0	0
口唇痛	1(0.4%)	0	0
口腔内不快感	1(0.4%)	0	0
口内知覚過敏	1(0.4%)	0	0

*: データカットオフ時点で、試験20288(成人固形癌患者を対象とした第I相試験)、NAVIGATE試験(NTRK融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第II相試験)またはSCOUT試験(進行固形腫瘍または中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第I/II相試験)に組み入れられ、本剤を1回以上投与された成人および小児のNTRK融合遺伝子陽性または非陽性の固形癌患者279例。なお、いずれの試験においても、NTRK融合遺伝子陽性でない患者や、低用量または高用量の投与を受けた患者等の、承認外の効果又は効果、用法及び用量の使用を含む試験成績が含まれる

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	副作用 (n=279)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
口の錯感覚	1 (0.4%)	0	0
流涎過多	1 (0.4%)	0	0
口内炎	1 (0.4%)	0	0
舌不快感	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	47 (16.8%)	1 (0.4%)	0
末梢性浮腫	17 (6.1%)	0	0
無力症	8 (2.9%)	0	0
歩行障害	8 (2.9%)	0	0
倦怠感	5 (1.8%)	0	0
疼痛	5 (1.8%)	0	0
悪寒	4 (1.4%)	0	0
発熱	4 (1.4%)	0	0
末梢腫脹	3 (1.1%)	0	0
離脱症候群	3 (1.1%)	0	0
胸痛	2 (0.7%)	0	0
顔面腫脹	2 (0.7%)	0	0
胸部不快感	1 (0.4%)	0	0
早期満腹	1 (0.4%)	0	0
顔面痛	1 (0.4%)	0	0
冷感	1 (0.4%)	0	0
びくびく感	1 (0.4%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	0	0
限局性浮腫	1 (0.4%)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.4%)	0	0
腫脹	1 (0.4%)	0	0
肝胆道系障害			
肝炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
肝細胞損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
胆汁うっ滞	1 (0.4%)	0	0
肝機能異常	1 (0.4%)	0	0
免疫系障害			
過敏症	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染	1 (0.4%)	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	副作用 (n=279)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
咽頭炎	1 (0.4%)	0	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
偶発的過量投与	1 (0.4%)	0	0
挫傷	1 (0.4%)	0	0
皮膚癒痕拘縮	1 (0.4%)	0	0
臨床検査			
ALT増加	65 (23.3%)	7 (2.5%)	2 (0.7%)
AST増加	57 (20.4%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)
好中球数減少	22 (7.9%)	7 (2.5%)	1 (0.4%)
白血球数減少	22 (7.9%)	0	0
体重増加	21 (7.5%)	2 (0.7%)	0
リンパ球数減少	15 (5.4%)	3 (1.1%)	0
血中ALP増加	15 (5.4%)	0	0
血中クレアチニン増加	9 (3.2%)	0	0
血小板数減少	9 (3.2%)	0	0
体重減少	7 (2.5%)	0	0
血中コレステロール増加	4 (1.4%)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
GGT増加	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
血中アルブミン減少	2 (0.7%)	0	0
血中LDH増加	2 (0.7%)	0	0
ヘモグロビン増加	2 (0.7%)	0	0
総蛋白減少	2 (0.7%)	0	0
駆出率減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
心電図QT延長	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
リパーゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
アミラーゼ増加	1 (0.4%)	0	0
血中重炭酸塩減少	1 (0.4%)	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.4%)	0	0
血中リン減少	1 (0.4%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4%)	0	0
血中尿素増加	1 (0.4%)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.4%)	0	0
リンパ球数増加	1 (0.4%)	0	0

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

安全性情報

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	副作用 (n=279)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
代謝および栄養障害			
低アルブミン血症	11 (3.9%)	1 (0.4%)	0
食欲減退	9 (3.2%)	1 (0.4%)	0
高血糖	8 (2.9%)	1 (0.4%)	0
食欲亢進	7 (2.5%)	0	0
高カリウム血症	6 (2.2%)	0	0
低ナトリウム血症	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)
高ナトリウム血症	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0
高トリグリセリド血症	3 (1.1%)	0	0
低マグネシウム血症	3 (1.1%)	0	0
高マグネシウム血症	2 (0.7%)	0	0
低リン酸血症	2 (0.7%)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.4%)	0	0
高クロール血症	1 (0.4%)	0	0
高コレステロール血症	1 (0.4%)	0	0
高尿酸血症	1 (0.4%)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.4%)	0	0
低血糖	1 (0.4%)	0	0
低カリウム血症	1 (0.4%)	0	0
低蛋白血症	1 (0.4%)	0	0
マグネシウム欠乏	1 (0.4%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	27 (9.7%)	2 (0.7%)	0
関節痛	16 (5.7%)	1 (0.4%)	0
筋痙縮	10 (3.6%)	0	0
筋力低下	7 (2.5%)	0	0
四肢痛	7 (2.5%)	0	0
関節腫脹	3 (1.1%)	0	0
背部痛	2 (0.7%)	0	0
骨痛	2 (0.7%)	0	0
頸部痛	2 (0.7%)	0	0
顎痛	2 (0.7%)	0	0
四肢の変形	1 (0.4%)	0	0
筋攣縮	1 (0.4%)	0	0
筋骨格不快感	1 (0.4%)	0	0
リウマチ性障害	1 (0.4%)	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	副作用 (n=279)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
滑液嚢腫	1 (0.4%)	0	0
神経系障害			
浮動性めまい	50 (17.9%)	1 (0.4%)	0
味覚異常	15 (5.4%)	0	0
頭痛	12 (4.3%)	1 (0.4%)	0
錯感覚	11 (3.9%)	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (2.2%)	0	0
味覚障害	6 (2.2%)	0	0
記憶障害	5 (1.8%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.8%)	0	0
運動失調	3 (1.1%)	0	0
認知障害	3 (1.1%)	0	0
感覚鈍麻	3 (1.1%)	0	0
注意力障害	2 (0.7%)	0	0
異常感覚	2 (0.7%)	0	0
振戦	2 (0.7%)	0	0
健忘	1 (0.4%)	0	0
自律神経失調	1 (0.4%)	0	0
平衡障害	1 (0.4%)	0	0
灼熱感	1 (0.4%)	0	0
協調運動異常	1 (0.4%)	0	0
ジスキネジア	1 (0.4%)	0	0
知覚過敏	1 (0.4%)	0	0
嗜眠	1 (0.4%)	0	0
精神的機能障害	1 (0.4%)	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.4%)	0	0
ミオクローヌス	1 (0.4%)	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.4%)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0	0
感覚障害	1 (0.4%)	0	0
精神障害			
不眠症	4 (1.4%)	0	0
譫妄	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
易刺激性	3 (1.1%)	0	0
錯乱状態	2 (0.7%)	0	0
人格変化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	副作用 (n=279)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
激越	1 (0.4%)	0	0
不安	1 (0.4%)	0	0
抑うつ気分	1 (0.4%)	0	0
うつ病	1 (0.4%)	0	0
多幸気分	1 (0.4%)	0	0
リビドー減退	1 (0.4%)	0	0
悪夢	1 (0.4%)	0	0
パニック発作	1 (0.4%)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.4%)	0	0
腎および尿路障害			
蛋白尿	5 (1.8%)	0	0
血尿	2 (0.7%)	0	0
排尿躊躇	2 (0.7%)	0	0
糖尿	1 (0.4%)	0	0
尿失禁	1 (0.4%)	0	0
尿閉	1 (0.4%)	0	0
生殖系および乳房障害			
陰茎彎曲症	1 (0.4%)	0	0
精巣痛	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	5 (1.8%)	0	0
咳嗽	4 (1.4%)	0	0
発声障害	2 (0.7%)	0	0
労作性呼吸困難	2 (0.7%)	0	0
しゃっくり	1 (0.4%)	0	0
低酸素症	1 (0.4%)	0	0
鼻閉	1 (0.4%)	0	0
咽頭の炎症	1 (0.4%)	0	0
胸水	1 (0.4%)	0	0
変色痰	1 (0.4%)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.4%)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	10 (3.6%)	0	0
発疹	9 (3.2%)	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	副作用 (n=279)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
皮膚乾燥	8 (2.9%)	0	0
紅斑	4 (1.4%)	0	0
皮膚疼痛	4 (1.4%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (1.4%)	0	0
脱毛症	3 (1.1%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.1%)	0	0
敏感肌	3 (1.1%)	0	0
寝汗	2 (0.7%)	0	0
爪破損	2 (0.7%)	0	0
光線過敏性反応	2 (0.7%)	0	0
皮膚不快感	2 (0.7%)	0	0
水疱	1 (0.4%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0
毛髪変色	1 (0.4%)	0	0
毛髪成長異常	1 (0.4%)	0	0
多汗症	1 (0.4%)	0	0
爪軟化症	1 (0.4%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4%)	0	0
点状出血	1 (0.4%)	0	0
斑状皮疹	1 (0.4%)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.4%)	0	0
皮膚亀裂	1 (0.4%)	0	0
皮膚熱感	1 (0.4%)	0	0
血管障害			
ほてり	9 (3.2%)	0	0
高血圧	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0
潮紅	2 (0.7%)	0	0
低血圧	2 (0.7%)	0	0
レイノー現象	1 (0.4%)	0	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALP: アルカリホスファターゼ GGT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ LDH: 乳酸脱水素酵素
グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定

上記の副作用一覧表には承認された効能又は効果、用法及び用量以外の情報を含みますが、当社として推奨するものではありません。

臨床試験の主な選択基準と除外基準

主な選択基準

	試験20288 ¹²⁾	NAVIGATE試験 ²⁾	SCOUT試験 ¹¹⁾			
			第I相用量漸増パート	第I相拡大パート	第II相パート	
年齢	18歳以上	12歳以上 ^{a)}	21歳以下		21歳以下 ^{b)}	
病態	局所進行または遠隔転移を有する固形癌	● (中枢神経系原発腫瘍を対象に含む)	● ^{e)} (乳児線維肉腫 ^{d)} 、中枢神経系原発腫瘍を対象に含む)		● ^{e)} (乳児線維肉腫 ^{d,f)} 、中枢神経系原発腫瘍 ^{g)} を対象に含む)	
	NTRK融合遺伝子陽性	● ^{h)}	●	● ^{j)}	● ^{h,j)} (NTRK融合遺伝子陽性の良性腫瘍を有する患者も組み入れ可)	
	RECIST Ver 1.1 またはRANOで定義された測定可能病変を有する	●	● [測定可能病変を有さない場合でも、評価可能であればコホート8(他の固形癌および評価可能であるが測定不能の病変)に組み入れ可]	● ^{k)}		● ^{l)}
	PS	ECOG-PS 2以下 (3か月以上の生存が期待できる)	(16歳以上) ECOG-PS 3以下 (16歳未満) Lansky-PS 40以上 RANOで評価された中枢神経系原発腫瘍を有する場合: (16歳以上) Karnofsky-PS 50以上 (16歳未満) Lansky-PS 50以上	(16歳以上) Karnofsky-PS 50以上 (16歳未満) Lansky-PS 50以上		
治療歴	(再発)進行または既存治療に不応	● (標準化学療法に不適格、あるいは標準治療または既存治療が存在しないものも許容)	● (標準治療に忍容性がない、または臨床的に意味のある効果を得られる可能性が低いと判断されたものも許容)	● [標準治療または根治的(全身)治療が存在しないものも許容]		
	骨髄抑制性化学療法歴を有する場合	—	●	最終投与後21日以上経過 ^{m)} (ニトロンウレア系抗癌剤の場合: 42日以上経過)		
	化学療法以外の治療薬または抗癌治療歴を有する場合	—	—	本剤投与開始まで2週間または前治療の半減期の5倍の期間(いずれか短い方)に投与を受けていない ^{m)}		
	免疫療法歴を有する場合 (ステロイドを除く、免疫チェックポイント阻害薬など)	—	—	最終投与後42日以上経過 ^{m)}		
放射線療法歴を有する場合	—	施行後12週間超経過 (中枢神経系原発腫瘍の場合)	施行後14日以上経過 ^{m)} (局所緩和的照射の場合) 施行後42日以上経過 ^{m)} (大量骨髄放射線照射の場合)			
臓器機能	ALT値	ULNの2.5倍未満 (肝転移または原発胆管癌を有する場合: ULNの5倍未満)	ULNの2.5倍未満 (肝機能異常が悪性腫瘍によるものである場合: ULNの5倍未満)	ULNの2.5倍以下		
	AST値	ULNの2.5倍未満 (肝転移または原発胆管癌を有する場合: ULNの5倍未満)	ULNの2.5倍未満 (肝機能異常が悪性腫瘍によるものである場合: ULNの5倍未満)	—		
	総ビリルビン値	ULNの1.5倍未満 ⁿ⁾	ULNの2.5倍未満 (胆道閉塞の場合を除く) ^{o)}	ULNの2.5倍以下(年齢群別) ⁿ⁾		
	腎機能	推算糸球体ろ過量: 30mL/min以上 (Cockcroft-Gault式)	血清クレアチニン値: ULNの2.0倍未満 [または推算糸球体ろ過量: 30mL/min以上 (Cockcroft-Gault式)]	推算糸球体ろ過量: 30mL/min/1.73m ² 以上 (または、血清クレアチニン値の基準値を満たす) ^{p)}		
臨床検査値	ANC	1.5×10 ⁹ /L以上 (G-CSF製剤が不要で、スクリーニング前7日以内)	—	1.0×10 ⁹ /L以上(骨髄浸潤が認められていない患者) 0.75×10 ⁹ /L以上(骨髄浸潤を有する患者)		
	血小板数	100.0×10 ⁹ /L以上 (輸血が不要で、スクリーニング前7日以内)	—	100.0×10 ⁹ /L以上(輸血可、骨髄浸潤が認められていない患者) 50.0×10 ⁹ /L以上(輸血可、骨髄浸潤を有する患者)		
	ヘモグロビン	—	—	8.0g/dL以上(輸血可、骨髄浸潤が認められていない患者) 8.0g/dL以上(輸血可、骨髄浸潤を有する患者)		

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

主な除外基準

	試験20288 ¹²⁾	NAVIGATE試験 ²⁾	SCOUT試験 ¹¹⁾
治療歴			
治験薬または抗癌剤の治療歴	本剤投与開始まで2週間以内	[本剤投与開始まで2週間以内または前治療の半減期の5倍以内(いずれか短い方)、かつ臨床的に意味のある毒性から回復していない]	—
TRKを標的としたチロシンキナーゼ阻害薬(既承認薬または治験薬)による治療中の病勢進行	—	● (投与期間が28日未満で、不耐容のため投与中止に至ったものは組み入れ可)	● (第II相パートにおいて、投与期間が28日未満で、不耐容のため投与中止に至ったものは組み入れ可)
強いCYP3A4阻害剤または誘導剤の併用	●	●	● (併用可能とした薬剤を除く)
本剤投与開始前の大手術歴	本剤投与開始まで4週間以内	—	本剤投与開始まで14日以内
合併症・既往症			
症候性または不安定な中枢神経系の病変(脳転移を含む)	● ^q	● ^r	—
心血管疾患(例:心筋梗塞、心筋症、QTc延長)	● (本剤投与開始まで6か月以内)	● ^s (本剤投与開始まで3か月以内)	●
活動性感染症の病歴	●	●	●
本剤の有効性評価を制限するおそれのあるコントロール不良な悪性腫瘍の併発	—	● (子宮頸部、乳房または皮膚の上皮内癌、表在性膀胱癌、限局期の前立腺癌、皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌等は組み入れ可)	—
吸収不良症候群または経口吸入に影響を与えるその他の疾患	●	—	●
妊娠・授乳中	●	●	●

- a: 日本国内では、被験者が20歳未満である場合、本人およびその代諾者の双方より文書による同意を取得すること
- b: <第I相拡大パートを含む> 小児患者に典型的な組織型の腫瘍と診断され、かつNTRK融合遺伝子が確認されている21歳以上の患者については、実施医療機関の治験責任(分担)医師と治験依頼者の医学専門家が協議し登録可
- c: ①中枢神経系原発腫瘍に対して推奨されるまたは適切な放射線療法または化学療法を含む前治療を受けたことがあるもの。ただし、放射線療法はサイクル1の第1日前12週間よりも前に完了していること。②二次元で測定可能な病変(MRIで確認されRANOで評価可能)を一つ以上有するもの。加えて、測定可能病変のうち一つ以上で各次元における病変径が1cm以上あり、複数の画像スライスで認められるもの。③登録まで28日以内の画像検査の実施。なお、ステロイド剤の投与を受けている場合、画像評価前の少なくとも5日間および画像評価中はステロイド剤の用量が一定であること
- d: 外科的完全切除には外観を損なう手術または肢切断を要すると判断された局所進行性乳児線維肉腫
- e: ①登録まで7日間の神経学的検査結果が安定しており、神経学的に安定していると判断されるもの。②登録まで7日以内に中枢神経系症状に対処するためのステロイド剤の増量を要していないもの
- f: 転移を伴う乳児線維肉腫
- g: 本剤投与開始まで28日間以内に画像検査が実施されているもの。ステロイド剤を必要としている場合は、画像検査直前の7日間以上および画像検査中は一定用量で投与されていること
- h: 米国のCLIAの認証またはそれと同等の認証を受けた検査機関の事前検査で判定
- i: 同意取得時に治験依頼者が認証を確認していない検査機関でNTRK融合遺伝子が特定されたものは登録可
- j: 乳児線維肉腫、CMNまたは分泌性乳癌の場合は、FISHまたはRT-PCRによりETV6再構成が確認されているか、またはNGSによりNTRK融合遺伝子が確認されているもの
- k: RECIST、RANOまたはINRCに基づく評価可能または測定可能病変を有する
- l: RECIST、RANOまたはINRCに基づく測定可能病変を有する固形癌または中枢神経系原発腫瘍を有する
- m: 過去に行われたすべての抗癌化学療法の急性毒性作用から完全に回復していること
- n: ジルベール病が確認されているものは治験依頼者の承認を得た上で登録可
- o: ジルベール病の既往があり、間接ビリルビン値のみが上昇しているものは登録可
- p: 治験実施計画書に示す年齢および性別を考慮した血清クレアチニン値の基準を満たす(Laetsch TW, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 705-14. Supplementary appendix参照)
- q: 例外として、14日間神経学的に安定しており、また試験開始(サイクル1の第1日)前14日間以内に中枢神経系症状を管理するためのステロイドの増量が必要でない場合は、NTRK1、NTRK2、またはNTRK3の遺伝子転座が確認されているかどうかにかかわらず登録可
- r: 無症候性の脳転移を有するもの、および中枢神経系原発腫瘍を有するものは登録可
- s: 不安定なまたは臨床的に重大な活動性の心血管疾患

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、ANC: 絶対好中球数、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments、CMN: 先天性間葉芽腎腫、CYP3A4: チトクロームP450 3A4、ECOG-PS: 米国東部腫瘍臨床試験グループパフォーマンスステータス、FISH: 蛍光in situハイブリダイゼーション、INRC: International Neuroblastoma Response Criteria(国際神経芽腫効果判定規準)、NGS: 次世代シークエンス、NTRK: 神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ、QTc: 心拍数補正QT間隔、RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology、RT-PCR: 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法、TRK: トロポミオン受容体キナーゼ、ULN: 基準値上限

- 2) バイエル薬品社内資料[NTRK融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第II相試験(試験20289、NAVIGATE試験)](承認時評価資料)
- 11) バイエル薬品社内資料[進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第I/II相試験(試験20290、SCOUT試験)](承認時評価資料)
- 12) バイエル薬品社内資料[成人固形腫瘍患者を対象とした第I相試験・試験20288](承認時評価資料)

FAQ

1. 日本人患者で特に懸念される有害事象はありますか？

承認時、日本人患者において特別な安全性の懸念は認められていません。

【解説】

国際共同臨床試験(NAVIGATE試験およびSCOUT試験)に組み入れられた日本人被験者6例において発現したグレード3以上の有害事象は以下のとおりでした。

NAVIGATE試験に組み入れられた4例のうち、グレード3の有害事象は2例に認められ、低カリウム血症および体重増加でした。これらは本剤との関連なしと判断されました。グレード4以上の有害事象は認められませんでした。

SCOUT試験に組み入れられた2例では、グレード3以上の有害事象は認められませんでした。

人種を問わずよくみられたグレード3以上の有害事象(4%以上、関連なしを含む)は、貧血、好中球数減少、リンパ球数減少および体重増加でした。なお、3%以上にみられた有害事象は、疲労、ALT増加、AST増加、低カリウム血症、低リン酸血症、呼吸困難および肺炎でした。

2. 小児に投与する場合に留意すべき点がありますか？

体表面積が 1.0m^2 未満の小児は、通常、 $1\text{回}100\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)としてください(ただし、投与量は1回100mgを超えない)。また、患者の状態によっては「用量調節基準」に従って適宜減量してください。[添付文書7.3参照] 臨床試験で認められた有害事象の種類は成人と小児で概ね同様でしたが、低い年齢層でやや多くみられた有害事象がありますので特に注意して観察してください。

また、臨床試験では確認できませんでしたが、本剤の作用機序を考えると、潜在的なリスクとして神経発達障害が発現する可能性が考えられます。小児においては、神経発達や成長について、長期にわたって経過観察を行っていただくことが推奨されます。

なお、非臨床試験(幼若ラットを用いた試験)において、本薬を生後7日から反復経口投与した場合、生後9～16日の間に小児患者の臨床曝露量に対して雄は2.5倍、雌は0.7倍の用量で死亡がみられたことが報告されています。[添付文書15.2参照]

【解説】

有害事象の発現割合は、18歳未満、18歳以上、65歳以上のいずれの部分集団でも概ね同様でした。小児(18歳未満)でよくみられた有害事象(20%以上、関連なしを含む)は、発熱、嘔吐、ALT増加、咳嗽、下痢、AST増加、好中球数減少、便秘、上気道感染、疲労、白血球数減少でした[承認時データ]。

年齢層別の有害事象発現状況については次ページをご参照ください。

15.2 非臨床試験に基づく情報

幼若ラットにおいて、本剤を生後7日から反復経口投与した場合、生後9～16日の間に小児患者の臨床曝露量に対して雄は2.5倍、雌は0.7倍で死亡がみられたことが報告されている。頭部傾斜及び平衡不全が認められた後に死亡した幼若ラットが認められたため、中枢神経系に対する本剤の影響が死亡に至る重篤な状態悪化に関連している可能性がある。[9.6参照]

小児の年齢別部分集団での有害事象 (安全性解析対象集団92例、いずれかの部分集団の発現率20%以上)

MedDRA Ver 22.0 基本語	有害事象 (n=92)		
	乳幼児(28日~23ヵ月) n(%)	子供(2~11歳) n(%)	青年(12~18歳未満) n(%)
n	33	38	21
すべての有害事象	33(100.0)	37(97.4)	19(90.5)
嘔吐	19(57.6)	15(39.5)	5(23.8)
咳嗽	15(45.5)	14(36.8)	4(19.0)
ALT増加	15(45.5)	13(34.2)	6(28.6)
発熱	26(78.8)	13(34.2)	1(4.8)
AST増加	12(36.4)	11(28.9)	6(28.6)
腹痛	1(3.0)	10(26.3)	3(14.3)
下痢	19(57.6)	10(26.3)	2(9.5)
上気道感染	10(30.3)	10(26.3)	1(4.8)
便秘	11(33.3)	8(21.1)	3(14.3)
頭痛	0	8(21.1)	6(28.6)
四肢痛	1(3.0)	8(21.1)	6(28.6)
疲労	8(24.2)	7(18.4)	4(19.0)
好中球数減少	15(45.5)	7(18.4)	5(23.8)
白血球数減少	6(18.2)	6(15.8)	6(28.6)
鼻閉	7(21.2)	6(15.8)	3(14.3)
鼻炎	7(21.2)	6(15.8)	0
貧血	10(30.3)	5(13.2)	1(4.8)
関節痛	0	5(13.2)	6(28.6)
上咽頭炎	8(24.2)	5(13.2)	2(9.5)
悪心	7(21.2)	5(13.2)	5(23.8)
口腔咽頭痛	1(3.0)	5(13.2)	5(23.8)
中耳炎	8(24.2)	5(13.2)	0
体重増加	7(21.2)	4(10.5)	3(14.3)
洞性頻脈	1(3.0)	3(7.9)	5(23.8)
おむつ皮膚炎	11(33.3)	1(2.6)	0

ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
NAVIGATE試験およびSCOUT試験に組み入れられ、本剤を1回以上投与された小児患者92例(データカットオフ時点)。なお、いずれの試験においても、NTRK融合遺伝子陽性でない患者や、低用量または高用量の投与を受けた患者等の、承認外の効能又は効果、用法及び用量の使用を含む試験成績が含まれる

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参考

3. 腎機能障害患者に投与する場合に留意すべき点がありますか？

腎機能障害のある患者に用量調節は必要ありません。ただし、投与中は慎重に観察を行い、関連する新たな有害事象（悪化を含む）が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

【解説】

血液透析を受けている末期腎疾患 (ESRD) を有する被験者 (n=8) に本剤を単回投与したときの血漿中のAUC (0-t_{last})、AUCおよびC_{max} (いずれも幾何最小二乗平均値) は、正常な腎機能を有する健康被験者 (n=8) と比較してそれぞれ1.40倍、1.46倍および1.25倍でした (外国人データ)。[添付文書16.6.1 腎機能障害患者を参照]

腎クリアランスが本剤の主要排泄経路でないことも考慮すると、腎機能障害のある患者で用量調節は必要ないと考えられます。

4. 肝機能障害患者に投与する場合に留意すべき点がありますか？

中等度 (Child-Pugh分類B) および重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害を有する患者では、本剤の開始用量を減量することを検討してください。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態をより慎重に観察してください。投与中は定期的にALT値やAST値等の肝機能検査値をモニタリングし、トランスアミナーゼ増加の重症度および持続性に応じて、投与中断、減量または投与中止を検討してください。

【解説】

軽度 (Child-Pugh A)、中等度 (Child-Pugh B) または重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害を有する被験者 (それぞれn=8) に本剤100mgを空腹時に単回経口投与した場合、肝機能が正常な被験者 (n=11) と比較してC_{max}はそれぞれ1.14、1.14および1.52倍、AUC (0-t_{last}) はそれぞれ1.31、1.98および3.19倍でした (外国人データ)。[添付文書9.3.1、16.6.2 肝機能障害患者を参照]

参考 Child-Pugh分類¹³⁾

下記の症状と検査所見をポイント化し、その合計点により重症度をA (軽度)、B (中等度)、C (重度) に分類する。

Child-Pugh分類		
A	B	C
5～6 点	7～9 点	10～15 点

項目	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	Grade 1～2	Grade 3～4
腹水	なし	軽度	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8～3.5	<2.8
プロトロンビン活性値 (%) [PT-INR]	>70 [<1.7]	40～70 [1.7～2.3]	<40 [>2.3]

13) Pugh RN, et al. Br J Surg. 1973; 60: 646-9. より改変

5. 高齢者に投与する場合に留意すべき点がありますか？

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

【解説】

有害事象の発現割合は、18歳未満、18歳以上、65歳以上のいずれの部分集団でも概ね同様でした。65歳以上でよくみられた有害事象 (20%以上、関連なしを含む) は、疲労、貧血、浮動性めまい、便秘、咳嗽、悪心、呼吸困難、下痢、末梢性浮腫、ALT増加、AST増加、筋肉痛でした。[承認時データ]

6. NTRK融合遺伝子陽性の固形癌はどのくらいの頻度で見られますか？

文献情報を基に表にまとめましたのでご参照ください。

【解説】

Foundation Medicine社により実施されたがん関連遺伝子の包括的な解析結果によると、各癌腫のNTRK融合遺伝子陽性率(発生頻度)は以下のように報告されています¹⁴⁾。成人患者(18歳以上)または小児患者(18歳未満)の各種固形癌におけるNTRK融合遺伝子を、次世代シーケンス(NGS: Next Generation Sequencing)検査の一つであるFoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルにより同定し、陽性率を算出しています。なお、以下の表は、成人患者は500例以上、小児患者は100例以上の検査結果が得られた癌腫に限定されるデータであることにご留意ください。

成人がん(サンプル数500例以上)におけるNTRK融合遺伝子の発生頻度

癌腫の分類	例数	NTRK融合遺伝子陽性例数	NTRK融合遺伝子陽性率	95%CI下限	95%CI上限
唾液腺癌	962	24	2.49%	1.60%	3.69%
甲状腺癌	1,595	17	1.07%	0.62%	1.70%
軟部肉腫	4,164	44	1.06%	0.77%	1.42%
消化管間質腫瘍	1,009	6	0.59%	0.22%	1.29%
神経膠腫	6,395	21	0.33%	0.20%	0.50%
腹膜癌	695	2	0.29%	0.03%	1.04%
卵管癌	1,078	3	0.28%	0.06%	0.81%
平滑筋肉腫	1,865	5	0.27%	0.09%	0.62%
形質細胞腫瘍	1,606	4	0.25%	0.07%	0.64%
膀胱癌	3,425	8	0.23%	0.10%	0.46%
乳癌	19,024	44	0.23%	0.17%	0.31%
原発不明神経腫瘍	1,386	3	0.22%	0.04%	0.63%
結腸直腸癌	24,747	52	0.21%	0.16%	0.28%
肝臓癌	1,064	2	0.19%	0.02%	0.68%
子宮癌	1,080	2	0.19%	0.02%	0.67%
胆道癌	2,182	4	0.18%	0.05%	0.47%
卵巣癌	11,590	21	0.18%	0.11%	0.28%
非小細胞肺癌	39,746	67	0.17%	0.13%	0.21%
骨肉腫	616	1	0.16%	0.00%	0.90%
悪性黒色腫	5,602	9	0.16%	0.07%	0.30%
胆管癌	3,905	6	0.15%	0.06%	0.33%
前立腺癌	7,222	11	0.15%	0.08%	0.27%
原発不明癌	10,636	15	0.14%	0.08%	0.23%
胃癌	3,558	5	0.14%	0.05%	0.33%
不特定の癌	740	1	0.14%	0.00%	0.75%
急性白血病	2,330	3	0.13%	0.03%	0.38%
膵臓癌	11,989	15	0.13%	0.07%	0.21%
神経内分泌腫瘍	947	1	0.11%	0.00%	0.59%
小腸癌	1,027	1	0.10%	0.00%	0.54%
頭頸部癌	3,145	3	0.10%	0.02%	0.28%

小児がん(サンプル数100例以上)におけるNTRK融合遺伝子の発生頻度

癌腫の分類	例数	NTRK融合遺伝子陽性例数	NTRK融合遺伝子陽性率	95%CI下限	95%CI上限
軟部肉腫	489	23	4.70%	3.00%	6.97%
神経膠腫	800	9	1.13%	0.52%	2.12%
神経内分泌腫瘍	104	1	0.96%	0.02%	5.24%
中枢神経系腫瘍(非神経膠腫)	408	1	0.25%	0.01%	1.36%
急性白血病	785	1	0.13%	0.00%	0.71%
腎臓癌	119	0	0.00%	0.00%	3.05%
横紋筋肉腫	220	0	0.00%	0.00%	1.66%
末梢神経系の腫瘍	262	0	0.00%	0.00%	1.40%
骨肉腫	251	0	0.00%	0.00%	1.46%
ユーイング肉腫	154	0	0.00%	0.00%	2.37%

14) Yoshino T, et al. Ann Oncol. 2020; 31: 861-72.

参 考

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用とその対策

臨床成績

安全性情報

参 考

バイエル社が独自に文献を検索しNTRK融合遺伝子陽性率を病型別に纏めたものを以下に示します。文献によると、乳児線維肉腫、分泌性乳癌、唾液腺の乳腺相似分泌癌など一部の希少がんでは、NTRK融合遺伝子は90%以上の頻度で認められています。なお、症例数が少ないことに留意が必要です。また、各文献において用いられている検査方法は統一されたものではなく、検査方法によって検出力に差がある点にも留意が必要です。

これらの文献データは欧米人がん患者のデータが主ではありますが、NTRK融合遺伝子陽性腫瘍は日本人がん患者においても総じて希少であると考えられます。

NTRK融合遺伝子の発生頻度

癌腫	病型	発生頻度 (%)	融合遺伝子陽性標本数 / 全標本数	参考文献
肉腫	肉腫	1.00	1/103	Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.
	肉腫	0.68	13/1,915	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
	乳児線維肉腫	90.90	10/11	Bourgeois JM, et al. Am J Surg Pathol. 2000; 24: 937-46.
	消化管間質腫瘍(GIST)	3.20	1/31	Brenca M, et al. J Pathol. 2016; 238: 543-9.
	炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	17.70	3/17	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
非小細胞肺癌	軟部肉腫	0.2	1/478	Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019; 32: 147-53.
	肺大細胞神経内分泌癌	1.70	1/60	Fernandez-Cuesta L, et al. AACR2014.
	肺腺癌	3.30	3/91	Vaishnavi A, et al. Nat Med. 2013; 19: 1469-72.
	肺腺癌	0.20	1/513	Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.
	肺腺癌	0.23	9/3,993	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
唾液腺癌	肺腺癌	0.10	4/4,073	Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019; 32: 147-53.
	唾液腺の乳腺相似分泌癌	100	15/15	Bishop JA, et al. Hum Pathol. 2013; 44: 1982-8.
甲状腺癌	唾液腺癌	5.08	13/256	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
	甲状腺乳頭癌	12.10	4/33	Brzezianska E, et al. Mutat Res. 2006; 599: 26-35.
	甲状腺乳頭癌(放射線曝露後)	14.50	9/62	Leeman-Neill RJ, et al. Cancer. 2014; 120: 799-807.
	甲状腺乳頭癌	2.00	3/151	Leeman-Neill RJ, et al. Cancer. 2014; 120: 799-807.
	甲状腺癌	2.28	13/571	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
膵癌	甲状腺癌	6.0	4/70	Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019; 32: 147-53.
	膵癌	0.34	5/1,492	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
原発性脳腫瘍	虫垂癌	0.48	1/208	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
	膠芽腫	1.20	2/162	Kim J, et al. PLoS One. 2014; 9: e91940.
	星細胞腫	3.10	3/96	Jones DTW, et al. Nat Genet. 2013; 45: 927-32.
	低グレードの神経膠腫	0.40	2/461	Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.
	非脳幹型高グレードの神経膠腫	10.30	6/58	Wu G, et al. Nat Genet. 2014; 46: 444-50.
	びまん性橋膠腫	3.70	2/54	Wu G, et al. Nat Genet. 2014; 46: 444-50.
	神経膠腫/神経上皮腫瘍	0.55	8/1,465	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
肝癌・胆管癌	神経膠腫	1.4	14/982	Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019; 32: 147-53.
	肝内胆管癌*1	3.60	1/28	Ross JS, et al. Oncologist. 2014; 19: 235-42.
結腸直腸癌	胆管癌*2	0.25	2/787	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
	結腸直腸癌	0.70	2/286	Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.
	結腸直腸癌	0.31	9/2,929	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
その他	結腸直腸癌	0.2	2/1,272	Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019; 32: 147-53.
	スピッツ母斑	10.70	8/75	Wiesner T, et al. Nat Commun. 2014; 5: 3116.
	分泌性乳癌	92.31	12/13	Tognon C, et al. Cancer Cell. 2002; 2: 367-76.
	先天性間葉芽腎腫	77.78	14/18	Argani P, et al. Mod Pathol. 2000; 13: 29-36.
	浸潤性乳癌	0.10	1/1,072	Rubin BP, et al. Am J Pathol. 1998; 153: 1451-8.
	乳癌	0.13	6/4,458	Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.
	子宮肉腫	0.2	1/478	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
	子宮頸癌	1.5	1/68	Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019; 32: 147-53.
	頭頸部扁平上皮癌	0.50	2/411	Gatalica Z, et al. Mod Pathol. 2019; 32: 147-53.
	悪性黒色腫	0.3	1/374	Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.
悪性黒色腫	0.36	4/1,125	Stransky N, et al. Nat Commun. 2014; 5: 4846.	
神経内分泌腫瘍	0.31	1/322	Solomon JP, et al. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.	

*1:本邦では肝癌に分類

*2:肝内および肝外含む

7. 主な代謝・排泄経路を教えてください。

本剤は主として肝臓で代謝されます。主要経路は、ラロトレクチニブからヒドロキシピロリジン-尿素部分の消失後にグルクロン酸抱合体を生じ、代謝物M-14を生成する経路と考えられています。

【解説】

被験者の血漿をプールしたAUC (0.5-24) の中において、M-14は総薬物由来物質の約30%を占めていました(ラロトレクチニブの未変化体は約22%)。

ラロトレクチニブの経口投与後、7%~13%が未変化体で尿中に排泄されました。 [¹⁴C]ラロトレクチニブ100mgを経口投与したマスバランス試験では、放射能の約39%が尿中に回収され、58%が糞中に回収されました(放射性標識体総回収率97%)。なお、投与放射能の大部分(85.7%)は投与後96時間以内に回収されました。

8. 投与終了後どの程度の期間避妊する必要がありますか？

投与終了後の避妊が必要な期間について明確な根拠データはありません。本剤の臨床試験では、試験参加にあたって、試験参加中と本剤の最終投与後1ヵ月間(試験によっては3ヵ月間の場合あり)は効果的な避妊法を使って妊娠を避けることに同意いただいていた。

なお、EUの添付文書(SmPC)では「投与終了後少なくとも1ヵ月間」、米国の添付文書では「投与終了後1週間」と記載されています。

【解説】

本剤は、動物(ラット、ウサギ)で胎盤を通過することが報告されています。本剤の作用機序から胎児に有害作用を及ぼすリスクは否定できません。[添付文書9.4 生殖能を有する者、9.5妊婦を参照]

本剤を服用した妊婦に関する臨床データはなく、作用機序と動物試験のデータから本剤を服用した妊婦または胎児に対して、予測できないリスクを引き起こす可能性があります。

本剤(100mg 1日2回)を反復経口投与した場合の第8日目における消失半減期は2.73時間(CV50.8%)と算出されましたが、主な臨床試験では、保守的なアプローチとして、月経周期を考慮して1ヵ月間の避妊をお願いしていました。欧米の添付文書上の上記記載は、当時のCTFG^{*1}のガイダンス^{*2}またはFDA^{*3}のガイダンス^{*4}に基づいて行われました。

*1: Clinical Trials Facilitation and coordination Group

*2: Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials (2014年9月15日)

*3: Food and Drug Administration

*4: Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labelling Recommendations. Guidance for Industry(2019年5月)

9. 食事の影響を考慮する必要はありますか？

食事の有無に関係なく本剤の投与は可能です。

【解説】

本剤の曝露量によらず有効性が確認できていること、食後および空腹時の曝露量(AUC)が同程度であることから、臨床では食事の有無に関係なく本剤の投与は可能と考えられます。

10. CYP3A4阻害剤、誘導剤または 基質との併用により血漿中濃度はどのように変化しますか？

本剤はCYP3A4阻害剤との併用により血漿中濃度が上昇、CYP3A4誘導剤との併用により血漿中濃度が減少する可能性があります。

また、本剤とCYP3A4の基質となる薬剤との併用により、基質となる薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性があります。

【解説】

健康被験者において強いCYP3A阻害剤(イトラコナゾール200mg反復経口投与)を併用した場合、本剤(100mg単回経口投与)の C_{max} およびAUCはそれぞれ2.81倍および4.33倍に増加しました。

健康被験者において強いCYP3A4誘導剤(リファンピシン600mg反復経口投与)を併用した場合、本剤(100mg単回経口投与)の C_{max} およびAUCはそれぞれ0.293倍および0.192倍に減少しました。

健康被験者において、本剤100mgを1日2回10日間反復投与した後に、CYP3A4の基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与したときのミダゾラムの C_{max} およびAUCはそれぞれ1.68倍および1.77倍に増加しました。この結果から、本剤は弱いCYP3A4阻害剤と考えられます。

投与対象となる患者

投与に際しての留意事項

注意を要する副作用と
その対策

臨床成績

安全性情報

参考

チェックシート

本剤の投与に際しては、患者の安全確保と適正使用のために以下のチェックリストを用いて患者の状態を事前にご確認ください。

注：太枠内の□に該当する場合、本剤の投与の回避または開始延期を検討ください。
[]内の記載：添付文書(第5版)の該当箇所

患者識別情報：	性別： 男・女	年齢： 歳
備考：		

① 遺伝子検査前の確認事項

癌腫 最新のデータ(公開情報)等を参照し、治療対象の疾患(癌腫等)に対する本剤の効果が期待できる。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤以外の治療法を含めて再検討ください。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がない。 [2. 禁忌]	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤以外の治療法を検討ください。
適応範囲 治療対象は「進行・再発の固形癌」である。 [4. 効能又は効果]	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	適応外です。 本剤以外の治療法を検討ください。
患者使用環境 1 本剤の治療期間中、患者さんが自動車の運転、機械の操業等の危険を伴う作業を極力避けることができる。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤投与中に、浮動性めまい、歩行障害、錯感覚等の中枢神経系の副作用があらわれることがあります。 本剤以外の治療法を含めて再確認ください。
患者使用環境 2 肝機能検査を定期的実施することができる。 [8. 重要な基本的注意]	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	臨床試験において、本剤によるALT増加やAST増加が20%以上の被験者で認められています。 本剤以外の治療法を含めて再確認ください。

本剤に対して承認されている体外診断用医薬品または医療機器*を用いてNTRK融合遺伝子検査を実施してください。

*: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

② 遺伝子検査後の確認事項

適応範囲 治療対象の固形癌は「NTRK融合遺伝子陽性」である。 [4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意]	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	適応外です。 本剤以外の治療法をご検討ください。
インフォームドコンセント 本剤投与に関する説明、同意取得。	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	投与前に必ず再確認ください。



③投与前チェックリスト

他の抗悪性腫瘍剤との併用 有効性および安全性は確立していないことに留意する。 [7. 用法及び用量に関連する注意]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
経口服液剤の使用 原則としてカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口服液剤の切り換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察する。 [7. 用法及び用量に関連する注意]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
妊婦への投与 妊婦患者の場合は、治療上の有益性と危険性を十分に検討する。また、本剤投与による胎児への潜在的リスクについて適宜説明することが推奨される。 [9. 特定の背景を有する患者に関する注意]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
肝機能障害のある患者への投与 中等度以上の肝機能障害がある患者の場合、減量を考慮する。 [9. 特定の背景を有する患者に関する注意]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
小児患者への投与 体表面積が1.0m ² 未満の小児へ投与する場合は投与量を計算する。 [6. 用法及び用量]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
用量調節		
1 患者の状態：患者の状態により適宜減量する。 [6. 用法及び用量]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
2 相互作用：強力な又は中程度のCYP3A阻害剤または誘導剤との併用は可能な限り避ける。やむを得ず併用する場合には本剤の用量調節を考慮する。 [10. 相互作用]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
患者への注意喚起		
1 本剤の治療期間中、自動車の運転、機械の操業等の危険を伴う作業を極力控えるよう注意させる。本剤投与による影響がないことが十分に確認されるまで、自動車運転および機械操作について注意喚起を継続する。	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
2 服用を忘れた場合は、一度に2回分を服用せず、次の通常の服用時間に1回分を服用するよう指導する。	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
3 服用後に嘔吐した場合は、追加の服用を行わないよう指導する。	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
4 妊娠可能な女性には、本剤投与中およ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。 [9. 特定の背景を有する患者に関する注意]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
5 授乳婦の場合、授乳しないことが望ましい。 [9. 特定の背景を有する患者に関する注意]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
インフォームドコンセント 本剤投与に関する説明、同意取得。 [1. 警告]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO
定期検査 投与開始前および投与中に定期的に肝機能検査および血液検査を実施する。 [8. 重要な基本的注意]	<input type="checkbox"/> 確認	MEMO

- 最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ヴァイトラックビカプセル・内用液
添付文書



(01)14987341113817

- 「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1.jp/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

監 修

兵庫県立がんセンター 副院長、ゲノム医療・臨床試験センター長、 呼吸器内科 部長	里内 美弥子 先生
がん研究会有明病院 副院長、総合腫瘍科部長、ゲノム診療部長、 先進がん治療開発センター長	高橋 俊二 先生
国立がん研究センター 東病院 先端医療科・腫瘍内科・総合内科 科長	内藤 陽一 先生
京都府立医科大学 小児科学教室 特任教授	細井 創 先生
九州大学 病理診断科・病理部 准教授	山元 英崇 先生
国立がん研究センター東病院 副院長、消化管内科 科長	吉野 孝之 先生

50音順

弊社製品情報サイト(<https://www.vitrakvi.jp>)をご参照ください



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)