2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 9
2.7.4.1.1.2.1　併合解析 9
2.7.4.1.1.2.2　安全性の評価項目 9
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 12
2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露状況 13
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 16
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 16
2.7.4.1.3.2　ベースラインの疾患特性 18
2.7.4.2　有害事象 21
2.7.4.2.1　有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.1.1　TEAE 22
2.7.4.2.1.1.2　グレード3又は4の TEAE 28
2.7.4.2.1.1.3　治験薬と関連のある TEAE 31
2.7.4.2.1.1.4　予定される用法用量での TEAE 35
2.7.4.2.1.2　死亡 36
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 38
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 38
2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象 38
2.7.4.2.1.4.2　投与中断又は用量調節に至った有害事象 40
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 41
2.7.4.2.1.5.1　肝機能への影響 41
2.7.4.2.1.5.2　神経学的事象 48
2.7.4.2.1.5.3　好中球減少症 51
2.7.4.2.1.6　日本人被験者 53
2.7.4.2.1.6.1　試験 20289 及び試験 20290 53
2.7.4.2.1.6.2　試験 20381 54
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 54
2.7.4.3　臨床検査値の評価 55

2.7.4.3.1　血液学的検査 55
2.7.4.3.2　血液生化学検査 60
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 65
2.7.4.4.1　バイタルサイン 65
2.7.4.4.2　体重 65
2.7.4.4.3　ECOG-PS 66
2.7.4.4.4　心電図 66
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 68
2.7.4.5.1　内因性要因 68
2.7.4.5.1.1　年齢 68
2.7.4.5.1.2　性別 70
2.7.4.5.1.3　人種 71
2.7.4.5.1.4　癌腫 72
2.7.4.5.2　外因性要因 73
2.7.4.5.3　薬物相互作用 74
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 74
2.7.4.5.4.1　妊娠 74
2.7.4.5.4.2　授乳 74
2.7.4.5.4.3　受胎能 74
2.7.4.5.5　過量投与 74
2.7.4.5.6　薬物乱用 75
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 75
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 75
2.7.4.6　市販後データ 75
2.7.4.6.1　20■年■月■日時点での曝露データ 75
2.7.4.6.2　市販後における重篤な有害事象 75
2.7.4.6.3　市販後データのまとめと結論 78
2.7.4.7　付録 78
参考文献一覧 82

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die (twice daily)	1日2回
BL	baseline	ベースライン
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	—
CNS	central nervous system	中枢神経系
CRC	colorectal cancer	結腸直腸癌
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ddQTcF	model-based placebo-adjusted change from baseline in QTcF	—
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	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
ESRD	end-stage renal disease	末期腎疾患
ePAS	extended primary analysis set	—
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IFS	infantile fibrosarcoma	乳児線維肉腫
ITZ	itraconazole	イトラコナゾール
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略語	英語名称	日本語名称
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
PAS	primary analysis set	—
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
QD	quaque die (once daily)	1日1回
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正QT間隔 (Fridericia法)
RIF	rifampicin	リファンピシン
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SPP	single-patient protocol	—
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WBC	white blood cell	白血球

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験 20288（成人での第Ⅰ相試験）、試験 20289（NAVIGATE 試験）（成人及び青年での第Ⅱ相試験）及び試験 20290（SCOUT 試験）（小児での第Ⅰ／Ⅱ相試験）を主たる安全性評価に用いた。試験 20289 では神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子陽性、試験 20288 及び試験 20290 では *NTRK* 融合遺伝子陽性及び非陽性の、前治療後に進行した又は代替療法のない、局所進行性又は転移性の固形腫瘍を有する成人又は小児患者を対象とした。なお、いずれの試験も進行中であり、試験 20289 及び試験 20290 では患者の組入れを継続中である。

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、試験 20288 では 75 例、試験 20289 では 116 例、試験 20290 では 88 例がラロトレクチニブの投与を受けていた。これらの 3 試験の安全性データを併合し、主要な安全性成績とした。これらの試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。併合解析の詳細は 2.7.4.1.1.2.1 を参照。

日本人被験者は、データカットオフ時点では試験 20289 に 3 例、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点では試験 20289 に 4 例及び試験 20290 に 2 例が組入れられ、ラロトレクチニブの投与を受けていた。試験 20289 及び試験 20290 の日本人被験者の安全性データは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを示すこととした。日本人被験者の結果は 2.7.4.2.1.6.1 を参照。

上述の固形腫瘍患者を対象とした 3 試験に加えて、健康被験者、腎又は肝障害を有する被験者、あるいは日本人の健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）8 試験を実施した。これらの 8 試験の安全性データは、併合解析には含めなかった。臨床薬理試験の一覧を表 2.7.4.1-2 に示す。

更に、試験に適格でない又は組入れが地理的に難しい患者に投与の機会を提供するために、single-patient protocol（SPP）下でのラロトレクチニブの投与を可とした。SPP では、データ収集に関する規定を設けなかった。また、SPP の安全性データは、併合解析には含めなかった。SPP の報告書は 5.3.5.4.1 を参照。

表 2.7.4.1-1　安全性の併合解析に含めた臨床試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数（20■年■月■日時点）	用法、用量
国外第Ⅰ相	20288（LOXO-TRK-14001）／R-12219、PH-41073／5.3.3.2.1、5.3.3.2.2／2.7.6.5	評価	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照	成人固形腫瘍患者	75例（うち、*NTRK*融合遺伝子陽性13例） 用量漸増パート：61例 用量拡大パート：14例	用量漸増パート ・50mg QD ・100mg QD ・100mg BID ・200mg QD ・150mg BID ・200mg BID 用量拡大パート ・100mg BID
国際共同第Ⅱ相	20289（LOXO-TRK-15002、NAVIGATE）／R-12220、PH-41071／5.3.5.2.1、5.3.5.2.2／2.7.6.10	評価	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照	12歳以上の*NTRK*融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者	116例〔うち、日本人3例（コホート5、7、8が各1例）〕 ・コホート1（NSCLC）：13例 ・コホート2（甲状腺癌）：23例 ・コホート3（肉腫）：20例 ・コホート4（CRC）：8例 ・コホート5（唾液腺癌）：19例 ・コホート6（胆道癌）：2例 ・コホート7（CNS原発腫瘍）：7例 ・コホート8（その他の固形腫瘍等[a]）：21例 ・コホート9（その他[b]）：3例	100mg BID
国際共同第Ⅰ／Ⅱ相	20290（LOXO-TRK-15003、SCOUT）／R-12221、PH-41072／5.3.5.2.3、5.3.5.2.4／2.7.6.11	評価	有効性、安全性、薬物動態	非盲検、非対照	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（生後0日～21歳）	88例（うち、*NTRK*融合遺伝子陽性79例） 第Ⅰ相用量漸増パート：24例 第Ⅰ相拡大パート：14例 第Ⅱ相パート：50例	用量漸増パート ・コホート1：9.6–55.0mg/m^2（SimCyp-based） ・コホート2：17.3–120.0mg/m^2（SimCyp-based） ・コホート3：100mg/m^2 BID 第Ⅰ相拡大パート ・100mg/m^2 BID 第Ⅱ相パート ・100mg/m^2 BID

BID：1日2回、CNS：中枢神経系、CRC：結腸直腸癌、NSCLC：非小細胞肺癌、QD：1日1回

a：その他の固形腫瘍又は評価可能であるが測定不能の病変

b：コホート1～8の適格性を有するが、CLIA等の認証が得られていない検査機関で*NTRK*融合遺伝子陽性と確認

表 2.7.4.1-2 臨床薬理試験

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第Ⅰ相	20291／ R-12203／ 5.3.1.2.1／ 2.7.6.2	参考	薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、単回投与、3期クロスオーバー試験	健康成人被験者	18例	ラロトレクチニブ100mgをカプセル剤又は液剤として単回投与
国外 第Ⅰ相	20292／ R-12226／ 5.3.3.1.1／ 2.7.6.3	評価	安全性、忍容性、心臓への影響及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験	健康成人被験者	48例 各コホート被験者8例（ラロトレクチニブ6例、プラセボ2例）の6コホート	ラロトレクチニブ100～900mg又はプラセボをカプセル剤で単回投与
国外 第Ⅰ相	20293／ R-12218／ 5.3.3.4.1／ 2.7.6.8	参考	パート1：薬物動態、安全性及び忍容性 パート2：薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、2パート、固定順序試験	健康成人被験者	24例 （パート1：12例、パート2：12例）	ラロトレクチニブ100mgを単回投与 パート1：ITZ 200mgを1日1回、7日間（第－4～3日）経口投与、第1日にラロトレクチニブを併用投与 パート2： RIF 600mgを1日1回、11日間経口投与、第1日と第10日にラロトレクチニブを併用投与
国外 第Ⅰ相	20294／ R-12202／ 5.3.1.1.1／ 2.7.6.1	参考	パート1：［^{14}C］ラロトレクチニブのマスバランス、薬物動態、代謝、排泄経路、安全性及び忍容性 パート2：絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、排泄、安全性及び忍容性	非盲検、2パート試験	健康男性被験者	12例 （パート1：6例、パート2：6例）	パート1：［^{14}C］ラロトレクチニブ100mgを単回経口投与 パート2：ラロトレクチニブ100mgを経口投与した後、［^{14}C］ラロトレクチニブ約7.58μgを静脈内にて単回投与

表 2.7.4.1-2 臨床薬理試験（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量
国外 第 I 相	20295／ R-12227／ 5.3.3.4.2／ 2.7.6.9	参考	薬物動態、安全性、忍容性	非盲検、固定順序試験	健康被験者	16 例	ラロトレクチニブ 100mg を第 3～12 日まで 1 日 2 回経口投与 及び ミダゾラム 2mg を第 1 日と第 12 日に経口投与
国外 第 I 相	20296／ R-12230／ 5.3.3.3.1／ 2.7.6.6	参考	薬物動態、安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、並行群間試験	肝機能障害を有する被験者及び対応する健康被験者	35 例 （軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者各 8 例、並びに健康被験者 11 例）	ラロトレクチニブ 100mg を単回投与
国外 第 I 相	20297／ R-12231／ 5.3.3.3.2／ 2.7.6.7	参考	薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、並行コホート試験	ESRD 成人患者及び健康被験者	16 例 （血液透析を受けている ESRD 患者 8 例、腎機能が正常な被験者 8 例）	ラロトレクチニブ 100mg を単回投与
国内 第 I 相	20381／ PH-40810／ 5.3.3.1.2／ 2.7.6.4	評価	薬物動態、安全性及び忍容性	非盲検、用量漸増試験	日本人健康被験者	18 例 （各用量ステップ 6 例）	ラロトレクチニブ 100、200 及び 400mg をカプセル剤として単回投与

ESRD：末期腎疾患、ITZ：イトラコナゾール、RIF：リファンピシン

2.7.4.1.1.2 安全性評価計画

2.7.4.1.1.2.1 併合解析

試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の選択・除外基準、試験手順、並びに安全性の評価項目が概ね同様であったことから、これらの試験データの併合解析を実施した。

併合解析の詳細は、併合解析の統計解析計画書（SAP）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（5.3.5.3.1 IA_SAP）に示す。

データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の安全性データの併合解析に関し、以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団（以下、文中では SAF、表中では Overall Safety Analysis Set）：試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 に組入れられ、ラロトレクチニブを 1 回以上投与された成人及び小児の *NTRK* 融合遺伝子陽性又は非陽性腫瘍を有する被験者

- SAF のうち *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者集団（以下、文中では *NTRK* 融合遺伝子陽性集団、*NTRK* Gene Fusion Analysis Set）：試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 に組入れられ、ラロトレクチニブを 1 回以上投与され、*NTRK* 融合遺伝子を有することが確認された成人及び小児の被験者

- SAF のうち予定される用法用量を投与された *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者集団：試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 に組入れられ、ラロトレクチニブの予定される用法用量〔成人では 100mg を 1 日 2 回、小児では 100mg/m^2（体表面積）を 1 日 2 回（最大 100mg 1 日 2 回）〕を 1 回以上投与され、*NTRK* 融合遺伝子を有することが確認された被験者

- 有効性評価が可能であった *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者集団〔以下、文中では Extended primary analysis set 4（ePAS4）、表中では Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set〕：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに治験薬投与が開始され、有効性の主要解析の対象とした被験者（2.7.3.1.4.1）

2.7.4 項では、特に断らない限り、SAF、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団及び ePAS4 の結果（5.3.5.3.3 ISS）を記述する。また、試験 20289、試験 20290 及び試験 20381 に組入れられた日本人被験者での安全性の結果を別途 2.7.4.2.1.6 に示す。

2.7.4.1.1.2.2 安全性の評価項目

試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の試験スケジュールは概ね同様であった。1 サイクルを 28 日間とし、ラロトレクチニブの投与及び検査を行った。各サイクルの第 1 日に来院を設定した。安全性評価には、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）パラメータの評価、バイタルサインの測定、12 誘導心電図の記録を含めた。なお、各評価項目のベースラインの値は、ラロトレクチニブの初回投与前最後に測定した値と定義した。

2.7.4.1.1.2.2.1 有害事象

すべての試験で有害事象をモニタリングした。有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた、治験薬との因果関係の有無を問わない、あらゆる好ましくない医療上のできごと、すなわち、意図しない徴候、症状、疾患、原疾患の悪化又は治験薬投与に伴う一時的な状態の悪化（治

験薬との因果関係は問わない）である。被験者による同意書への署名からラロトレクチニブの最終投与後 30 日までに発現したすべての有害事象が記録された。

各試験の治験総括報告書及び併合解析では、報告された事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のその時点の最新のバージョン（Ver 22.0）を用いてコーディングした。TEAE は、ラロトレクチニブの初回投与後に発現した有害事象と定義した。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE） Ver 4.03（表 2.7.4.1-3）を用いてグレード分類し（該当する場合）、特に断らない限り、最悪グレードを示した。グレード分類にない有害事象の場合、治験責任（分担）医師が、軽度、中等度、高度、生命を脅かす、又は死亡に分類した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が以下のように評価した。

- 関連あり：治験薬投与から有害事象の発現又は悪化までの時間的経過から、因果関係があり、その他の原因（併用薬、併用療法、合併症、併存疾患等）が特定できない場合
- 関連なし：治験薬投与から有害事象の発現又は悪化までの時間的経過から、因果関係が否定され、その他の原因（併用薬、併用療法、合併症、併存疾患等）が疑われる場合

表 2.7.4.1-3　NCI-CTCAE による有害事象の重症度の定義

重症度	定義
グレード 1	**軽症**：症状がない、又は軽度の症状がある、臨床所見又は検査所見のみ、治療を要さない （通常は一過性のもので、一般に通常の活動に支障を来さない事象）
グレード 2	**中等症**：最小限／局所的／非侵襲的治療を要する、年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 （通常の活動に支障を来すほどの不快症状がある事象）
グレード 3	**重症又は医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない**：入院又は入院期間の延長を要する、活動不能／動作不能、身の回りの日常生活動作の制限 （仕事、通常の活動又は日常活動に支障を来す事象）
グレード 4	**生命を脅かす**：緊急処置を要する （死亡の差し迫ったリスク又は潜在的リスクが被験者に生じ、治療のための入院が必要である事象、あるいは被験者の健康に多大な影響を与える事象）
グレード 5	**有害事象による死亡**

重篤な有害事象は、有害事象のうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、障害／機能不全に陥るもの、先天異常／出生異常を来すもの、又は重要な医学的事象のいずれかのものとした。

すべての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、被験者ごとの最悪グレード別の有害事象、重篤な有害事象、用量調節又は投与中止に至った有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象について、要約統計量（被験者数及び割合）を示した。有害事象の発現割合は、被験者数に基づいた。

年齢別、性別、人種別、癌腫別など、特別な患者集団及び状況下における有害事象の部分集団解析を行った。更に、ラロトレクチニブの開始用量が予定される用法用量であった被験者について、よくみられた有害事象を示した。予定される用法用量は、成人では 100mg 1 日 2 回、小児では 100mg/m^2 1 日 2 回（最大 100mg 1 日 2 回）であった。

主としてラロトレクチニブの臨床使用経験、更に、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）に関連する神経生物学の文献や非臨床毒性試験（2.4）に基づき、特に注目すべき有害事象を特定した。ラロトレクチニブで特に注目すべきとした有害事象は、肝機能への影響（トランスアミナーゼ増加や Hy's Law で定義された薬物性肝障害の基準に合致する場合など）、神経学的事象（小児患者における神経発達障害を含む）及び好中球減少症であった。

- 肝機能への影響：非臨床試験より、ALT 増加又は AST 増加がオフターゲット作用であると予測された。肝機能検査のデータ（ALT 増加、AST 増加）を、要約統計量、シフト解析及び経時推移図により示した。肝機能への影響の解析には、Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者を特定する手順を含めた（5.3.5.3.1 IA_SAP）。

- 神経学的事象：神経学的事象は TRK 阻害薬による影響であると公表論文から予測される[1,2,3,4]。神経学的事象は、MedDRA の器官別大分類（SOC）である「神経系障害」及び「精神障害」から有害事象として特定した。また、神経学的事象に MedDRA の基本語の歩行障害を含めた。歩行障害のプライマリーSOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」、セカンダリーSOC は「神経系障害」である。

- 好中球減少症：好中球減少症は、非臨床試験では観察されなかったが、臨床試験では主に小児患者で認められた。これらの患者は複合的な病歴などを有しており、他の原因を除外できない。好中球減少症は、要約統計量及びシフト解析を用いて評価した。更に、発熱性好中球減少症を発現した被験者もこの解析に含めた。

2.7.4.1.1.2.2.2　臨床検査

標準的な血液学的検査及び血液生化学検査パラメータを評価した。

血液学的検査及び血液生化学検査は、スクリーニング時、サイクル 1 の第 1 日、第 8 日及び第 15 日（試験 20288 のみ）、サイクル 2 以降の第 1 日、投与終了時、最終投与後 28 日以降に行った。試験 20289 では、サイクル 13 以降にも検査を行うこととしたが、第 1 日に実施する必要はなかった。試験 20288 及び試験 20289 では甲状腺パネル検査を実施することとし、試験 20288 ではスクリーニング時及びサイクル 2 以降の奇数サイクルの第 1 日、試験 20289 ではスクリーニング時、サイクル 4、8 及び 12 の第 1 日、並びにサイクル 16 以降は 4 サイクルごとの第 1 日に検査を行った。臨床検査パラメータの一覧を 2.7.4.3 に示す。妊娠する可能性のある女性では、サイクル 1 の第 1 日又はそれより前に血清又は尿（試験 20288 は血清のみ）による妊娠検査を実施した。

血液学的検査及び血液生化学検査のデータは、CTCAE Ver 4.03（適用可能な場合）を用いて、ベースラインに対する初回投与以降の最悪値（最悪グレード）及びベースラインに対する初回投与以降の最終測定値のシフトテーブルを作成した。

2.7.4.1.1.2.2.3　バイタルサイン

バイタルサインの評価は、スクリーニング時、サイクル 1 の第 1 日及び第 8 日の投与前（試験 20288 では第 8 日は実施しなかった）、サイクル 2 以降の第 1 日、投与終了時、及び最終投与後 28 日以降に行った。バイタルサインには、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数及び体温を含めた。

バイタルサインのデータは要約統計量により評価した。成人の体重変化は、CTCAE Ver 4.03 のグレード分類を用いて評価した。小児の体重変化は、正常な成長と発育を検討するため小児の標準成長曲線と比較して評価した。

2.7.4.1.1.2.2.4 心電図

12 誘導心電図検査は、試験 20288 及び試験 20289 では、スクリーニング時、サイクル 1 の第 1 日（試験 20288 では実施しない）、サイクル 2 以降の奇数サイクルの第 1 日、投与終了時、最終投与後 28 日以降（投与終了時に治験薬投与下での異常が認められた場合）に実施した。試験 20290 ではスクリーニング時のみに実施した。

各心電図パラメータは、ベースライン値、最小値、最大値、初回投与以降の最終測定値について要約統計量を示した。補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF 間隔）のカテゴリーについて、シフト解析により評価した。閾値は「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」〔医薬品規制調和国際会議（ICH）-E14 ガイドライン〕に基づき設定した。更に、カテゴリー（正常、臨床的に意味のない異常及び臨床的に意味のある異常）間のシフト解析により、臨床的評価を行った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

データカットオフ時点で、臨床試験に組入れられた癌を有する被験者 279 例（*NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者は 208 例）及び臨床薬理試験での被験者 175 例がラロトレクチニブの投与を受けた（表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2）。

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

解析対象集団ごとの被験者の内訳を表 2.7.4.1-4 に示す。

3 試験に組入れられた被験者のうち、279 例が SAF に採用され、その内訳は、試験 20288 が 75 例（27%）、試験 20289 が 116 例（42%）、試験 20290 が 88 例（32%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.1.1）。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団には 208 例が採用され、その内訳は、試験 20288 が 13 例（6%）、試験 20289 が 116 例（56%）、試験 20290 が 79 例（38%）であった。ePAS4 には 164 例が採用され、その内訳は、試験 20288 が 13 例、試験 20289 が 98 例、試験 20290 が 53 例であった。

SAF の 279 例のうち、124 例（44%）がラロトレクチニブの投与を継続していた。一方、155 例（56%）がラロトレクチニブの投与を中止し、最も多く報告された中止理由は病勢進行（105 例、38%）であった。また、10 例（4%）が有害事象により投与を中止した。

表 2.7.4.1-4　被験者の内訳（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set n (%)	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set n (%)	Overall Safety Analysis Set n (%)
Patients enrolled	164	208	279
Patients treated, n (%)	164 (100)	208 (100)	279 (100)
On treatment	90 (55)	124 (60)	124 (44)
Off treatment	74 (45)	84 (40)	155 (56)
Disease progression	39 (24)	49(24)	105 (38)
Adverse event	4 (2)	4 (2)	10 (4)
Patient decision	6 (4)	6 (3)	11 (4)
Non-compliance	0	0	2 (1)
Investigator decision	7 (4)	7 (3)	7 (3)
Death	3 (2)	3 (1)	4 (1)
Protocol deviation	2 (1)	2 (1)	2 (1)
Other	13 (8)	13 (6)	14 (5)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.1.1, 14.1.2
Status as of [redacted] 20[redacted]
Disease progression includes patients with clinical progression.

2.7.4.1.2.2　治験薬の曝露状況

解析対象集団ごとのラロトレクチニブの投与期間を表 2.7.4.1-5 に示す。

投与期間の中央値は、SAF では 6.8 ヵ月（範囲：0.03～51.6 ヵ月）、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団では 9.6 ヵ月（範囲：0.10～51.6 ヵ月）、ePAS4 では 11.2 ヵ月（範囲：0.10～51.6 ヵ月）であり、SAF と比較して *NTRK* 融合遺伝子陽性集団及び ePAS4 で大きかった。また、ePAS4 での投与期間の中央値が最も大きかった。SAF には *NTRK* 融合遺伝子非陽性の被験者 71 例（試験 20288 の 62 例、試験 20290 の 9 例）が含まれており、それらの被験者では *NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者 208 例と異なる臨床転帰であった（2.7.3.3.5）。*NTRK* 融合遺伝子非陽性の被験者では、概して病勢進行が早かったことから、SAF での投与期間が短かったと考えられた。

データカットオフ時点で、SAF の 38 例（14%）が 24 ヵ月以上ラロトレクチニブの投与を受けた。また、投与期間の最大値は 4 年以上（51.6 ヵ月）であった。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団の 37 例（18%）、ePAS4 の 34 例（21%）が 24 ヵ月以上ラロトレクチニブの投与を受けていた。

投与サイクル数の中央値は、SAF で 8.0 サイクル（範囲：1～57 サイクル）、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団で 11.0 サイクル（範囲：1～57 サイクル）、ePAS4 で 13.0 サイクル（範囲：1～57 サイクル）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.3.1）。

表 2.7.4.1-5　投与期間（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set	Overall Safety Analysis Set
N	164	208	279
Time on treatment, months			
Mean (SD)	14.7 (11.6)	13.4 (11.3)	10.6 (11.0)
Median	11.2	9.6	6.8
Range	0.10, 51.6	0.10, 51.6	0.03, 51.6
Categorical exposure, n (%)			
<3 months	21 (13)	34 (16)	89 (32)
3 to <6 months	19 (12)	32 (15)	40 (14)
6 to <9 months	26 (16)	32 (15)	37 (13)
9 to <12 months	26 (16)	28 (13)	30 (11)
12 to <15 months	10 (6)	11 (5)	11 (4)
15 to <18 months	11 (7)	12 (6)	12 (4)
18 to <21 months	10 (6)	13 (6)	13 (5)
21 to <24 months	7 (4)	9 (4)	9 (3)
24 or more months	34 (21)	37 (18)	38 (14)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.1.2
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviation: SD = standard deviation

成人（18 歳以上）での開始用量を表 2.7.4.1-6、小児（18 歳未満）での開始用量を表 2.7.4.1-7 に示す。

SAF では、成人（18 歳以上）は 187 例であった。併合解析に含めた 3 試験のうち、試験 20288 では 6 種類の開始用量を設定したが、SAF の多くの被験者（160 例、57%）が 100mg 1 日 2 回で投与された。

また、SAF では、小児（18 歳未満）は 92 例であった。試験 20289 及び試験 20290 では 3 種類の開始用量を設定したが、SAF の多くの小児被験者（78 例、28%）が 100mg/m^2 1 日 2 回（最大 100mg 1 日 2 回）で投与された。なお、試験 20290 では、各用量群で開始用量は異なっていたが、被験者内の用量漸増により成人での 100mg 1 日 2 回に相当する用量に近づけることが推奨された（2.7.6.11.1）。また、開始用量は 3 つの用量群間でかなり重複していた。

表 2.7.4.1-6　成人（18 歳以上）での開始用量（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)	Overall Safety Analysis Set (N = 279)
Number (%) of adult patients	109 (66)	125 (60)	187 (67)
Starting dose, n (%)			
50 mg QD	0	0	4 (1)
100 mg QD	0	0	5 (2)
100 mg BID	107 (65)	123 (59)	160 (57)
200 mg QD	0	0	5 (2)
150 mg BID	2 (1)	2 (1)	7 (3)
200 mg BID	0	0	6 (2)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.1.2, Table 14.2.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily

表 2.7.4.1-7　小児（18 歳未満）での開始用量（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N =164)	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N =208)	Overall Safety Analysis Set (N =279)
Number (%) of pediatric patients	55 (34)	83 (40)	92 (33)
Starting dose, n (%)			
Cohort 1 (9.6–55.0 mg/m² BID)	3 (2)	3 (1)	4 (1)
Cohort 2 (17.3–120.0 mg/m² BID)	6 (4)	7 (3)	10 (4)
Cohort 3 (100 mg/m² BID) [a]	46 (28)	73 (35)	78 (28)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.1.2, Table 14.2.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Ranges for each starting dose cohort were predetermined in the protocol.
[a] Not to exceed 100 mg per dose
Abbreviations: BID = twice daily

解析対象集団ごとの用量調節を表 2.7.4.1-8 に示す。

用量調節は、投与中断又は延期、減量、増量に分類した。各被験者について、これら 3 つの区分で重複して集計してよいこととした。

SAF の 236 例（85%）で用量調節が行われた。最もよくみられた用量調節の区分は、投与中断又は延期であり、投与期間中に 233 例（84%）で行われ、その理由として有害事象（116 例）、治験実施計画書違反（67 例）及びその他の理由（170 例）が報告された。

減量は SAF の 51 例（18%）で行われ、その主な理由は有害事象（31 例）であった。有害事象のため減量が行われた被験者のうち、*NTRK* 融合遺伝子陽性の被験者は 22 例（11%）であった。

増量は SAF の 58 例（21%）で行われ、その主な理由は薬物動態に基づく用量調節（5 例）及びその他の理由（53 例）であった。また、2 例で増量の理由が有害事象であった。そのうち 1 例（試験 20290 の被験者番号 [redacted]）は、ラロトレクチニブ経口液剤（以下、液剤）2.5mL の初回投与時に嘔吐し、同日に、誤って同じ投与量が再投与された（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.1.2）。もう 1 例（試験 20290 の被験者番号 [redacted]）では、開始用量はラロトレクチニブ液剤 2.0mL であったが、2 回増量が行われた（5.3.5.2.4 PH-41072/Listing 16.2.3.1.2）。1 回目は体表面積の増加によるもので、2.5mL に増量された。2 回目は体重増加の有害事象に伴う体表面積の増加によるもので、3.0mL に増量された。

用量調節に至った有害事象については、2.7.4.2.1.4.2 を参照。全体として、ラロトレクチニブの投与は用量にかかわらず概ね計画通りに行われた。

表 2.7.4.1-8 用量調節（併合解析）

	Patient incidence, n (%)		
	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set	Overall Safety Analysis Set
N	164	208	279
Number of patients with dose modifications[a,b], n (%)	145 (88)	182 (88)	236 (85)
Reductions	33 (20)	41 (20)	51 (18)
Adverse Event	20 (12)	22 (11)	31 (11)
Other	19 (12)	25 (12)	26 (9)
Increases	47 (29)	57 (27)	58 (21)
Adverse Event	1 (1)	2 (1)	2 (1)
Pharmacokinetics	5 (3)	5 (2)	5 (2)
Protocol violation	1 (1)	3 (1)	3 (1)
Other	43 (26)	52 (25)	53 (19)
Skipped, Missed, Delayed	144 (88)	179 (86)	233 (84)
Adverse Event	74 (45)	84 (40)	116 (42)
Protocol violation	55 (34)	65 (31)	67 (24)
Other	101 (62)	129 (62)	170 (61)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.3.2
Status as of [redacted] 20[redacted]
[a] Modifications include dose skipped, missed, delayed, reduced, or increased.
[b] Patients may be counted in more than 1 row.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

人口統計学的及びその他の特性について、要約統計量を示した。

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

解析対象集団ごとの人口統計学的特性を表 2.7.4.1-9 に示す。

SAF では、年齢の中央値は 46.0 歳（範囲：0.1～84 歳）であり、成人と小児を組入れたことから年齢の範囲は広かった。SAF のうち、小児（18 歳未満）は 92 例（33%）であった。また、年齢の区分別では 1 ヵ月齢以上 1 歳未満が 24 例と最も多かった。成人（18 歳以上）は 187 例（67%）であり、年齢の区分別では、45 歳以上 65 歳未満が 91 例と最も多かった。高齢被験者は、65 歳以上 75 歳未満が 15%、75 歳以上が 5%であった。性別は、女性が 52%であり、男性よりもわずかに多かった。また、被験者の大多数が、白人（74%）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性集団及び ePAS4 では、SAF に比べて年齢の中央値が低かった。

表 2.7.4.1-9　人口統計学的特性（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set	Overall Safety Analysis Set
N	164	208	279
Age, years			
Median	42.0	34.0	46.0
Range	0.1, 84.0	0.1, 84.0	0.1, 84.0
Age group, n (%)			
<1 month	2 (1)	2 (1)	2 (1)
1 month to <1 year	23 (14)	24 (12)	24 (9)
1 to <2 years	6 (4)	7 (3)	7 (3)
2 to <6 years	10 (6)	18 (9)	20 (7)
6 to <12 years	9 (5)	17 (8)	18 (6)
12 to <16 years	5 (3)	13 (6)	17 (6)
16 to <18 years	0	2 (1)	4 (1)
18 to <45 years	30 (18)	34 (16)	42 (15)
45 to <65 years	48 (29)	56 (27)	91 (33)
65 to <75 years	22 (13)	25 (12)	41 (15)
75+ years	9 (5)	10 (5)	13 (5)
Sex, n (%)			
Male	80 (49)	102 (49)	135 (48)
Female	84 (51)	106 (51)	144 (52)
Race, n (%)			
White	126 (77)	154 (74)	206 (74)
Other	18 (11)	21 (10)	26 (9)
Black or African American	5 (3)	8 (4)	17 (6)
Not Reported	3 (2)	3 (1)	7 (3)
Asian	9 (5)	19 (9)	20 (7)
American Indian or Alaska Native	1 (1)	1 (0)	1 (0)
Multiple	1 (1)	1 (0)	1 (0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1)	1 (0)	1 (0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	131 (80)	169 (81)	226 (81)
Hispanic or Latino	14 (9)	16 (8)	26 (9)
Not Reported	16 (10)	18 (9)	22 (8)
Unknown	3 (2)	5 (2)	5 (2)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.2.1
Status as of [redacted] 20[redacted]

解析対象集団ごとのその他のベースライン特性を表 2.7.4.1-10 に示す。

SAF では、体重の中央値は 61.8kg（範囲：3.2～177.4kg）であり、成人と小児を組入れたことから、体重の範囲は広かった。いずれの解析対象集団でも、多くの被験者でベースラインの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（ECOG-PS）は 0 又は 1 であった。

表 2.7.4.1-10　その他のベースライン特性（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set	Overall Safety Analysis Set
N	164	208	279
Body weight, kg			
n	162	206	276
Median	58.0	55.6	61.8
Range	3.2, 153.5	3.2, 153.5	3.2, 177.4
Body surface area, m^2			
n	157	201	270
Median	1.6	1.6	1.7
Range	0.2, 2.8	0.2, 2.8	0.2, 3.1
Body mass index, kg/m^2			
n	157	201	270
Median	21.4	20.8	22.3
Range	11.7, 46.9	11.7, 46.9	11.7, 48.2
ECOG performance status[a]			
0	80 (49)	105 (50)	125 (45)
1	62 (38)	78 (38)	126 (45)
2	19 (12)	21 (10)	24 (9)
3	3 (2)	3 (1)	3 (1)
Not reported	0	1 (0)	1 (0)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.2.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
[a] Performance status data collected on the Lansky or Karnofsky scale were mapped to ECOG.
Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

2.7.4.1.3.2　ベースラインの疾患特性

解析対象集団ごとのベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

SAF では組織学的に異なる癌腫が 30 種類認められ、そのうち 20 種類が *NTRK* 融合遺伝子陽性集団、17 種類が ePAS4 でも認められた。SAF で被験者の 10%以上にみられた癌腫は、軟部肉腫、甲状腺癌、乳児線維肉腫及び中枢神経系原発腫瘍であった。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団でよくみられた癌腫は、軟部肉腫、甲状腺癌及び乳児線維肉腫であった。

組入れ時に、SAF の被験者の大半で局所進行（18%）又は転移（72%）がみられた。SAF では、初回診断時から試験への組入れまでの期間の中央値は 1.8 年（範囲：0.02～31.5 年）であり、他の解析対象集団でも同程度であった。

NTRK 融合遺伝子陽性集団の 208 例のうち、大半が *NTRK3* 融合遺伝子又は *NTRK1* 融合遺伝子を有していた。融合パートナーを含む *NTRK* 融合遺伝子の特性は、5.3.5.3.3 ISS/Table 14.2.3 を参照のこと。

表 2.7.4.1-11 ベースラインの疾患特性（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	***NTRK* Gene Fusion Analysis Set**	**Overall Safety Analysis Set**
N	164	208	279
Primary tumor type, n (%)			
Soft tissue sarcoma	36 (22)	39 (19)	48 (17)
Salivary gland	21 (13)	23 (11)	25 (9)
Lung	13 (8)	15 (7)	25 (9)
Colon	8 (5)	8 (4)	16 (6)
Infantile fibrosarcoma	32 (20)	34 (16)	34 (12)
Thyroid	27 (16)	35 (17)	37 (13)
Primary CNS	0	24 (12)	30 (11)
Melanoma	7 (4)	7 (3)	9 (3)
Breast	5 (3)	6 (3)	10 (4)
GIST	4 (2)	4 (2)	4 (1)
Pancreas	2 (1)	2 (1)	6 (2)
Bone sarcoma	2 (1)	2 (1)	5 (2)
Cholangiocarcinoma	2 (1)	2 (1)	4 (1)
Thymus	0	0	4 (1)
Appendix	1 (1)	1 (0)	2 (1)
Gastric	0	0	2 (1)
Hepatic	1 (1)	1 (0)	3 (1)
Neuroblastoma	0	0	2 (1)
Anal	0	0	1 (0)
Cancer of unknown primary	1 (1)	1 (0)	2 (1)
Congenital mesoblastic nephroma	1 (1)	1 (0)	1 (0)
Endometrial	0	0	1 (0)
Ewing’s sarcoma	0	0	1 (0)
Larynx	0	0	1 (0)
Oral	0	0	1 (0)
Ovarian	0	0	1 (0)
Renal	0	0	1 (0)
Cervix	0	1 (0)	1 (0)
Prostate	1 (1)	1 (0)	1 (0)
Sarcoma	0	1 (0)	1 (0)
Stage at diagnosis, n (%)			
I	22 (13)	23 (11)	31 (11)
II	29 (18)	32 (15)	42 (15)
III	38 (23)	43 (21)	58 (21)
IV	47 (29)	53 (25)	86 (31)
Unknown/not reported	28 (17)	57 (27)	62 (22)
Time from diagnosis, years			
Median	1.7	1.7	1.8
Range	0.02, 31.5	0.02, 31.5	0.02, 31.5
Disease extent at enrollment, n (%)			
Metastatic	122 (74)	137 (66)	200 (72)
Locally advanced	42 (26)	47 (23)	49 (18)
Other	0	24 (12)	30 (11)
Documented *NTRK* Fusion Cancer, n (%)			
Yes	164 (100)	208 (100)	208 (75)
No	0	0	71 (25)

表 2.7.4.1-11　ベースラインの疾患特性（併合解析）（続き）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set	Overall Safety Analysis Set
NTRK gene fusion, n (%)			
No *NTRK* fusion	N/A	N/A	71 (25)
NTRK1	68 (41)	79 (38)	79 (28)
NTRK2	4 (2)	23 (11)	23 (8)
NTRK3	83 (51)	97 (47)	97 (35)
Inferred *NTRK3* [a]	9 (5)	9 (4)	9 (3)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.2.2, Table 14.2.3
Status as of [redacted] 20[redacted]
[a] *ETV6-NTRK3* gene fusions were inferred in infantile fibrosarcoma or secretory breast cancer patients with *ETV6 and/or NTRK3* rearrangements identified by FISH.
Abbreviations: CNS = central nervous system; GIST = gastrointestinal stromal tumor; FISH = fluorescence *in situ* hybridization.

解析対象集団ごとの抗癌療法の前治療歴を表 2.7.4.1-12 に示す。

被験者の大多数が、抗癌療法の前治療歴を有していた。SAF のうち、手術歴を 215 例（77%）、全身抗癌療法歴を 224 例（80%）〔レジメン数の中央値は 2.0（範囲：0～11）〕、放射線療法歴を 137 例（49%）が有していた。

全身抗癌療法のレジメンは、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4.1-12　抗癌療法の前治療歴（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set	Overall Safety Analysis Set
N	164	208	279
Any prior therapy, n (%)	154 (94)	195 (94)	264 (95)
Prior surgery, n (%)	125 (76)	157 (75)	215 (77)
Prior radiotherapy, n (%)	75 (46)	94 (45)	137 (49)
Prior systemic therapy, n (%)	127 (77)	157 (75)	224 (80)
Number of prior systemic regimens			
0	36 (22)	50 (24)	54 (19)
1	50 (30)	67 (32)	79 (28)
2	34 (21)	40 (19)	50 (18)
≥3	44 (27)	51 (25)	96 (34)
Prior systemic regimens			
Median	1.0	1.0	2.0
Range	0, 10	0, 10	0, 11

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.2.2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

解析対象集団ごとの有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

SAF の 279 例のうち、TEAE が 275 例（99%）、治験薬に関連のある TEAE が 216 例（77%）に発現した。グレード（各被験者での最悪グレード）3 又は 4 の TEAE が、148 例（53%）に認められ、治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は 43 例（15%）に認められた。

投与中止に至った TEAE は 26 例（9%）に発現した。また、投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE が 6 例（2%）に発現し、その内訳は、グレード 3 のリパーゼ増加及びグレード 2 のアミラーゼ増加が 1 例、グレード 2 の腸管皮膚瘻が 1 例、グレード 3 の悪心並びにグレード 3、2 及び 1 の ALT 増加が 1 例、グレード 2 の筋力低下が 1 例、グレード 3 の好中球数減少が 1 例、グレード 1 の ALT 増加及びグレード 2 の AST 増加が 1 例（当該被験者は以前にグレード 4 の ALT 増加とグレード 3 の AST 増加を発現し、投与を中断）であった。

死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）が 16 例（6%）に発現した。そのうち、結腸直腸癌での腸管穿孔、小脳転移による小脳出血、結腸直腸癌と類似の組織型の腫瘤による小腸閉塞、中枢神経系への転移、並びに甲状腺癌での気管切開後の気管出血による死亡が各 1 例で認められた。また、2 例が病勢進行のため死亡した。それ以外の死亡に至った TEAE を認めた被験者では、原疾患の悪化による死亡と報告された（2.7.4.2.1.2）。なお、死亡に至った TEAE は、いずれもラロトレクチニブと関連なしと判断された。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（併合解析）

	Patient incidence, n (%)		
	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set n (%)	***NTRK* Gene Fusion Analysis Set n (%)**	**Overall Safety Analysis Set n (%)**
N	164	208	279
Any TEAE			
All	163 (99)	205 (99)	275 (99)
Related to larotrectinib	134 (82)	163 (78)	216 (77)
Grade3 or 4 TEAE			
All	91 (55)	106 (51)	148 (53)
Related to larotrectinib	25 (15)	30 (14)	43 (15)
TEAE leading to treatment discontinuation			
All	10 (6)	10 (5)	26 (9)
Related to larotrectinib	2 (1)	2 (1)	6 (2)
Serious TEAE			
All	52 (32)	64 (31)	96 (34)
Related to larotrectinib	7 (4)	10 (5)	15 (5)
Fatal TEAE (Grade 5)			
All	8 (5)	8 (4)	16 (6)
Related to larotrectinib	0	0	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.1, 14.4.4.1
TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of larotrectinib.
Related events are those judged by the Investigator as related to larotrectinib.
Severity grade assignment based on CTCAE (v 4.03): Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening)
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 TEAE

いずれかの解析対象集団で 30%以上に認められた SOC を表 2.7.4.2-2 に示す。

SAF でよくみられた SOC は、「胃腸障害」（204 例、73%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（189 例、68%）及び「神経系障害」及び「感染症および寄生虫症」（各 154 例、55%）であった。SOC の発現割合は、SAF と *NTRK* 融合遺伝子陽性集団でほぼ同程度であった。ePAS4 では発現割合がやや高かったが、ePAS4 ではラロトレクチニブの投与期間がより長かったことが理由と考えられた（2.7.4.1.2.2）。

表 2.7.4.2-2 いずれかの解析対象集団で 30%以上に認められた SOC（併合解析）

MedDRA V 22.0 SOC	MedDRA V 22.0 器官別大分類	Patient incidence, n (%)		
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set	Overall Safety Analysis Set
N		164	208	279
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	137 (84)	164 (79)	204 (73)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	120 (73)	141 (68)	189 (68)
Nervous system disorders	神経系障害	89 (54)	113 (54)	154 (55)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	106 (65)	128 (62)	154 (55)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	97 (59)	114 (55)	151 (54)
Investigations	臨床検査	97 (59)	116 (56)	144 (52)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	84 (51)	99 (48)	137 (49)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	81 (49)	101 (49)	135 (48)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	79 (48)	97 (47)	123 (44)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	82 (50)	94 (45)	120 (43)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	51 (31)	57 (27)	69 (25)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.2
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviations: SOC = system organ class

SAF で 5%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.2-3 に示す。

SAF でよくみられた TEAE は、疲労（92 例、33%）、咳嗽（83 例、30%）、ALT 増加（79 例、28%）、便秘（76 例、27%）、並びに下痢及び浮動性めまい（各 73 例、26%）であった。

ePAS4 と SAF の間で発現割合に比較的大きな差異がみられた TEAE は、ALT 増加（ePAS4：37%、SAF：28%）のみであった。

表 2.7.4.2-3 SAF で 5%以上に認められた TEAE（併合解析）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)														
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)					*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)					Overall Safety Analysis Set (N = 279)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Any TEAE		17 (10)	54 (33)	70 (43)	14 (9)	163 (99)[a]	27 (13)	71 (34)	82 (39)	17 (8)	205 (99)[b]	32 (11)	91 (33)	115 (41)	21 (8)	275 (99)[c]
Fatigue	疲労	38 (23)	15 (9)	2 (1)	0	55 (34)	43 (21)	16 (8)	2 (1)	0	61 (29)	52 (19)	33 (12)	7 (3)	0	92 (33)
Cough	咳嗽	49 (30)	8 (5)	1 (1)	0	58 (35)	57 (27)	9 (4)	1 (0)	0	67 (32)	72 (26)	10 (4)	1 (0)	0	83 (30)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (26)	11 (7)	4 (2)	2 (1)	60 (37)	51 (25)	13 (6)	5 (2)	2 (1)	71 (34)	57 (20)	13 (5)	7 (3)	2 (1)	79 (28)
Constipation	便秘	45 (27)	9 (5)	0	0	54 (33)	49 (24)	11 (5)	0	0	60 (29)	62 (22)	13 (5)	1 (0)	0	76 (27)
Diarrhoea	下痢	35 (21)	13 (8)	3 (2)	0	51 (31)	44 (21)	15 (7)	3 (1)	0	62 (30)	53 (19)	16 (6)	4 (1)	0	73 (26)
Dizziness	浮動性めまい	42 (26)	4 (2)	2 (1)	0	48 (29)	45 (22)	5 (2)	2 (1)	0	52 (25)	61 (22)	9 (3)	3 (1)	0	73 (26)
Anaemia	貧血	18 (11)	11 (7)	16 (10)	0	45 (27)	21 (10)	13 (6)	16 (8)	0	50 (24)	27 (10)	18 (6)	26 (9)	0	71 (25)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (22)	10 (6)	2 (1)	1 (1)	49 (30)	45 (22)	10 (5)	3 (1)	1 (0)	59 (28)	51 (18)	13 (5)	6 (2)	1 (0)	71 (25)
Vomiting	嘔吐	34 (21)	13 (8)	0	0	47 (29)	39 (19)	14 (7)	1 (0)	0	54 (26)	52 (19)	17 (6)	2 (1)	0	71 (25)
Nausea	悪心	32 (20)	7 (4)	1 (1)	0	40 (24)	41 (20)	7 (3)	1 (0)	0	49 (24)	57 (20)	10 (4)	2 (1)	0	69 (25)
Pyrexia	発熱	26 (16)	18 (11)	2 (1)	1 (1)	47 (29)	31 (15)	19 (9)	4 (2)	1 (0)	55 (26)	37 (13)	23 (8)	4 (1)	1 (0)	65 (23)
Myalgia	筋肉痛	17 (10)	10 (6)	2 (1)	0	29 (18)	25 (12)	10 (5)	2 (1)	0	37 (18)	33 (12)	12 (4)	3 (1)	0	48 (17)
Dyspnoea	呼吸困難	17 (10)	5 (3)	4 (2)	0	26 (16)	19 (9)	6 (3)	4 (2)	0	29 (14)	28 (10)	12 (4)	7 (3)	0	47 (17)
Arthralgia	関節痛	17 (10)	9 (5)	1 (1)	0	27 (16)	21 (10)	11 (5)	1 (0)	0	33 (16)	30 (11)	13 (5)	2 (1)	0	45 (16)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	26 (16)	5 (3)	1 (1)	0	32 (20)	27 (13)	5 (2)	1 (0)	0	33 (16)	35 (13)	8 (3)	1 (0)	0	44 (16)
Headache	頭痛	22 (13)	6 (4)	1 (1)	0	29 (18)	27 (13)	9 (4)	1 (0)	0	37 (18)	30 (11)	11 (4)	1 (0)	0	42 (15)
Weight increased	体重増加	16 (10)	5 (3)	9 (5)	0	30 (18)	17 (8)	10 (5)	9 (4)	0	36 (17)	19 (7)	11 (4)	10 (4)	0	40 (14)
Abdominal pain	腹痛	18 (11)	5 (3)	3 (2)	0	26 (16)	21 (10)	5 (2)	3 (1)	0	29 (14)	26 (9)	7 (3)	5 (2)	0	38 (14)
Pain in extremity	四肢痛	18 (11)	8 (5)	2 (1)	0	28 (17)	22 (11)	8 (4)	2 (1)	0	32 (15)	26 (9)	10 (4)	2 (1)	0	38 (14)

表 2.7.4.2-3 SAF で 5%以上に認められた TEAE（併合解析）（続き）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)														
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)					*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)					Overall Safety Analysis Set (N = 279)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (1)	11 (7)	15 (9)	2 (1)	30 (18)	3 (1)	12 (6)	16 (8)	2 (1)	33 (16)	6 (2)	12 (4)	17 (6)	2 (1)	37 (13)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	10 (6)	5 (3)	6 (4)	2 (1)	23 (14)	12 (6)	6 (3)	8 (4)	2 (1)	28 (13)	13 (5)	11 (4)	10 (4)	2 (1)	36 (13)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (3)	22 (13)	0	0	27 (16)	6 (3)	29 (14)	0	0	35 (17)	7 (3)	29 (10)	0	0	36 (13)
Back pain	背部痛	14 (9)	10 (6)	2 (1)	0	26 (16)	15 (7)	10 (5)	2 (1)	0	27 (13)	19 (7)	14 (5)	2 (1)	0	35 (13)
Decreased appetite	食欲減退	15 (9)	1 (1)	1 (1)	0	17 (10)	17 (8)	2 (1)	1 (0)	0	20 (10)	25 (9)	5 (2)	4 (1)	0	34 (12)
Nasal congestion	鼻閉	19 (12)	3 (2)	0	0	22 (13)	24 (12)	3 (1)	0	0	27 (13)	29 (10)	3 (1)	0	0	32 (11)
Urinary tract infection	尿路感染	0	21 (13)	3 (2)	0	24 (15)	0	23 (11)	4 (2)	0	27 (13)	1 (0)	27 (10)	4 (1)	0	32 (11)
Leukocyte count decreased	白血球数減少	20 (12)	4 (2)	1 (1)	0	25 (15)	22 (11)	5 (2)	1 (0)	0	28 (13)	24 (9)	6 (2)	1 (0)	0	31 (11)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	10 (6)	6 (4)	1 (1)	0	17 (10)	12 (6)	9 (4)	1 (0)	0	22 (11)	16 (6)	10 (4)	2 (1)	0	28 (10)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	10 (6)	3 (2)	1 (1)	0	14 (9)	14 (7)	3 (1)	1 (0)	0	18 (9)	19 (7)	7 (3)	2 (1)	0	28 (10)
Muscular weakness	筋力低下	8 (5)	4 (2)	2 (1)	0	14 (9)	11 (5)	5 (2)	2 (1)	0	18 (9)	15 (5)	11 (4)	2 (1)	0	28 (10)
Hypertension	高血圧	6 (4)	6 (4)	2 (1)	0	14 (9)	7 (3)	7 (3)	2 (1)	0	16 (8)	10 (4)	12 (4)	4 (1)	0	26 (9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (10)	4 (2)	0	0	21 (13)	20 (10)	4 (2)	0	0	24 (12)	21 (8)	5 (2)	0	0	26 (9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (6)	5 (3)	0	0	15 (9)	11 (5)	5 (2)	0	0	16 (8)	17 (6)	7 (3)	1 (0)	0	25 (9)
Dry skin	皮膚乾燥	15 (9)	1 (1)	0	0	16 (10)	20 (10)	1 (0)	0	0	21 (10)	24 (9)	1 (0)	0	0	25 (9)

表 2.7.4.2-3 SAF で 5%以上に認められた TEAE（併合解析）（続き）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)														
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)					*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)					Overall Safety Analysis Set (N = 279)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Hyperglycaemia	高血糖	11 (7)	2 (1)	1 (1)	0	14 (9)	12 (6)	2 (1)	1 (0)	1 (0)	16 (8)	15 (5)	5 (2)	2 (1)	1 (0)	23 (8)
Pruritus	そう痒症	12 (7)	1 (1)	0	0	13 (8)	16 (8)	2 (1)	0	0	18 (9)	20 (7)	3 (1)	0	0	23 (8)
Rash	発疹	14 (9)	2 (1)	0	0	16 (10)	19 (9)	2 (1)	0	0	21 (10)	21 (8)	2 (1)	0	0	23 (8)
Fall	転倒	9 (5)	4 (2)	1 (1)	0	14 (9)	11 (5)	4 (2)	1 (0)	0	16 (8)	12 (4)	8 (3)	1 (0)	0	21 (8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	6 (4)	2 (1)	5 (3)	0	13 (8)	6 (3)	2 (1)	7 (3)	0	15 (7)	8 (3)	4 (1)	8 (3)	1 (0)	21 (8)
Pneumonia	肺炎	1 (1)	9 (5)	3 (2)	0	13 (8)	1 (0)	10 (5)	5 (2)	0	16 (8)	3 (1)	11 (4)	7 (3)	0	21 (8)
Abdominal distension	腹部膨満	11 (7)	1 (1)	0	0	12 (7)	12 (6)	3 (1)	0	0	15 (7)	17 (6)	3 (1)	0	0	20 (7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (4)	6 (4)	1 (1)	0	14 (9)	9 (4)	6 (3)	1 (0)	0	16 (8)	12 (4)	6 (2)	2 (1)	0	20 (7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	5 (3)	4 (2)	3 (2)	1 (1)	13 (8)	7 (3)	5 (2)	3 (1)	1 (0)	16 (8)	10 (4)	6 (2)	3 (1)	1 (0)	20 (7)
Insomnia	不眠症	7 (4)	6 (4)	0	0	13 (8)	9 (4)	6 (3)	0	0	15 (7)	13 (5)	7 (3)	0	0	20 (7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	8 (5)	2 (1)	0	0	10 (6)	12 (6)	2 (1)	0	0	14 (7)	17 (6)	3 (1)	0	0	20 (7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	12 (7)	3 (2)	1 (1)	0	16 (10)	13 (6)	3 (1)	1 (0)	0	17 (8)	14 (5)	3 (1)	1 (0)	0	18 (6)
Hot flush	ほてり	11 (7)	0	0	0	11 (7)	13 (6)	0	0	0	13 (6)	18 (6)	0	0	0	18 (6)
Hypotension	低血圧	7 (4)	2 (1)	3 (2)	0	12 (7)	10 (5)	2 (1)	3 (1)	0	15 (7)	11 (4)	4 (1)	3 (1)	0	18 (6)
Pain	疼痛	7 (4)	5 (3)	1 (1)	0	13 (8)	7 (3)	6 (3)	2 (1)	0	15 (7)	10 (4)	6 (2)	2 (1)	0	18 (6)
Paraesthesia	錯感覚	10 (6)	2 (1)	2 (1)	0	14 (9)	12 (6)	2 (1)	2 (1)	0	16 (8)	14 (5)	2 (1)	2 (1)	0	18 (6)
Platelet count decreased	血小板数減少	11 (7)	0	0	1 (1)	12 (7)	14 (7)	0	0	1 (0)	15 (7)	17 (6)	0	0	1 (0)	18 (6)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	11 (7)	4 (2)	0	0	15 (9)	12 (6)	4 (2)	0	0	16 (8)	13 (5)	4 (1)	1 (0)	0	18 (6)
Dehydration	脱水	3 (2)	7 (4)	1 (1)	0	11 (7)	3 (1)	7 (3)	1 (0)	0	11 (5)	4 (1)	9 (3)	4 (1)	0	17 (6)
Flatulence	鼓腸	14 (9)	2 (1)	0	0	16 (10)	14 (7)	2 (1)	0	0	16 (8)	15 (5)	2 (1)	0	0	17 (6)
Weight decreased	体重減少	8 (5)	2 (1)	1 (1)	0	11 (7)	9 (4)	3 (1)	1 (0)	0	13 (6)	12 (4)	4 (1)	1 (0)	0	17 (6)
Asthenia	無力症	8 (5)	1 (1)	0	0	9 (5)	9 (4)	2 (1)	0	0	11 (5)	13 (5)	2 (1)	1 (0)	0	16 (6)

表 2.7.4.2-3 SAF で 5%以上に認められた TEAE（併合解析）（続き）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)													
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)					*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)					Overall Safety Analysis Set (N = 279)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Dysgeusia	味覚異常	9 (5)	0	0	0	9 (5)	10 (5)	1 (0)	0	0	11 (5)	15 (5)	1 (0)	0	0	16 (6)
Dysphagia	嚥下障害	5 (3)	1 (1)	1 (1)	0	7 (4)	7 (3)	2 (1)	3 (1)	0	12 (6)	9 (3)	4 (1)	3 (1)	0	16 (6)
Gait disturbance	歩行障害	3 (2)	3 (2)	1 (1)	0	7 (4)	4 (2)	3 (1)	1 (0)	0	8 (4)	9 (3)	4 (1)	3 (1)	0	16 (6)
Haematuria	血尿	11 (7)	0	0	0	11 (7)	12 (6)	0	0	0	12 (6)	16 (6)	0	0	0	16 (6)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (1)	3 (2)	5 (3)	0	9 (5)	3 (1)	3 (1)	5 (2)	0	11 (5)	3 (1)	5 (2)	8 (3)	0	16 (6)
Proteinuria	蛋白尿	5 (3)	5 (3)	0	0	10 (6)	5 (2)	5 (2)	0	0	10 (5)	9 (3)	7 (3)	0	0	16 (6)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (2)	0	4 (2)	1 (1)	9 (5)	4 (2)	0	4 (2)	2 (1)	10 (5)	8 (3)	0	5 (2)	2 (1)	15 (5)
Muscle spasms	筋痙縮	11 (7)	3 (2)	0	0	14 (9)	12 (6)	3 (1)	0	0	15 (7)	12 (4)	3 (1)	0	0	15 (5)
Anxiety	不安	4 (2)	3 (2)	1 (1)	0	8 (5)	4 (2)	4 (2)	1 (0)	0	9 (4)	7 (3)	6 (2)	1 (0)	0	14 (5)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	4 (2)	3 (2)	0	0	7 (4)	6 (3)	4 (2)	0	0	10 (5)	10 (4)	4 (1)	0	0	14 (5)
Otitis media	中耳炎	0	11 (7)	0	0	11 (7)	0	13 (6)	0	0	13 (6)	1 (0)	13 (5)	0	0	14 (5)
Rhinitis	鼻炎	6 (4)	8 (5)	0	0	14 (9)	6 (3)	8 (4)	0	0	14 (7)	6 (2)	8 (3)	0	0	14 (5)
Chills	悪寒	6 (4)	0	0	0	6 (4)	7 (3)	0	0	0	7 (3)	13 (5)	0	0	0	13 (5)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	9 (5)	0	0	0	9 (5)	12 (6)	0	0	1 (0)	13 (6)	12 (4)	0	0	1 (0)	13 (5)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	7 (4)	4 (2)	1 (1)	0	12 (7)	8 (4)	4 (2)	1 (0)	0	13 (6)	8 (3)	4 (1)	1 (0)	0	13 (5)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.3, Table 14.4.4
Status as of [redacted] 20[redacted]
All Grade 5 TEAEs are discussed in 2.7.4.2.1.2
[a] Include 8 Grade 5 TEAEs
[b] Include 8 Grade 5 TEAEs
[c] Include 16 Grade 5 TEAEs
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.7.4.2.1.1.2 グレード3又は4のTEAE

SAFで3例以上に認められたグレード3又は4のTEAEを表 2.7.4.2-4に示す。

SAFでは、グレード3のTEAEが115例（41%）、グレード4のTEAEが21例（8%）に認められた。よくみられたグレード3のTEAEは、貧血（26例、9%）、好中球数減少（17例、6%）、リンパ球数減少及び体重増加（各10例、4%）であった。SAFで2例以上に認められたグレード4のTEAEは、敗血症（4例、1%）、好中球数減少、リンパ球数減少、ALT増加、低ナトリウム血症及び低血糖（各2例、1%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4）。なお、投与中止に至ったグレード4のTEAEは3例で認められ、該当事象は心嚢液貯留、中枢神経系転移及び黄疸（各1例）であった（5.3.5.3.3 ISS/Listing 16.2.3.1）。

表 2.7.4.2-4 SAF で 3 例以上に認められたグレード 3 又は 4 の TEAE（併合解析）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)					
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)		*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)		Overall Safety Analysis Set (N = 279)	
		Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Any Grade 3 or 4 TEAE		70 (43)	14 (9)	82 (39)	17 (8)	115 (41)	21 (8)
Anaemia	貧血	16 (10)	0	16 (8)	0	26 (9)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (9)	2 (1)	16 (8)	2 (1)	17 (6)	2 (1)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	6 (4)	2 (1)	8 (4)	2 (1)	10 (4)	2 (1)
Weight increased	体重増加	9 (5)	0	9 (4)	0	10 (4)	0
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2)	2 (1)	5 (2)	2 (1)	7 (3)	2 (1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (3)	0	7 (3)	0	8 (3)	1 (0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	5 (3)	0	5 (2)	0	8 (3)	0
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1)	1 (1)	3 (1)	1 (0)	6 (2)	1 (0)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (2)	0	4 (2)	0	7 (3)	0
Fatigue	疲労	2 (1)	0	2 (1)	0	7 (3)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (2)	1 (1)	4 (2)	2 (1)	5 (2)	2 (1)
Pneumonia	肺炎	3 (2)	0	5 (2)	0	7 (3)	0
Sepsis	敗血症	2 (1)	4 (2)	2 (1)	4 (2)	2 (1)	4 (1)
Abdominal pain	腹痛	3 (2)	0	3 (1)	0	5 (2)	0
Cellulitis	蜂巣炎	4 (2)	0	4 (2)	0	5 (2)	0
Hypoxia	低酸素症	5 (3)	0	5 (2)	0	5 (2)	0
Pyrexia	発熱	2 (1)	1 (1)	4 (2)	1 (0)	4 (1)	1 (0)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1)	0	1 (0)	0	4 (1)	0
Dehydration	脱水	1 (1)	0	1 (0)	0	4 (1)	0

表 2.7.4.2-4 SAF で 3 例以上に認められたグレード 3 又は 4 の TEAE（併合解析）（続き）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)					
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)		*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)		Overall Safety Analysis Set (N = 279)	
		Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Delirium	譫妄	1 (1)	0	1 (0)	0	4 (1)	0
Diarrhoea	下痢	3 (2)	0	3 (1)	0	4 (1)	0
Hypertension	高血圧	2 (1)	0	2 (1)	0	4 (1)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (2)	1 (1)	3 (1)	1 (0)	3 (1)	1 (0)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (2)	0	4 (2)	0	4 (1)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (1)	0	2 (1)	0	3 (1)	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (1)	0	3 (1)	0	3 (1)	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (1)	0	1 (0)	0	3 (1)	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1)	0	1 (0)	1 (0)	2 (1)	1 (0)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1)	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (1)
Hypotension	低血圧	3 (2)	0	3 (1)	0	3 (1)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (1)	0	2 (1)	0	3 (1)	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4, Table 14.4.6
Status as of [redacted] 20[redacted]
For some preferred terms, Grade 4 severity is not applicable
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.7.4.2.1.1.3 治験薬と関連のある TEAE

SAF で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-5 に示す。

SAF では、治験薬と関連のある TEAE が 77%に認められた。よくみられた治験薬と関連のある TEAE は、ALT 増加（65 例、23%）、AST 増加（57 例、20%）、浮動性めまい（50 例、18%）、疲労（47 例、17%）、悪心（36 例、13%）及び便秘（34 例、12%）であった。治験薬と関連のある TEAE の大半は、グレード 1（32%）又はグレード 2（30%）であった。また、グレード 3 は 38 例（14%）、グレード 4 は 5 例（2%）に発現したが、グレード 5 は認められなかった。

SAF では、治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE が 43 例（15%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.7）。よくみられた治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4 の TEAE は ALT 増加（9 例、3%）、好中球数減少（8 例、3%）及び貧血（6 例、2%）であった。これら以外で、SAF で 2 例以上に認められた治験薬と関連のあるグレード 3 の TEAE は、リンパ球数減少（3 例、1%）、並びに AST 増加、譫妄、筋肉痛、悪心及び体重増加であった（各 2 例、1%）（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4.1）。

また、SAF で認められた治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE は、ALT 増加（2 例、1%）、並びに AST 増加、好中球数減少、低ナトリウム血症及び肝炎（各 1 例）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4.1）。

表 2.7.4.2-5 SAF で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（併合解析）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)													
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)					*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)					Overall Safety Analysis Set (N = 279)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
At least 1 related TEAE		57 (35)	52 (32)	22 (13)	3 (2)	134 (82)	71 (34)	62 (30)	25 (12)	5 (2)	163 (78)	88 (32)	85 (30)	38 (14)	5 (2)	216 (77)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35 (21)	8 (5)	4 (2)	2 (1)	49 (30)	43 (21)	10 (5)	5 (2)	2 (1)	60 (29)	46 (16)	10 (4)	7 (3)	2 (1)	65 (23)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (20)	8 (5)	2 (1)	1 (1)	43 (26)	40 (19)	9 (4)	2 (1)	1 (0)	52 (25)	43 (15)	11 (4)	2 (1)	1 (0)	57 (20)
Dizziness	浮動性めまい	31 (19)	2 (1)	1 (1)	0	34 (21)	31 (15)	3 (1)	1 (0)	0	35 (17)	42 (15)	7 (3)	1 (0)	0	50 (18)
Fatigue	疲労	23 (14)	6 (4)	0	0	29 (18)	25 (12)	6 (3)	0	0	31 (15)	29 (10)	17 (6)	1 (0)	0	47 (17)
Nausea	悪心	18 (11)	0	1 (1)	0	19 (12)	21 (10)	0	1 (0)	0	22 (11)	33 (12)	1 (0)	2 (1)	0	36 (13)
Constipation	便秘	21 (13)	2 (1)	0	0	23 (14)	22 (11)	4 (2)	0	0	26 (13)	29 (10)	5 (2)	0	0	34 (12)
Anaemia	貧血	6 (4)	6 (4)	2 (1)	0	14 (9)	8 (4)	8 (4)	2 (1)	0	18 (9)	11 (4)	12 (4)	6 (2)	0	29 (10)
Myalgia	筋肉痛	6 (4)	8 (5)	1 (1)	0	15 (9)	11 (5)	8 (4)	1 (0)	0	20 (10)	16 (6)	9 (3)	2 (1)	0	27 (10)
Vomiting	嘔吐	10 (6)	2 (1)	0	0	12 (7)	11 (5)	2 (1)	0	0	13 (6)	20 (7)	4 (1)	0	0	24 (9)
Leukocyte count decreased	白血球数減少	14 (9)	3 (2)	0	0	17 (10)	15 (7)	4 (2)	0	0	19 (9)	17 (6)	5 (2)	0	0	22 (8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (1)	10 (6)	7 (4)	1 (1)	19 (12)	2 (1)	11 (5)	7 (3)	1 (0)	21 (10)	3 (1)	11 (4)	7 (3)	1 (0)	22 (8)
Diarrhoea	下痢	12 (7)	2 (1)	0	0	14 (9)	12 (6)	3 (1)	0	0	15 (7)	18 (6)	3 (1)	0	0	21 (8)
Weight increased	体重増加	12 (7)	2 (1)	1 (1)	0	15 (9)	12 (6)	5 (2)	1 (0)	0	18 (9)	14 (5)	5 (2)	2 (1)	0	21 (8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (5)	1 (1)	0	0	10 (6)	10 (5)	1 (0)	0	0	11 (5)	14 (5)	3 (1)	0	0	17 (6)
Arthralgia	関節痛	1 (1)	3 (2)	1 (1)	0	5 (3)	4 (2)	4 (2)	1 (0)	0	9 (4)	10 (4)	5 (2)	1 (0)	0	16 (6)

表 2.7.4.2-5 SAF で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（併合解析）（続き）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)													
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)					*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)					Overall Safety Analysis Set (N = 279)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	6 (4)	2 (1)	0	0	8 (5)	7 (3)	2 (1)	0	0	9 (4)	13 (5)	2 (1)	0	0	15 (5)
Dysgeusia	味覚異常	8 (5)	0	0	0	8 (5)	9 (4)	1 (0)	0	0	10 (5)	14 (5)	1 (0)	0	0	15 (5)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	5 (3)	3 (2)	1 (1)	0	9 (5)	5 (2)	3 (1)	2 (1)	0	10 (5)	5 (2)	7 (3)	3 (1)	0	15 (5)
Headache	頭痛	6 (4)	3 (2)	1 (1)	0	10 (6)	7 (3)	4 (2)	1 (0)	0	12 (6)	7 (3)	4 (1)	1 (0)	0	12 (4)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	6 (4)	0	0	0	6 (4)	9 (4)	0	0	0	9 (4)	10 (4)	0	1 (0)	0	11 (4)
Paraesthesia	錯感覚	7 (4)	1 (1)	0	0	8 (5)	8 (4)	1 (0)	0	0	9 (4)	10 (4)	1 (0)	0	0	11 (4)
Muscle spasms	筋痙縮	7 (4)	2 (1)	0	0	9 (5)	8 (4)	2 (1)	0	0	10 (5)	8 (3)	2 (1)	0	0	10 (4)
Pruritus	そう痒症	4 (2)	1 (1)	0	0	5 (3)	5 (2)	1 (0)	0	0	6 (3)	8 (3)	2 (1)	0	0	10 (4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3 (2)	1 (1)	0	0	4 (2)	6 (3)	1 (0)	0	0	7 (3)	8 (3)	1 (0)	0	0	9 (3)
Decreased appetite	食欲減退	3 (2)	0	0	0	3 (2)	4 (2)	1 (0)	0	0	5 (2)	6 (2)	2 (1)	1 (0)	0	9 (3)
Hot flush	ほてり	5 (3)	0	0	0	5 (3)	6 (3)	0	0	0	6 (3)	9 (3)	0	0	0	9 (3)
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (4)	0	0	0	7 (4)	8 (4)	0	0	0	8 (4)	9 (3)	0	0	0	9 (3)
Rash	発疹	5 (3)	0	0	0	5 (3)	8 (4)	0	0	0	8 (4)	9 (3)	0	0	0	9 (3)
Asthenia	無力症	4 (2)	0	0	0	4 (2)	5 (2)	1 (0)	0	0	6 (3)	7 (3)	1 (0)	0	0	8 (3)
Dry skin	皮膚乾燥	4 (2)	0	0	0	4 (2)	5 (2)	0	0	0	5 (2)	8 (3)	0	0	0	8 (3)
Gait disturbance	歩行障害	1 (1)	2 (1)	0	0	3 (2)	2 (1)	2 (1)	0	0	4 (2)	5 (2)	3 (1)	0	0	8 (3)
Hyperglycaemia	高血糖	4 (2)	0	0	0	4 (2)	4 (2)	0	1 (0)	0	5 (2)	7 (3)	0	1 (0)	0	8 (3)
Abdominal pain	腹痛	4 (2)	0	1 (1)	0	5 (3)	4 (2)	0	1 (0)	0	5 (2)	6 (2)	0	1 (0)	0	7 (3)

表 2.7.4.2-5 SAF で 2%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（併合解析）（続き）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)													
		Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)					*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)					Overall Safety Analysis Set (N = 279)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Flatulence	鼓腸	7 (4)	0	0	0	7 (4)	7 (3)	0	0	0	7 (3)	7 (3)	0	0	0	7 (3)
Increased appetite	食欲亢進	4 (2)	0	0	0	4 (2)	6 (3)	0	0	0	6 (3)	7 (3)	0	0	0	7 (3)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)	1 (0)	1 (0)	0	0	2 (1)	4 (1)	3 (1)	0	0	7 (3)
Pain in extremity	四肢痛	4 (2)	2 (1)	0	0	6 (4)	4 (2)	2 (1)	0	0	6 (3)	5 (2)	2 (1)	0	0	7 (3)
Weight decreased	体重減少	4 (2)	0	0	0	4 (2)	4 (2)	1 (0)	0	0	5 (2)	6 (2)	1 (0)	0	0	7 (3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3)	1 (1)	0	0	6 (4)	5 (2)	1 (0)	0	0	6 (3)	5 (2)	1 (0)	0	0	6 (2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1)	2 (1)	0	0	4 (2)	2 (1)	2 (1)	0	0	4 (2)	4 (1)	2 (1)	0	0	6 (2)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	2 (1)	1 (1)	0	0	3 (2)	3 (1)	1 (0)	0	0	4 (2)	5 (2)	1 (0)	0	0	6 (2)
Taste disorder	味覚障害	2 (1)	1 (1)	0	0	3 (2)	3 (1)	2 (1)	0	0	5 (2)	4 (1)	2 (1)	0	0	6 (2)
Dyspepsia	消化不良	2 (1)	0	0	0	2 (1)	3 (1)	0	0	0	3 (1)	5 (2)	0	0	0	5 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1)	1 (1)	0	0	3 (2)	3 (1)	1 (0)	0	0	4 (2)	4 (1)	1 (0)	0	0	5 (2)
Hypertension	高血圧	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)	3 (1)	1 (0)	0	0	4 (2)	3 (1)	1 (0)	1 (0)	0	5 (2)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	3 (1)	0	0	0	3 (1)	5 (2)	0	0	0	5 (2)
Memory impairment	記憶障害	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)	1 (0)	1 (0)	0	0	2 (1)	3 (1)	2 (1)	0	0	5 (2)
Pain	疼痛	1 (1)	2 (1)	0	0	3 (2)	1 (0)	2 (1)	0	0	3 (1)	3 (1)	2 (1)	0	0	5 (2)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (1)	3 (2)	0	0	4 (2)	2 (1)	3 (1)	0	0	5 (2)	2 (1)	3 (1)	0	0	5 (2)
Proteinuria	蛋白尿	2 (1)	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0	0	0	2 (1)	5 (2)	0	0	0	5 (2)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.5, Table 14.4.4.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.7.4.2.1.1.4 予定される用法用量での TEAE

ラロトレクチニブの予定される用法用量を、成人では 100mg 1 日 2 回、小児では 100mg/m^2 1 日 2 回（最大 100mg 1 日 2 回）とした。これらの用量でのラロトレクチニブの薬物動態学的な曝露量は、成人と小児で同様である（2.7.6.5.2.3 及び 2.7.6.11.2.3）。第 I 相試験（試験 20288 又は試験 20290）では、ラロトレクチニブの最大耐用量（MTD）は確立しておらず、成人被験者の一部で 100mg 1 日 2 回を超える用量が投与された（表 2.7.4.1-6）。

成人及び小児の被験者の 20%以上に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE を、それぞれ表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示す。*NTRK* 融合遺伝子陽性集団については、それぞれ 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.27.1.2 及び 14.4.27.2.2 を参照。

SAF のうち予定される用法用量を投与された被験者は、成人では 187 例中 160 例、小児では 92 例中 78 例であった。この集団での TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、SAF の全体集団で報告された発現割合と概ね同程度であった。

成人被験者では、SAF の全体集団及び予定される用法用量を投与された被験者のそれぞれ 99%に TEAE が発現し、また、それぞれ 82%及び 83%で治験薬と関連のある TEAE が認められた。

小児被験者では、SAF の全体集団及び予定される用法用量を投与された被験者のそれぞれ 97%に TEAE が発現し、また、それぞれ 68%及び 64%で治験薬と関連のある TEAE が認められた。

表 2.7.4.2-6 成人被験者の 20%以上に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)			
		Recommended Dose		All Larotrectinib Doses	
		TEAEs	Related TEAEs	TEAEs	Related TEAEs
N		160		187	
Any TEAE, n (%)		159 (99)	132 (83)	186 (99)	153 (82)
Fatigue	疲労	59 (37)	32 (20)	73 (39)	39 (21)
Dizziness	浮動性めまい	57 (36)	42 (26)	66 (35)	48 (26)
Constipation	便秘	46 (29)	19 (12)	54 (29)	25 (13)
Nausea	悪心	46 (29)	22 (14)	52 (28)	27 (14)
Anaemia	貧血	45 (28)	13 (8)	55 (29)	18 (10)
Cough	咳嗽	44 (28)	2 (1)	50 (27)	3 (2)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42 (26)	34 (21)	45 (24)	36 (19)
Myalgia	筋肉痛	42 (26)	25 (16)	43 (23)	26 (14)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	38 (24)	32 (20)	42 (22)	33 (18)
Diarrhoea	下痢	38 (24)	12 (8)	42 (22)	15 (8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	35 (22)	14 (9)	40 (21)	17 (9)
Dyspnoea	呼吸困難	33 (21)	5 (3)	41 (22)	5 (3)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.27.1.1, Table 14.4.27.1.3
Status as of [redacted] 20[redacted]
The recommended dose in adult patients is 100 mg BID
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily

表 2.7.4.2-7 小児被験者の 20%以上に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)			
		Recommended Dose		All Larotrectinib Doses	
		TEAEs	Related TEAEs	TEAEs	Related TEAEs
N		78		92	
Any TEAE, n (%)		76 (97)	50 (64)	89 (97)	63 (68)
Pyrexia	発熱	34 (44)	0	40 (43)	0
Vomiting	嘔吐	30 (38)	5 (6)	39 (42)	8 (9)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (33)	22 (28)	34 (37)	29 (32)
Cough	咳嗽	25 (32)	1 (1)	33 (36)	1 (1)
Diarrhoea	下痢	24 (31)	4 (5)	31 (34)	6 (7)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (28)	17 (22)	29 (32)	24 (26)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	22 (28)	17 (22)	27 (29)	18 (20)
Constipation	便秘	17 (22)	7 (9)	22 (24)	9 (10)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	17 (22)	0	21 (23)	0
Fatigue	疲労	15 (19)	6 (8)	19 (21)	8 (9)
Leukocyte count decreased	白血球数減少	13 (17)	12 (15)	18 (20)	15 (16)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.27.2.1, Table 14.4.27.2.3
Status as of [redacted] 20[redacted]
The recommended dose in pediatric patients is 100 mg/m^2 BID (with a maximum of 100 mg BID)
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily

2.7.4.2.1.2 死亡

SAF でラロトレクチニブの最終投与から 30 日以内に死亡した被験者を表 2.7.4.2-8 に示す。

SAF では、48 例の死亡が報告された（5.3.5.3.3 ISS/Listing 16.2.3.3）。

ラロトレクチニブの最終投与から 30 日以内に、死亡に至った有害事象が 16 例（6%）（試験 20288 が 7 例、試験 20289 が 7 例、試験 20290 が 2 例）で認められた（2.7.6.5.2.4.2、2.7.6.10.2.4.2、2.7.6.11.2.4.2）。これらの被験者での開始用量は、100mg 1 日 1 回～200mg 1 日 2 回であった。ラロトレクチニブに関連のある死亡例はなく、いずれも病勢進行又は原発腫瘍の合併症（結腸直腸癌での腸管穿孔、小脳転移による小脳出血、結腸直腸癌と類似の組織型の腫瘤による小腸閉塞、中枢神経系への転移及び甲状腺癌での気管切開後の気管出血）に起因していた。

ラロトレクチニブの最終投与から 30 日より後に死亡した被験者の死因は、主に病勢進行又は不明であった（5.3.5.3.3 ISS/Listing 16.2.3.3）。死亡した被験者の詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2.7.4.2-8 ラロトレクチニブの最終投与から 30 日以内の死亡（併合解析、SAF）

Study	Patient	Age (years)	Primary Malignancy	Larotrectinib Starting Dose	Cause of Death/Fatal AE	Study Day of Death	Days from Last Dose	Relationship to Study Drug
Patients with TEAEs with a fatal outcome								
20288	[redacted]	5[redacted]	Pancreas	100 mg BID	Progressive disease of thyroid	71	25	Not related
20288		6[redacted]	Thymus	100 mg QD	Disease progression / Metastases to central nervous system	71	7	Not related
20288	[redacted]	4[redacted]	Bone sarcoma	100 mg BID	Disease progression	15	11	Not related
20288		6[redacted]	Pancreas	200 mg QD	Pancreatic cancer progression	30	16	Not related
20288	[redacted]	5[redacted]	Cancer of unknown primary	100 mg BID	Neuroendocrine cancer disease	364	25	Not related
20288	[redacted]	4[redacted]	Breast	100 mg BID	Disease progression	6	2	Not related
20288		6[redacted]	Colon	200 mg BID	Disease progression	97	13	Not related
20289	[redacted]	7[redacted]	Colorectal	100 mg BID	Adverse event / Intestinal perforation[a]	84	3	Not related
20289	[redacted][b]	7[redacted]	Hepatocellular carcinoma	100 mg BID	Progressive disease	34	7	Not related
20289	[redacted]	6[redacted]	Colorectal	100 mg BID	Progressive disease / Small intestinal obstruction [c]	84	26	Not related
20289	[redacted]	4[redacted]	Thyroid	100 mg BID	Bleeding from stoma [d]	79	9	Not related
20289		2[redacted]	Sarcoma	100 mg BID	Progressive disease	36	17	Not related
20289		1[redacted]	Sarcoma	100 mg BID	Progressive disease	88	4	Not related
20289		3[redacted]	Biliary	100 mg BID	Progressive disease	56	29	Not related
20290	[redacted]	1[redacted]	Medulloblastoma	125 mg BID	Disease progression	46	2	Not related
20290		1[redacted]	Astrocytoma	100 mg BID	Cerebellar haemorrhage [e]	12	1	Not related

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Listing 16.2.3.2, 16.2.3.3; 5.3.3.2.2 PH-41073/Listing 16.2.3.1, 16.2.1.7; 5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.4.3, 16.2.5.1; 5.3.5.2.5 PH-41072/Listing 16.2.1.7, 16.2.3.1.1
Status as of [redacted] 20[redacted]

[a] Patient noted to have Grade 5 intestinal perforation due to progressive disease.
[b] Patient [redacted] had died, however, no SAE report was submitted by the site within 24 hours of the event as per the protocol. This is captured as a protocol deviation in the CSR for Study 20289 (5.3.5.2.2 PH-41071/Listing 16.2.2).
[c] Histology of the mass in the small intestine was similar to the original histology.
[d] Preferred term reported for this event was tracheal hemorrhage.
[e] Hemorrhage into left cerebellar metastasis
Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

SAF で 3 例以上に認められた重篤な TEAE を表 2.7.4.2-9 に示す。

SAF では、重篤な TEAE が 96 例（34%）に認められた。重篤な TEAE の発現割合は、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団（64 例、31%）及び ePAS4（52 例、32%）でも同程度であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.12）。

SAF でよくみられた重篤な TEAE は、肺炎及び発熱（各 8 例、3%）、並びに下痢、呼吸困難及び腹痛（各 5 例、2%）であった。概して、重篤な TEAE は原疾患の合併症に関連していると考えられた。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は 15 例（5%）に発現した。悪心、AST 増加及び ALT 増加が各 2 例に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.12.1）。

表 2.7.4.2-9 3 例以上に発現した重篤な TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)	
		All	Related
N		279	279
Any treatment-emergent SAE		96 (34)	15 (5)
Pneumonia	肺炎	8 (3)	0
Pyrexia	発熱	8 (3)	0
Diarrhoea	下痢	5 (2)	1 (0)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (2)	0
Abdominal pain	腹痛	5 (2)	1 (0)
Vomiting	嘔吐	4 (1)	1 (0)
Sepsis	敗血症	4 (1)	0
Muscular weakness	筋力低下	4 (1)	1 (0)
Influenza	インフルエンザ	4 (1)	0
Cellulitis	蜂巣炎	3 (1)	0
Dehydration	脱水	3 (1)	0
Fatigue	疲労	3 (1)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (1)	1 (0)
Hypoxia	低酸素症	3 (1)	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.12, 14.4.12.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviation: SAE = serious adverse event

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

SAF で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-10 に示す。

SAF では、投与中止に至った TEAE が 26 例（9%）に認められ、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は 6 例（2%）に発現した。投与中止に至った TEAE の発現割合は、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団〔10 例（5%）〕及び ePAS4〔10 例（6%）〕ではより低かった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.10）。また、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団及び ePAS4 では、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE がそれぞれ 2 例（1%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.11）。

SAF で 2 例以上に認められた投与中止に至った TEAE は少なく、特定の傾向は認められなかった。最もよくみられた投与中止に至った TEAE は、ALT 増加、AST 増加、脱水、及び悪性新生物進行で、各 2 例に認められた。これら以外の投与中止に至った TEAE は、各 1 例に認められた。

治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、ALT 増加（2 例）、並びに AST 増加、アミラーゼ増加、腸管皮膚瘻、リパーゼ増加、筋力低下、悪心及び好中球数減少（各 1 例）であった。アミラーゼ増加とリパーゼ増加は、同一被験者（*NTRK* 融合遺伝子非陽性）で認められた。AST 増加と ALT 増加を認めた被験者及び好中球数減少を認めた被験者は、*NTRK* 融合遺伝子陽性集団で治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE を発現した被験者と同一であった（5.3.5.3.3 ISS/Listing 16.2.3.1）。

表 2.7.4.2-10　投与中止に至った TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)	
		All	Related
N		279	279
Any TEAE leading to drug discontinuation		26 (9)	6 (2)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1)	2 (1)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1)	1 (0)
Dehydration	脱水	2 (1)	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	2 (1)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0)	1 (0)
Enterocutaneous fistula	腸管皮膚瘻	1 (0)	1 (0)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0)	1 (0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0)	1 (0)
Nausea	悪心	1 (0)	1 (0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0)	1 (0)
Abdominal pain	腹痛	1 (0)	0
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (0)	0
Asthenia	無力症	1 (0)	0
Bile duct adenocarcinoma	胆管腺癌	1 (0)	0
Brain oedema	脳浮腫	1 (0)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0)	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0)	0
Fatigue	疲労	1 (0)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (0)	0
Intestinal perforation	腸管穿孔	1 (0)	0
Jaundice	黄疸	1 (0)	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1 (0)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0)	0
Pleural effusion	胸水	1 (0)	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0)	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (0)	0
Syncope	失神	1 (0)	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (0)	0
Vomiting	嘔吐	1 (0)	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Tables 14.4.10, 14.4.11
Status as of [redacted] 20[redacted]
Patients could have experienced more than 1 TEAE that led to permanent treatment discontinuation.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.7.4.2.1.4.2　投与中断又は用量調節に至った有害事象

SAF で 2%以上に認められた治験薬の投与中断又は用量調節に至った TEAE を表 2.7.4.2-11 に示す。

SAF では、236 例（85％）が投与中断又は用量調節（減量又は増量）を受けた（表 2.7.4.1-8）。

投与中断又は用量調節に至った TEAE は、115 例（41％）に認められた。よくみられた投与中断又は用量調節に至った TEAE は、ALT 増加（14 例、5％）、AST 増加（13 例、5％）及び好中球数減少（12 例、4％）であった。SAF の 2 例以上で認められた治験薬と関連のある投与中断又は用量調節に至った TEAE は、ALT 増加（13 例、5％）、AST 増加（10 例、4％）、好中球数減少（8 例、3％）、浮動性めまい（5 例、2％）、疲労（3 例、1％）、並びに貧血、譫妄、白血球数減少、記憶障害、筋肉痛、悪心及び錯感覚（各 2 例、1％）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.9）。

表 2.7.4.2-11　2%以上に認められた投与中断又は用量調節に至った有害事象（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)	
		All	Related
N		279	279
Any TEAE leading to study drug interruption/modification		115 (41)	56 (20)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5)	13 (5)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (5)	10 (4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (4)	8 (3)
Anaemia	貧血	6 (2)	2 (1)
Dizziness	浮動性めまい	6 (2)	5 (2)
Fatigue	疲労	5 (2)	3 (1)
Pneumonia	肺炎	5 (2)	0
Pyrexia	発熱	5 (2)	1 (0)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.8, 14.4.9
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase increased; AST = aspartate aminotransferase increased

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

ラロトレクチニブの臨床使用経験、TRK 関連の神経生物学の文献や非臨床毒性試験に基づき、事前に特定した特に注目すべき有害事象〔肝機能への影響（ALT 増加又は AST 増加）、神経学的事象（小児患者における神経発達障害を含む）及び好中球減少症〕を解析した。

2.7.4.2.1.5.1 肝機能への影響

非臨床試験より、ALT 増加又は AST 増加がオフターゲット作用として予測された。臨床検査値を基に、ALT 増加又は AST 増加を CTCAE Ver 4.03 により下記のように分類した。基準値上限（ULN）は治験実施施設の基準値に準じた。

- グレード 1：ULN 超、ULN の 3 倍以下
- グレード 2：ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍以下
- グレード 3：ULN の 5 倍超、ULN の 20 倍以下
- グレード 4：ULN の 20 倍超

臨床検査値に基づく治験薬投与下での ALT 値又は AST 値の変化に関するシフト解析は 2.7.4.3.2 を参照。

ALT 増加及び AST 増加の TEAE

SAF で TEAE として報告された ALT 増加又は AST 増加を表 2.7.4.2-12 に示す。

TEAE として、ALT 増加が SAF の 28%、AST 増加が 25%に認められた。それらの大部分はグレード 1 であった。グレード 3 の ALT 増加及び AST 増加の TEAE の発現割合は低かった（それぞれ 3%及び 2%）。グレード 4 の ALT 増加の TEAE は 2 例、AST 増加の TEAE は 1 例に認められた。

グレード 4 の TEAE のうち、ALT 増加及び AST 増加の 2 事象が 1 例（試験 20289 の被験者番号 [redacted]）で報告され、いずれも重篤な TEAE とはされなかったが、ラロトレクチニブと関連ありと判断された。

もう 1 例（試験 20289 の被験者番号 [redacted]）で認められたグレード 4 の ALT 増加は、ラロトレクチニブと関連ありと判断された重篤な TEAE であった。当該被験者の詳細は試験 20289 の治験総括報告書を参照のこと。

なお、他の 1 例（試験 20289 の被験者番号 [redacted]）で、臨床検査値に基づくグレード 4 の ALT 増加及び AST 増加が認められたが、有害事象としては報告されなかった。

表 2.7.4.2-12 ALT 増加又は AST 増加の TEAE（併合解析、SAF）

Overall Safety Analysis Set (N = 279)						
MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Maximum Severity Patient incidence, n (%)				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57 (20)	13 (5)	7 (3)	2(1)	79 (28)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51 (18)	13 (5)	6 (2)	1 (0)	71 (25)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4
Status as of [redacted] 20[redacted]
Note: One additional patient (Patient [redacted] in Study 20289) experienced ALT and AST increased to Grade 4 (38 x ULN), however, this event was not reported as AE, therefore it is not included in this table.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

ALT 増加及び AST 増加の TEAE の発現割合は、成人（18 歳以上）に比べて小児（18 歳未満）で高かった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.1）。成人及び小児で、ALT 増加はそれぞれ 24%及び 37%、AST 増加はそれぞれ 22%及び 32%に認められた。ALT 増加は、28 日～23 ヵ月齢で 45%、2～11 歳で 34%、12～18 歳未満で 29%に認められ、AST 増加は、28 日～23 ヵ月齢で 36%、2～11 歳で 29%、12～18 歳未満で 29%に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.2.1）。

ALT 増加及び AST 増加について、ラロトレクチニブの初回投与から TEAE 発現までの期間及び累積発現割合を、それぞれ表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示す。

いずれの TEAE も、概して投与開始後 3 ヵ月以内に認められた。

表 2.7.4.2-13 ラロトレクチニブの初回投与から TEAE 発現までの期間及び累積発現割合：ALT 増加（併合解析、SAF）

Dictionary-Derived Term	基本語	Time periods from 1st dose (month)	Number at Risk	Number of Event	Event Rate (%)	Cumulative Event Rate n/N (%)
ALT increase	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 - 3	279	55	(19.7)	55 /279 (19.7)
		>3 - 6	147	14	(9.5)	69 /279 (24.7)
		>6 - 12	96	8	(8.3)	77 /279 (27.6)
		>12 - 24	47	2	(4.3)	79 /279 (28.3)
		>24	18	0	0	79 /279 (28.3)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.28.1
Subject are considered at risk up to 7 days after last Larotrectinib dose, if no event was observed before or are removed from risk.
The cumulative event rate is calculated as the number of subjects with (cumulative) events up to the specified period, divided by the number of subjects at risk.
MedDRA version (22.0)
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase

表 2.7.4.2-14 ラロトレクチニブの初回投与から TEAE 発現までの期間及び累積発現割合：AST 増加（併合解析、SAF）

Dictionary-Derived Term	基本語	Time periods from 1st dose (month)	Number at Risk	Number of Event	Event Rate (%)	Cumulative Event Rate n/N, (%)
AST increase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 - 3	279	55	(19.7)	55 /279 (19.7)
		>3 - 6	149	6	(4.0)	61 /279 (21.9)
		>6 - 12	105	8	(7.6)	69 /279 (24.7)
		>12 - 24	53	2	(3.8)	71 /279 (25.4)
		>24	19	0	0	71 /279 (25.4)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.28.1
Subject are considered at risk up to 7 days after last Larotrectinib dose, if no event was observed before or are removed from risk.
The cumulative event rate is calculated as the number of subjects with (cumulative) events up to the specified period, divided by the number of subjects at risk.
MedDRA version (22.0)
Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase

Hy's Law の薬物性肝障害の基準

ALT 増加及び AST 増加が認められた被験者が Hy's Law の基準に合致するかを検討した。Hy's Law の基準は、薬物性肝障害の指標のひとつである[5]。薬物により黄疸を伴う肝細胞障害（胆汁うっ滞性障害ではない）が引き起こされた場合、当該薬物を投与された患者は致死的な薬物性肝障害のリスクが高いとされる。薬物性肝障害は、Hy's Law の臨床検査値の条件（ALT 値又は AST 値が ULN の 3 倍超及びビリルビン値が ULN の 2 倍以上）、並びにその他の臨床検査値及び臨床情報に基づき評価される。

Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者の一覧を、5.3.5.3.3 ISS/Listing 16.2.3.4 に示す。Hy's Law の基準の詳細は、併合解析の SAP（5.3.5.3.1 IA_SAP）を参照のこと。

データカットオフ時点で、ラロトレクチニブの投与を受けた 279 例のうち、4 例（1.4%）が Hy's Law の臨床検査値の条件を満たしたが、それぞれ以下の理由により、Hy's Law の基準には合致しないと判断された。

- 試験 20289 の被験者番号 [redacted]：中等度の薬物性肝障害の可能性のある当該被験者は、交絡因子として敗血症及び肝臓の低潅流を有するため、これらが肝障害の原因である可能性がある。この事実に基づき、当該被験者は Hy's Law の基準に合致しないと考えられた。

- 試験 20288 の被験者番号 [redacted]：当該被験者では、ULN の 5.9 倍の AST 増加、ULN の 2.0 倍のビリルビン増加及びグレード 3 のアルカリホスファターゼ（ALP）増加を認めた。これらの臨床検査値異常は、有害事象として報告されたが治験薬と臨床的に関連は認められず、病勢進行と関連があると治験責任（担当）医師により判断された。更に、これらの事象は、ラロトレクチニブ投与終了（病勢進行のため）の 27 日後の安全性追跡調査来院時に報告された。以上のように、原疾患による臨床検査値異常であったことから、当該被験者は Hy's Law の基準に合致しないと考えられた。

- 試験 20289 の被験者番号 [redacted]：転移性肝細胞癌の当該被験者は、肝硬変も有していた。スクリーニング時に、当該被験者ではグレード 2 の AST 増加及びグレード 2 の血中ビリルビン増加を認め、Hy's Law の臨床検査値の条件を満たしていたが、治験実施計画書の選択基準で規定した値の範囲内であった。ラロトレクチニブ投与中もこれらの値は上昇したままで

あった。これらの臨床検査値異常は治験薬投与下で認められたものではなく、原疾患によるものであったことから、当該被験者は Hy's Law の基準に合致しないと考えられた。

- 試験 20289 の被験者番号 [redacted]：転移性胆道癌（腺癌）の当該被験者では、ベースラインでグレード 1 の AST 増加とグレード 2 の血中ビリルビン増加が認められた。ラロトレクチニブ投与中、グレード 2 の AST 増加及びグレード 3 の血中ビリルビン増加が認められたが、いずれも病勢進行（肝転移）によるものであったことから、当該被験者は Hy's Law の基準に合致しないと考えられた。

臨床検査値に基づく ALT 増加及び AST 増加

治験薬投与下でのトランスアミナーゼ増加のリスクを更に評価するために、SAF の全例について、臨床検査値に基づく分析を行った。

臨床検査値に基づくグレード別の ALT 増加及び AST 増加を、それぞれ表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示す。

ALT 増加及び AST 増加の TEAE〔治験責任（分担）医師による報告〕と同様に、トランスアミナーゼの増加は、大部分でグレード 1 であった。SAF でグレード 1 以上の ALT 増加がみられた 150 例のうち、グレード 1 は 119 例であった。同様に、グレード 1 以上の AST 増加がみられた 149 例のうち、グレード 1 は 113 例であった。更に、グレード 1 の ALT 増加又は AST 増加の多くは、ULN の 1～2 倍の範囲であった。グレード 2 の ALT 増加及び AST 増加を認めた被験者は少なく、それぞれ 150 例中 19 例及び 149 例中 24 例であった。グレード 3 の ALT 増加及び AST 増加を認めた被験者も少なく、それぞれ 150 例中 9 例及び 149 例中 10 例であった。

ALT 値及び AST 値の継時的な推移を、それぞれ図 2.7.4.2-1 及び図 2.7.4.2-2 に示す。

ALT 増加及び AST 増加はいずれも、概して最初の 3 サイクルで認められた。

概して、試験期間中の経時的なグレードの悪化はみられず、グレード 3 の ALT 増加又は AST 増加の多くはサイクル 1～2 で認められ、サイクル 3～4 までにグレード 1 に回復した。更に、最終測定時には、ほぼすべてのグレード 2 及び 3 の ALT 値及び AST 値が回復した。

表 2.7.4.2-15 臨床検査値に基づく ALT 増加（併合解析）

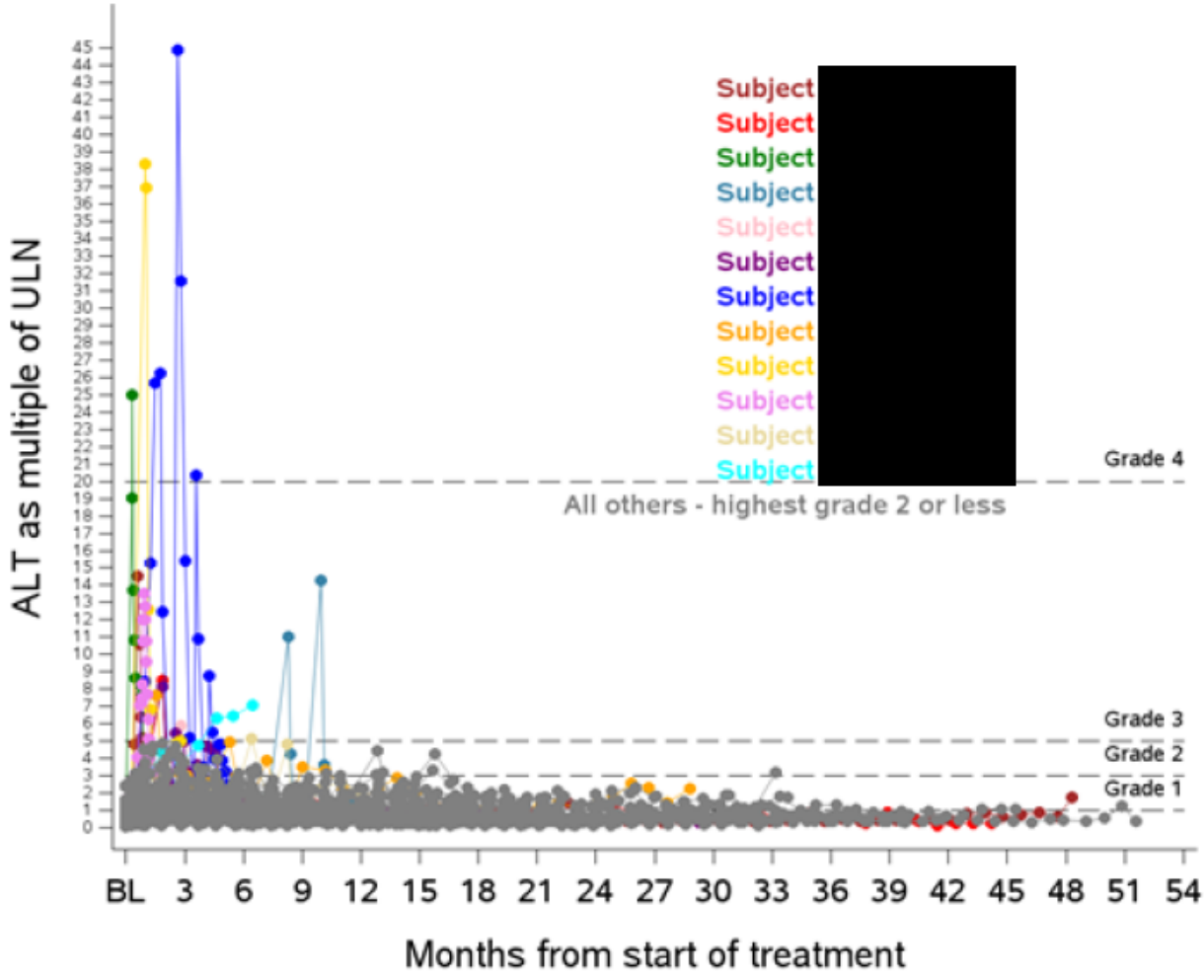
	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)	Overall Safety Analysis Set (N = 279)
Treatment-emergent ALT Grade 1 or higher, n (%)	98 (60)	130 (63)	150 (54)
Highest Grade (ALT), n (%)			
Grade 1	78 (48)	103 (50)	119 (43)
Grade 2	12 (7)	16 (8)	19 (7)
Grade 3	6 (4)	8 (4)	9 (3)
Grade 4	2 (1)	3 (1)	3 (1)
First Treatment Cycle of ALT Increase, n (%) [a]			
1 to 3	60 (61)	83 (64)	100 (67)
4 to 6	21 (21)	28 (22)	31 (21)
7 to 9	8 (8)	9 (7)	9 (6)
10 to 12	4 (4)	4 (3)	4 (3)
>12	5 (5)	6 (5)	6 (4)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.14.3
Status as of [redacted] 20[redacted]
Based on laboratory reports. Grade based on CTCAE (version 4.03).
[a] Percentages are calculated based on the number of patients with treatment-emergent event of ALT increased as the denominator.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

表 2.7.4.2-16 臨床検査値に基づく AST 増加（併合解析）

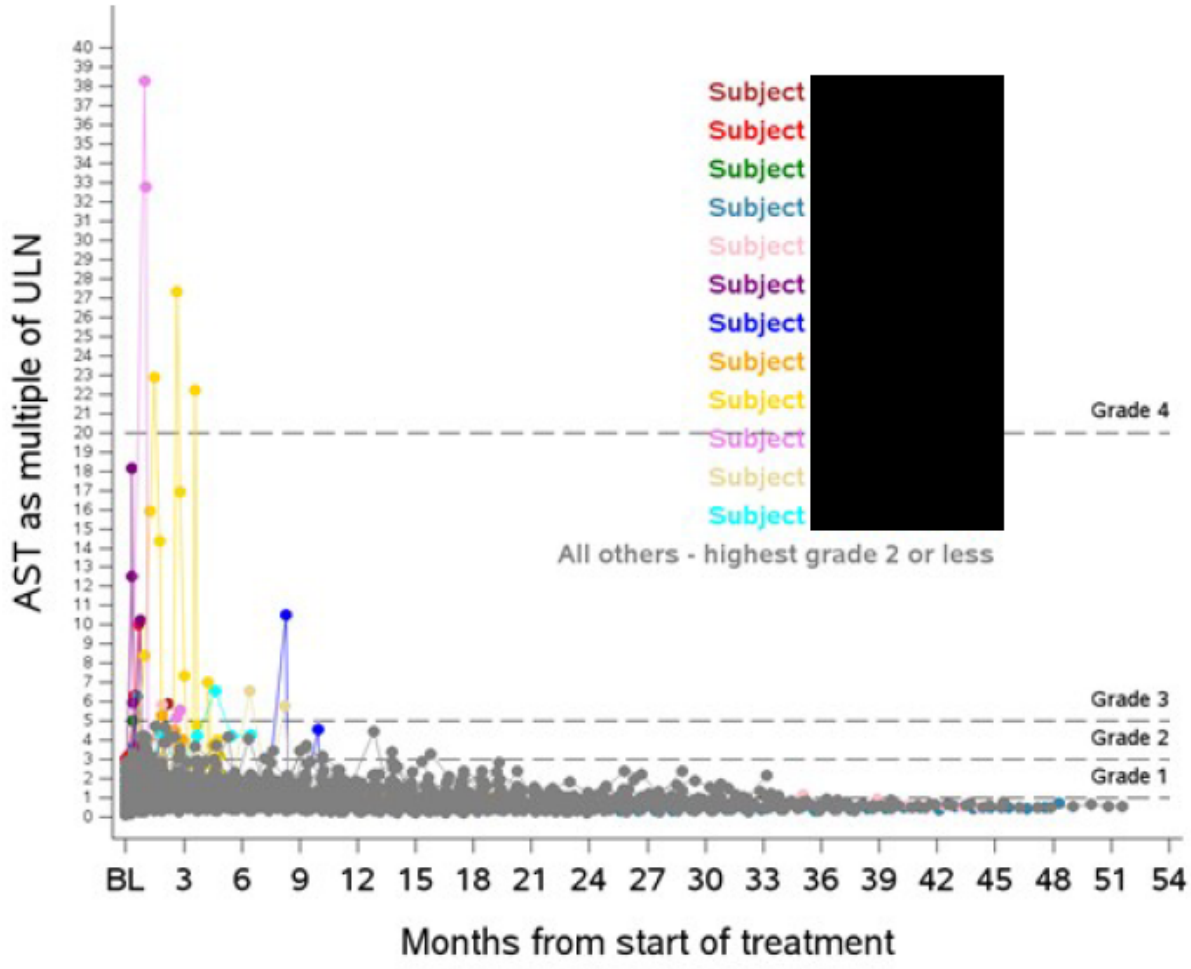
	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)	Overall Safety Analysis Set (N = 279)
Treatment-emergent AST Grade 1 or higher, n (%)	93 (57)	121 (58)	149 (53)
Highest Grade (AST), n (%)			
Grade 1	70 (43)	92 (44)	113 (41)
Grade 2	17 (10)	20 (10)	24 (9)
Grade 3	5 (3)	7 (3)	10 (4)
Grade 4	1 (1)	2 (1)	2 (1)
First Treatment Cycle of AST Increase, n (%) [a]			
1 to 3	62 (67)	85 (70)	109 (73)
4 to 6	19 (20)	22 (18)	26 (17)
7 to 9	4 (4)	4 (3)	4 (3)
10 to 12	3 (3)	5 (4)	5 (3)
>12	5 (5)	5 (4)	5 (3)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.14.4
Status as of [redacted] 20[redacted]
Based on laboratory reports. Grade based on CTCAE (version 4.03).
[a] Percentages are calculated based on the number of patients with treatment-emergent event of AST increased as the denominator.
Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events



Source: 5.3.5.3.3 ISS/Figure 14.2.1
Figure presents longitudinally the ALT values for patients with treatment-emergent elevations in ALT or AST based on laboratory and/or adverse event reports with severity Grade of 1 or higher and includes patients who started treatment with Grade 1 values that subsequently increased to Grade 2 following the initiation of treatment. Patients with Grade 3 or 4 ALT elevations are depicted in colors (study number followed by patient identification). All other ALT elevations are depicted in grey.
Grades are based on CTCAE (version 4.03): Grade 1: >ULN – 3xULN. Grade 2: >3 – 5xULN. Grade 3: >5 – 20xULN. Grade 4: >ULN 20xULN. ULN is based on the local laboratory facility.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; BL = baseline; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN = upper limit of normal

図 2.7.4.2-1 ALT 値の経時的推移（併合解析、SAF、ALT 値がグレード 1 以上の被験者）



Source: 5.3.5.3.3 ISS/Figure 14.2.2
Figure presents longitudinally the AST values for patients with treatment-emergent elevations in ALT or AST based on laboratory and/or adverse event reports with severity grade of 1 or higher and includes patients who started treatment with Grade 1 values that subsequently increased to Grade 2 following the initiation of treatment. Patients with Grade 3 or 4 AST elevations are depicted in colors (study number followed by patient identification). All other AST elevations are depicted in grey.
Grades are based on CTCAE (version 4.03): Grade 1: >ULN – 3xULN. Grade 2: >3 – 5xULN. Grade 3: >5 – 20xULN. Grade 4: >ULN 20xULN. ULN is based on the local laboratory facility.
Abbreviations: AST = aspartate aminotransferase; BL = baseline; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN = upper limit of normal

図 2.7.4.2-2 AST 値の経時的推移（併合解析、SAF、AST 値がグレード 1 以上の被験者）

2.7.4.2.1.5.2 神経学的事象

ラロトレクチニブの作用機序（神経栄養因子のシグナル伝達に作用）より、ラロトレクチニブがヒトの中枢神経系に対してオンターゲット作用（神経学的反応）をもたらす可能性がある。

TRK 阻害作用による神経毒性が起こしうる臨床症状を検討するため、MedDRA の SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる基本語に該当する TEAE の発現割合を算出した。また、神経学的事象に MedDRA の基本語の歩行障害を含めた。歩行障害のプライマリーSOC は「一般・全身障

害および投与部位の状態」、セカンダリーSOC は「神経系障害」である。なお、小児患者における神経発達障害は 2.7.4.5.1.1 を参照のこと。

SAF で 3%以上に認められた神経学的事象を表 2.7.4.2-17 に示す。

SAF では、神経学的 TEAE が 176 例（63%）に発現した（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.14.1）。よくみられた神経学的 TEAE は、浮動性めまい（73 例、26%）、頭痛（42 例、15%）、不眠症（20 例、7%）、錯感覚（18 例、6%）、並びに味覚異常及び歩行障害（各 16 例、6%）であった。よくみられた 6 つの神経学的 TEAE（浮動性めまい、頭痛、不眠症、錯感覚、味覚異常及び歩行障害）の発現割合は、成人（18 歳以上）及び小児（18 歳未満）で同程度であった頭痛（いずれも 15%）を除き、成人よりも小児で低かった。これらの事象の成人及び小児での発現割合はそれぞれ、浮動性めまいが 35%及び 8%、不眠症が 9%及び 4%、錯感覚は 9%及び 2%、味覚異常は 7%及び 2%、歩行障害は 6%及び 4%であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.1）。

SAF では、グレード 3 又は 4 の神経学的 TEAE（歩行障害を除く）が 26 例（9%）に認められた（5.3.5.3.5 ISS/Table 14.4.14.2）。また、グレード 3 又は 4 の歩行障害が 3 例（1%）に認められた（表 2.7.4.2-4）。グレード 4 の神経学的 TEAE は、脳浮腫、脳血管発作、痙攣発作及び脳症がそれぞれ各 1 例で認められたが（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4）、いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4.1）。治験薬の投与中断又は用量調節（増量又は減量）に至った神経学的 TEAE として、浮動性めまいが 6 例、譫妄が 3 例、記憶障害、精神状態変化、錯感覚及び歩行障害が各 2 例、並びに平衡障害、脳梗塞、脳血管発作、認知障害、注意力障害、ジスキネジア、幻覚、頭痛、感覚鈍麻、人格変化、痙攣発作、傾眠及び振戦が各 1 例で認められた（5.3.5.3.5 ISS/Table 14.4.8）。治験薬の投与中止に至った神経学的 TEAE として、歩行障害、脳浮腫、脊髄圧迫及び失神が各 1 例で認められた（5.3.5.3.5 ISS/Listing 16.2.3.1）。

表 2.7.4.2-17 3%以上に認められた特に注目すべき TEAE：神経学的事象（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term [a]	MedDRA V 22.0 基本語	Overall Safety Population (N = 279) Patient Incidence, n (%), by Maximum Grade				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Dizziness	浮動性めまい	61 (22)	9 (3)	3 (1)	0	73 (26)
Headache	頭痛	30 (11)	11 (4)	1 (0)	0	42 (15)
Insomnia	不眠症	13 (5)	7 (3)	0	0	20 (7)
Paraesthesia	錯感覚	14 (5)	2 (1)	2 (1)	0	18 (6)
Dysgeusia	味覚異常	15 (5)	1 (0)	0	0	16 (6)
Gait disturbance [b]	歩行障害	9 (3)	4 (1)	3 (1)	0	16 (6)
Anxiety	不安	7 (3)	6 (2)	1 (0)	0	14 (5)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	8 (3)	4 (1)	1 (0)	0	13 (5)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	8 (3)	4 (1)	0	0	12 (4)
Depression	うつ病	8 (3)	2 (1)	0	0	10 (4)
Memory impairment	記憶障害	7 (3)	3 (1)	0	0	10 (4)
Taste disorder	味覚障害	7 (3)	2 (1)	0	0	9 (3)
Agitation	激越	5 (2)	3 (1)	0	0	8 (3)
Ataxia	運動失調	4 (1)	3 (1)	1 (0)	0	8 (3)
Confusional state	錯乱状態	6 (2)	2 (1)	0	0	8 (3)
Disturbance in attention	注意力障害	6 (2)	2 (1)	0	0	8 (3)
Irritability	易刺激性	6 (2)	2 (1)	0	0	8 (3)
Lethargy	嗜眠	4 (1)	3 (1)	0	0	7 (3)
Somnolence	傾眠	4 (1)	3 (1)	0	0	7 (3)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.14.1, Table 14.4.4

[a] Table includes preferred terms from the Nervous System Disorders and Psychiatric Disorders SOCs that represent neurologic events of special interest.

[b] The preferred term of 'Gait disturbance' is included as a neurologic event in the safety analyses being coded under the primary SOC General Disorders and Administration Site Conditions and the secondary SOC Nervous System Disorders.

SAF では、よくみられた治験薬と関連のある神経学的 TEAE は、浮動性めまい（50 例、18%）、味覚異常（15 例、5%）、頭痛（12 例、4%）及び錯感覚（11 例、4%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.5）。これらの事象は、概してグレード 1 であった。

よくみられた神経学的事象について、ラロトレクチニブの初回投与から TEAE 発現までの期間及び累積発現割合を表 2.7.4.2-18 に示す。

いずれの神経学的 TEAE も、概して投与開始後 3 ヵ月以内に認められた。

表 2.7.4.2-18 ラロトレクチニブの初回投与から TEAE 発現までの期間及び累積発現割合：神経学的事象（併合解析、SAF）

Dictionary-Derived Term	基本語	Time periods from 1st dose (month)	Number at Risk	Number of Event	Event Rate (%)	Cumulative Event Rate n/N (%)
Dizziness [a]	浮動性めまい	0 - 3	279	57	(20.4)	57 /279 (20.4)
		>3 - 6	154	4	(2.6)	61 /279 (21.9)
		>6 - 12	114	5	(4.4)	66 /279 (23.7)
		>12 - 24	61	7	(11.5)	73 /279 (26.2)
		>24	24	0	0	73 /279 (26.2)
Headache [a]	頭痛	0 - 3	279	27	(9.7)	27 /279 (9.7)
		>3 - 6	172	6	(3.5)	33 /279 (11.8)
		>6 - 12	125	5	(4.0)	38 /279 (13.6)
		>12 - 24	66	3	(4.5)	41 /279 (14.7)
		>24	28	1	(3.6)	42 /279 (15.1)
Insomnia	不眠症	0 - 3	279	8	(2.9)	8 /279 (2.9)
		>3 - 6	192	3	(1.6)	11 /279 (3.9)
		>6 - 12	144	6	(4.2)	17 /279 (6.1)
		>12 - 24	81	1	(1.2)	18 /279 (6.5)
		>24	34	2	(5.9)	20 /279 (7.2)
Paraesthesia [a]	錯感覚	0 - 3	279	15	(5.4)	15 /279 (5.4)
		>3 - 6	182	0	0	15 /279 (5.4)
		>6 - 12	140	0	0	15 /279 (5.4)
		>12 - 24	82	2	(2.4)	17 /279 (6.1)
		>24	35	1	(2.9)	18 /279 (6.5)
Dysgeusia [a]	味覚異常	0 - 3	279	13	(4.7)	13 /279 (4.7)
		>3 - 6	185	1	(0.5)	14 /279 (5.0)
		>6 - 12	143	0	0	14 /279 (5.0)
		>12 - 24	84	2	(2.4)	16 /279 (5.7)
		>24	37	0	0	16 /279 (5.7)
Gait disturbance	歩行障害	0 - 3	279	9	(3.2)	9 /279 (3.2)
		>3 - 6	191	3	(1.6)	12 /279 (4.3)
		>6 - 12	143	2	(1.4)	14 /279 (5.0)
		>12 - 24	86	1	(1.2)	15 /279 (5.4)
		>24	36	1	(2.8)	16 /279 (5.7)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.28.1
[a] Most frequently considered by the investigator to be related to treatment.
Subject are considered at risk up to 7 days after last Larotrectinib dose, if no event was observed before or are removed from risk.
The cumulative event rate is calculated as the number of subjects with (cumulative) events up to the specified period, divided by the number of subjects at risk.
MedDRA version (22.0)

2.7.4.2.1.5.3 好中球減少症

好中球減少症は、非臨床試験ではみられなかったが、臨床試験では主に複合的な病歴のある小児被験者で認められ、ベースラインでも認められた。

好中球数減少は、臨床検査値を基に、CTCAE Ver 4.03 により下記のように分類した。

- グレード 1：基準値下限（LLN）未満～1500/mm^3
- グレード 2：1500 未満～1000/mm^3

- グレード3：1000未満～500/mm^3
- グレード4：500/mm^{3}未満

臨床検査値に基づく治験薬投与下での好中球数の変化に関するシフト解析は2.7.4.3.1を参照。

好中球数減少及び発熱性好中球減少症のTEAE

SAFでは、好中球数減少のTEAEが37例（13%）に発現し（表 2.7.4.2-3）、成人（18歳以上）では10例（5%）、小児（18歳未満）では27例（29%）に認められた（表 2.7.4.5-1）。また、治験薬と関連のある好中球数減少のTEAEが22例（8%）にみられた（表 2.7.4.2-5）。更に、重篤なTEAEとして、発熱性好中球減少症が2例に認められたが（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.12）、いずれも治験薬と関連なしと判断された（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.12.1）。好中球数減少を認めた37例のうち27例、発熱性好中球減少症を認めた2例のうち1例が小児であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.1）。好中球減少症の最悪グレードは、グレード1が6例、グレード2が12例、グレード3が17例、グレード4が2例であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4）。また、発熱性好中球減少症の最悪グレードは、グレード3が1例、グレード4が1例であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.4）。好中球減少症によりラロトレクチニブの投与中断又は用量調節に至った被験者は12例（いずれも好中球数減少）（表 2.7.4.2-11）、投与中止に至った被験者は1例（表 2.7.4.2-10）と少なかった。

好中球数減少のTEAEについて、ラロトレクチニブの初回投与からTEAE発現までの期間及び累積発現割合を表 2.7.4.2-19に示す。

好中球数減少のTEAEは、概して投与開始後3ヵ月以内に認められた。

表 2.7.4.2-19 ラロトレクチニブの初回投与からTEAE発現までの期間及び累積発現割合：好中球数減少（併合解析、SAF）

Dictionary-Derived Term	基本語	Time periods from 1st dose (month)	Number at Risk	Number of Event	Event Rate (%)	Cumulative Event Rate n/N (%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0 - 3	279	24	(8.6)	24 /279 (8.6)
		>3 - 6	175	6	(3.4)	30 /279 (10.8)
		>6 - 12	130	2	(1.5)	32 /279 (11.5)
		>12 - 24	75	4	(5.3)	36 /279 (12.9)
		>24	30	1	(3.3)	37 /279 (13.3)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.28.1
Subject are considered at risk up to 7 days after last Larotrectinib dose, if no event was observed before or are removed from risk.
The cumulative event rate is calculated as the number of subjects with (cumulative) events up to the specified period, divided by the number of subjects at risk.
MedDRA version (22.0)

臨床検査値に基づく好中球数減少

好中球数の変化について更に検討するため、SAFの全例について、臨床検査値に基づく分析を行った。

SAFでの臨床検査値に基づくグレード別の好中球数減少を表 2.7.4.2-20に示す。

好中球数減少の TEAE〔治験責任（分担）医師による報告〕と同様に、好中球数減少は大部分がグレード 1 又は 2 であり、83 例中 56 例（67%）で最初の 3 サイクル以内に認められた。

表 2.7.4.2-20 臨床検査値に基づく好中球数減少（併合解析）

	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)	*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)	Overall Safety Analysis Set (N = 279)
Treatment-emergent Neutropenia, n (%)	59 (36)	75 (36)	83 (30)
Highest Grade (Neutropenia), n (%) [a]			
Grade 1	13 (8)	20 (10)	24 (9)
Grade 2	26 (16)	33 (16)	34 (12)
Grade 3	16 (10)	18 (9)	19 (7)
Grade 4	4 (2)	4 (2)	6 (2)
First Treatment Cycle of Neutropenia, n (%) [a]			
1 to 3	38 (64)	49 (65)	56 (67)
4 to 6	7 (12)	12 (16)	13 (16)
7 to 9	5 (8)	5 (7)	5 (6)
>12	9 (15)	9 (12)	9 (11)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.14.5
Status as of [redacted] 20[redacted]
Based on laboratory reports. Grade based on CTCAE (version 4.03).
[a] Percentages are calculated based on the number of patients with treatment-emergent event as the denominator.
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

2.7.4.2.1.6 日本人被験者

2.7.4.2.1.6.1 試験 20289 及び試験 20290

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で試験 20289 及び試験 20290 に組入れられていた日本人被験者 6 例の安全性データを示す。なお、SAF（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）には、日本人被験者は 3 例（試験 20289 のみ）が含まれている。

日本人被験者の TEAE の一覧を表 2.7.4.7-1 に示す。なお、各被験者の被験者背景及び治験薬投与状況は 2.7.3.3.6 を参照のこと。

試験 20289

NTRK 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する日本人被験者 4 例が組入れられた。そのうち、日本国内でのみ設定された第 I 相パートで 3 例が組入れられ、ラロトレクチニブ 100mg 1 日 2 回を投与された。いずれの被験者でも用量制限毒性（DLT）は認められず、安全性評価委員会により忍容性が確認されたことから、第Ⅱ相パートでの日本人の推奨用量を試験 20288 で決定した推奨用量と同じ 100mg 1 日 2 回とした（2.7.6.10.2.5）。また、残りの 1 例は第Ⅱ相パートで組入れられ、ラロトレクチニブの投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、4 例中 2 例が投与を継続しており、2 例が病勢進行により投与を中止した。

日本人被験者 4 例のうち、TEAE が 4 例、治験薬と関連のある TEAE が 4 例に発現した。グレード 3 の TEAE が 2 例に認められた。当該事象は低カリウム血症及び体重増加であり、それぞれ 1 例に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。グレード 4 の TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 2 例で認められ、その内訳は、水頭症が 1 例、腎盂腎炎、肺炎、慢性腎盂腎炎及び腎機能障害が 1 例であったが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

試験 20290

日本人被験者 2 例が組入れられ、ラロトレクチニブを投与された。いずれの被験者も *NTRK* 融合遺伝子陽性の腫瘍を有していた。20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、2 例中 2 例が投与を継続していた。

日本人被験者 2 例のうち、TEAE が 1 例、治験薬と関連のある TEAE が 1 例に発現した。グレード 3 の TEAE、グレード 4 の TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。また、重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.2　試験 20381

試験 20381 では、日本人の健康成人男性被験者を対象に、日本人でのラロトレクチニブの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。詳細は 2.7.6.4 を参照。

49 例が組入れられ、そのうち 18 例（各用量ステップ 6 例）がラロトレクチニブ 100、200 又は 400mg の投与を受けた。

TEAE は、18 例中 2 例（11.1%）（100mg 投与の 1 例及び 200mg 投与の 1 例）に認められた。発現した TEAE（基本語）は、上咽頭炎（2 例）、並びに ALT 増加及び AST 増加（各 1 例、いずれも 200mg 投与）であった。いずれの TEAE もグレード 2 以下であり、治験薬と関連なしと判断された（5.3.3.1.2 PH-40810/Listing 16.2.7/1）。また、いずれも重篤な TEAE ではなかった。

なお、臨床検査値にラロトレクチニブの影響を示唆する全般的な変化又は傾向はなく、理学的検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図にも有害事象として報告された異常はなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

試験 20288、試験 20289 及び試験 20290 の死亡、重篤な TEAE 及びその他の重要な有害事象の叙述を各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

以下の血液学的検査及び血液生化学検査パラメータを評価した。

- 血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数（好中球、並びにリンパ球、単球、好酸球及び好塩基球）、血小板数
- 血清生化学検査：ALP、アルブミン、ALT、AST、血中尿素窒素（BUN）、総コレステロール、クレアチニン、グルコース、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、総タンパク質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、リン酸塩

臨床検査値は、シフト解析の結果を示す。データカットオフ時点で多くの被験者がラロトレクチニブの投与を継続中であったため、「最終測定値」は必ずしも投与終了時の値とは限らない。

2.7.4.3.1 血液学的検査

SAF での、血液学的検査パラメータのシフト解析の結果を示す。

血小板数

血小板数減少のシフト解析では、血小板数にラロトレクチニブの投与による影響は認められなかった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.19.5）。SAF では、ベースラインでグレード 0 であった被験者は 264 例（95%）であり、また、グレード 1 が 14 例（5%）、グレード 3 が 1 例に認められた。グレード 4 は認められなかった。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して 1 グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 1 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 1 例、グレード 1 からグレード 4 への悪化が 2 例で認められた。最終測定値では、グレード 1 からグレード 4 への悪化が 2 例で認められた。また、グレード 1 からグレード 0 への改善が、初回投与以降の最悪値では 2 例、最終測定値では 7 例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード 0 が 223 例（80%）、グレード 1 が 49 例（18%）、グレード 3 が 3 例（1%）、グレード 4 が 2 例（1%）であった。最終測定値は、グレード 0 が 260 例（93%）、グレード 1 が 12 例（4%）、グレード 2 が 2 例（1%）、グレード 4 が 2 例（1%）であり、ベースラインのグレードから変化なしの被験者が多かった。

ヘモグロビン

ヘモグロビン減少のシフト解析では、ベースラインでグレード 0 であった被験者は 117 例（42%）であり、また、グレード 1 が 106 例（38%）、グレード 2 が 51 例（18%）、グレード 3 が 5 例（2%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.19.4）。グレード 4 は認められなかった。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して 1 グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 8 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 3 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 8 例で認められた。最終測定値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 4 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 1 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 3 例で認められた。

また、初回投与以降の最悪値では、グレード1からグレード0への改善が4例、グレード2からグレード1への改善が8例で認められた。最終測定値では、グレード2からグレード1への改善が20例、グレード3からグレード2への改善が1例で認められ、更に、グレード2からグレード0への改善が10例、グレード3からグレード1への改善が2例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード0が61例（22%）、グレード1が121例（43%）、グレード2が67例（24%）、グレード3が28例（10%）であった。最終測定値は、グレード0が132例（47%）、グレード1が99例（35%）、グレード2が40例（14%）、グレード3が6例（2%）であり、ベースラインよりも最終測定時で基準範囲内の被験者が多かった。

貧血のTEAEが71例（25%）、グレード3の貧血のTEAEが26例（9%）に認められた（表2.7.4.2-3）。また、治験薬と関連のある貧血のTEAEが29例（10%）に認められた（表2.7.4.2-5）。投与中止に至った貧血のTEAEは認められなかったが（表 2.7.4.2-10）、投与中断又は用量調節に至った貧血のTEAEは6例（2%）に発現した（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.8）。

白血球数

白血球数減少は、ベースラインでグレード0であった被験者が大半（245例、88%）であり、また、グレード1が25例（9%）、グレード2が7例（3%）、グレード3が1例に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.19.1）。グレード4は認められなかった。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して1グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード0からグレード2への悪化が15例、グレード0からグレード3への悪化が3例、グレード0からグレード4への悪化が1例で認められた。最終測定値では、グレード0からグレード2への悪化が2例、グレード0からグレード3への悪化が1例、グレード0からグレード4への悪化が1例で認められた。

また、初回投与以降の最悪値では、グレード1からグレード0への改善が1例、グレード2からグレード1への改善が3例で認められた。最終測定値では、グレード1からグレード0への改善が13例、グレード2からグレード1への改善が2例で認められた。グレード2からグレード0への改善が、初回投与以降の最悪値では1例、最終測定値では3例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード0が167例（60%）、グレード1が80例（29%）、グレード2が23例（8%）、グレード3が5例（2%）、グレード4が1例であった。最終測定値は、グレード0が237例（85%）、グレード1が28例（10%）、グレード2が6例（2%）、グレード3が3例（1%）、グレード4が1例であり、ベースラインで基準範囲内であった被験者の大半で変化がなかった。

好中球数

SAFでの好中球数減少のグレード別のシフトテーブルを表 2.7.4.3-1に示す。

好中球数減少は、ベースラインでグレード0であった被験者が大半（251例、90%）であり、また、グレード1が11例（4%）、グレード2が10例（4%）、グレード3が2例（1%）に認められた。グレード4は認められなかった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.19.3）。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して1グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード0からグレード2への悪化が32例、グレード0からグレード3への悪化が13例、グレード0からグレード4への悪化が4例、グレード1からグレード3への悪化が2例、グレード2からグレード4への悪化が2例

で認められた。最終測定値では、グレード0からグレード2への悪化が6例、グレード0からグレード4への悪化が2例、グレード2からグレード4への悪化が1例で認められた。

また、初回投与以降の最悪値では、グレード1からグレード0への改善が1例、グレード2からグレード1への改善が1例で認められた。更に、初回投与以降の最悪値では、グレード2からグレード0への改善が2例、最終測定値では、グレード2からグレード0への改善が8例、グレード3からグレード1への改善が2例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード0が179例（64%）、グレード1が31例（11%）、グレード2が35例（13%）、グレード3が21例（8%）、グレード4が6例（2%）であった。最終測定値は、グレード0が245例（88%）、グレード1が12例（4%）、グレード2が9例（3%）、グレード3が1例、グレード4が3例（1%）であり、ベースラインで基準範囲内であった被験者の大半で変化がなかった。

好中球数減少のTEAEが37例（13%）に認められ、グレード3が17例（6%）、グレード4が2例（1%）に認められた（表 2.7.4.2-3）。また、治験薬と関連のある好中球数減少のTEAEが22例（8%）に認められた（表 2.7.4.2-5）。投与中止に至った好中球数減少のTEAEが1例（表 2.7.4.2-10）、投与中断又は用量調節に至った好中球数減少のTEAEが12例（4%）に発現した（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.8）。

リンパ球数

リンパ球数も、試験期間中にわずかに減少傾向を示したが、ベースラインで多くの被験者に異常所見を認めたことを考慮する必要がある。

リンパ球数減少は、ベースラインでグレード0であった被験者が大半（194例、70%）であり、また、グレード1が28例（10%）、グレード2が34例（12%）、グレード3が17例（6%）、グレード4が2例（1%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.19.2）。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して1グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード0からグレード2への悪化が17例、グレード0からグレード3への悪化が6例、グレード0からグレード4への悪化が3例、グレード1からグレード3への悪化が2例、グレード2からグレード4への悪化が1例で認められた。最終測定値では、グレード0からグレード2への悪化が9例、グレード0からグレード3への悪化が1例で認められた。

また、初回投与以降の最悪値では、グレード1からグレード0への改善が7例、グレード2からグレード1への改善が2例で認められた。また、最終測定値では、グレード1からグレード0への改善が17例、グレード2からグレード1への改善が4例、グレード3からグレード2への改善が5例で認められた。更に、初回投与以降の最悪値では、グレード2からグレード0への改善が1例、最終測定値では、グレード2からグレード0への改善が14例、グレード3からグレード1への改善が1例で認められ、グレード3からグレード0への改善も2例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード0が150例（54%）、グレード1が37例（13%）、グレード2が52例（19%）、グレード3が27例（10%）、グレード4が7例（3%）であった。最終測定値は、グレード0が210例（75%）、グレード1が17例（6%）、グレード2が27例（10%）、グレード3が16例（6%）、グレード4が1例であり、ベースラインよりも最終測定時で基準範囲内の被験者が多かった。

リンパ球数減少のTEAEが36例（13%）に認められ、グレード3が10例（4%）、グレード4が2例（1%）に認められた（表 2.7.4.2-3）。また、治験薬と関連のあるリンパ球数減少の

TEAE が 15 例（5%）に認められた（表 2.7.4.2-5）。投与中止に至ったリンパ球数減少の TEAE 及び投与中断又は用量調節に至ったリンパ球数減少の TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2-10 及び 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.8）。

治験薬投与下でのグレード 3 及び 4 の血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-2 に示す。

よくみられたグレード 3 及び 4 の血液学的検査値異常は、ヘモグロビン減少及び好中球数減少であった。解析対象集団間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。

表 2.7.4.3-1 好中球数減少のグレード別のシフトテーブル（併合解析、SAF）

Panel A: Baseline vs Minimum (N = 279) Patient Incidence, n (%)						Panel B: Baseline vs Last (N = 279) Patient Incidence, n (%)					
	Baseline Grade						Baseline Grade				
Post-Baseline Value	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Post-Baseline Value	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	176 (63)	1 (0)	2 (1)	0	0	Grade 0	233 (84)	4 (1)	8 (3)	0	0
Grade 1	24 (9)	6 (2)	1 (0)	0	0	Grade 1	6 (2)	4 (1)	0 (0)	2 (1)	0
Grade 2	32 (11)	2 (1)	1 (0)	0	0	Grade 2	6 (2)	3 (1)	0 (0)	0	0
Grade 3	13 (5)	2 (1)	4 (1)	2 (1)	0	Grade 3	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0	0
Grade 4	4 (1)	0 (0)	2 (1)	0	0	Grade 4	2 (1)	0 (0)	1 (0)	0	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.19.3
Status as of [redacted] 20[redacted]
Test not done post-baseline and/or at baseline for 5 patients
Baseline values are those measured closest to but not after the first dose of larotrectinib.
Toxicity grade is based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), and Grade 4 (life-threatening).
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

表 2.7.4.3-2　治験薬投与下でのグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常（併合解析）

	Patient incidence, n (%)					
	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)		*NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)		Overall Safety Analysis Set (N = 279)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Hemoglobin decrease	18 (11)	0	18 (9)	0	28 (10)	0
Neutrophils decrease	18 (11)	4 (2)	20 (10)	4 (2)	21 (8)	6 (2)
Lymphocytes decrease	15 (9)	5 (3)	19 (9)	6 (3)	27 (10)	7 (3)
WBC decrease	4 (2)	0	4 (2)	0	5 (2)	1 (0)
Platelets decrease	3 (2)	0	3 (1)	0	3 (1)	2 (1)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.19.1, 14.4.19.2, 14.4.19.3, 14.4.19.4 and 14.4.19.5
Status as of [redacted] 20[redacted]
Laboratory values were graded according to CTCAE version 4.03.
Treatment-emergent includes any patient who did not have the same or a worse grade at baseline.
Note: One additional patient (Patient [redacted] in Study 20289) experienced ALT and AST increased to Grade 4 (38 x ULN), however, this event was not reported as AE.
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; WBC = white blood cell

2.7.4.3.2　血液生化学検査

SAF での、血液生化学検査パラメータのシフト解析の結果を示す。

総ビリルビン、カルシウム、コレステロール、血清クレアチニン、リン、カリウム及びナトリウムのシフト解析では、特定の傾向は認められなかった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.16.1～14.4.16.14）。ALT 増加及び AST 増加の詳細は 2.7.4.2.1.5.1 を参照。

ALT

ALT 増加は、ベースラインでグレード 0 であった被験者が大半（247 例、89%）であり、また、グレード 1 が 31 例（11%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.16.3）。グレード 2、グレード 3 及びグレード 4 は認められなかった。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して 1 グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 18 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 8 例、グレード 0 からグレード 4 への悪化が 3 例で認められた。最終測定値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 3 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 1 例で認められた。

また、グレード 1 からグレード 0 への改善が、初回投与以降の最悪値では 3 例、最終測定値では 13 例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード 0 が 100 例（36%）、グレード 1 が 145 例（52%）、グレード 2 が 19 例（7%）、グレード 3 が 9 例（3%）、グレード 4 が 3 例（1%）であった。最終測定値は、グレード 0 が 204 例（73%）、グレード 1 が 68 例（24%）、グレード 2 が 3 例（1%）、グレード 3 が 1 例であり、被験者の大半で基準範囲内に回復した。

AST

AST 増加は、ベースラインでグレード 0 であった被験者が大半（236 例、85%）であり、また、グレード 1 が 40 例（14%）、グレード 2 が 2 例（1%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.16.4）。グレード 3 及びグレード 4 は認められなかった。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して 1 グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 18 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 7 例、グレード 0 からグレード 4 への悪化が 2 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 3 例で認められた。最終測定値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 2 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 2 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 1 例で認められた。

また、初回投与以降の最悪値では、グレード 1 からグレード 0 への改善が 2 例で認められた。最終測定値では、グレード 1 からグレード 0 への改善が 12 例、グレード 2 からグレード 1 への改善が 1 例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード 0 が 98 例（35%）、グレード 1 が 140 例（50%）、グレード 2 が 26 例（9%）、グレード 3 が 10 例（4%）、グレード 4 が 2 例（1%）であった最終測定値は、グレード 0 が 194 例（70%）、グレード 1 が 74 例（27%）、グレード 2 が 5 例（2%）、グレード 3 が 3 例（1%）であり、被験者の大半で基準範囲内に回復した。

ALP

SAF での ALP 増加のグレード別のシフトテーブルを表 2.7.4.3-3 に示す。

ALP 値は、多くの被験者でベースラインでも高値（グレード 1 からグレード 3 の ALP 増加）を示していた。ベースラインでグレード 0 であった被験者は 205 例（73%）であり、また、グレード 1 が 57 例（20%）、グレード 2 が 13 例（5%）、グレード 3 が 2 例（1%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.16.2）。グレード 4 は認められなかった。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して 1 グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 5 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 1 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 3 例で認められた。最終測定値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 3 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 2 例で認められた。

また、初回投与以降の最悪値では、グレード 2 からグレード 1 への改善が 4 例で認められた。最終測定値では、グレード 1 からグレード 0 への改善が 8 例、グレード 2 からグレード 1 への改善が 4 例、グレード 3 からグレード 2 への改善が 1 例で認められた。更に、グレード 2 からグレード 0 への改善が、初回投与以降の最悪値では 1 例、最終測定値では 2 例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード 0 が 135 例（48%）、グレード 1 が 109 例（39%）、グレード 2 が 26 例（9%）、グレード 3 が 7 例（3%）であった。最終測定値は、グレード 0 が 178 例（64%）、グレード 1 が 78 例（28%）、グレード 2 が 16 例（6%）、グレード 3 が 5 例（2%）であり、被験者の約 2/3 で基準範囲内に回復した。

血清アルブミン

血清アルブミンは、多くの被験者でベースライン値が基準値未満（グレード 1 からグレード 3 の血清アルブミン減少）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.16.1）。ベースラインでグレー

ド 0 であった被験者は 203 例（73%）であり、また、グレード 1 が 52 例（19%）、グレード 2 が 18 例（6%）、グレード 3 が 5 例（2%）であった。グレード 4 は認められなかった。

ベースラインに対するグレードの変化は、初回投与以降の最悪値及び最終測定値のいずれも、概して 1 グレードの悪化であった。初回投与以降の最悪値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 16 例、グレード 0 からグレード 3 への悪化が 2 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 3 例で認められた。最終測定値では、グレード 0 からグレード 2 への悪化が 10 例、グレード 1 からグレード 3 への悪化が 2 例で認められた。

また、初回投与以降の最悪値では、グレード 1 からグレード 0 への改善が 2 例、グレード 2 からグレード 1 への改善が 2 例、グレード 3 からグレード 2 への改善が 3 例で認められた。最終測定値では、グレード 1 からグレード 0 への改善が 25 例、グレード 2 からグレード 1 への改善が 3 例、グレード 3 からグレード 2 への改善が 1 例で認められた。更に、初回投与以降の最悪値では、グレード 3 からグレード 1 への改善が 1 例で認められた。最終測定値では、グレード 2 からグレード 0 への改善が 5 例、グレード 3 からグレード 1 への改善が 2 例で認められ、グレード 3 からグレード 0 への改善も 2 例で認められた。

初回投与以降の最悪値は、グレード 0 が 123 例（44%）、グレード 1 が 102 例（37%）、グレード 2 が 45 例（16%）、グレード 3 が 7 例（3%）であった。最終測定値は、グレード 0 が 210 例（75%）、グレード 1 が 35 例（13%）、グレード 2 が 29 例（10%）、グレード 3 が 3 例（1%）であり、被験者の大半で基準範囲内に回復した。

血糖値

血糖値には、空腹時と非空腹時の測定データが含まれた。試験 20289 では、空腹時と非空腹時で異なる基準値を用いたため、データを併合できなかった。TEAE として、高血糖が 23 例（8%）、低血糖が 10 例（4%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.2）。

治験薬投与下でのグレード 3 及び 4 の血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-4 に示す。

いずれの血液生化学検査パラメータでも、グレード 3 又は 4 の異常を認めた被験者は 10 例以下であった。よくみられたグレード 3 の異常は、AST 増加（10 例）及び ALT 増加（9 例）であった。よくみられたグレード 4 の異常は、カルシウム減少（5 例）、ALT 増加（3 例）及び AST 増加（2 例）であった。解析対象集団間で臨床的に意味のある差異は認められなかった。全体として、グレード 3 以上の異常の発現割合は 5%未満と低かった。

表 2.7.4.3-3 ALP 増加のグレード別のシフトテーブル（併合解析、SAF）

Panel A: Baseline vs Maximum (N = 279) Patient incidence, n (%)						Panel B: Baseline vs Last (N = 279) Patient Incidence, n (%)					
	Baseline Grade						Baseline Grade				
Post-Baseline Value	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Post-Baseline Value	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Grade 0	133 (48)	0 (0)	1 (0)	0	0	Grade 0	167 (60)	8 (3)	2 (1)	0	0
Grade 1	66 (24)	39 (14)	4 (1)	0	0	Grade 1	35 (13)	38 (14)	4 (1)	0	0
Grade 2	5 (2)	14 (5)	5 (2)	1 (0)	0	Grade 2	3 (1)	8 (3)	4 (1)	1 (0)	0
Grade 3	1 (0)	3 (1)	2 (1)	1 (0)	0	Grade 3	0	2 (1)	2 (1)	1 (0)	0
Grade 4	0	0	0	0	0	Grade 4	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.16.2
Status as of [redacted] 20[redacted]
Test not done post-baseline and/or at baseline for 2 patients.
Baseline values are those measured closest to but not after the first dose of larotrectinib.
Toxicity grade is based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), and Grade 4 (life-threatening).
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

表 2.7.4.3-4　治験薬投与下でのグレード 3 及び 4 の血液生化学検査値異常（併合解析、SAF）

	Patient incidence, n (%)					
	Efficacy-evaluable *NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 164)		***NTRK* Gene Fusion Analysis Set (N = 208)**		**Overall Safety Analysis Set (N = 279)**	
	Grade 3	**Grade 4**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 3**	**Grade 4**
ALT (increase)	6 (4)	2 (1)	8 (4)	3 (1)	9 (3)	3 (1)
AST (increase)	5 (3)	1 (1)	7 (3)	2 (1)	10 (4)	2 (1)
Alkaline phosphatase (increase)	3 (2)	0	3 (1)	0	7 (3)	0
Total Bilirubin (increase)	3 (2)	0	3 (1)	0	6 (2)	0
Albumin (decrease)	5 (3)	0	5 (2)	0	7 (3)	0
Creatinine (increase)	1 (1)	0	1 (0)	0	1 (0)	0
Calcium (increase)	1 (1)	0	1 (0)	0	1 (0)	0
Calcium (decrease)	2 (1)	3 (2)	3 (1)	4 (2)	3 (1)	5 (2)
Phosphorus (decrease)	4 (2)	0	4 (2)	0	6 (2)	0
Potassium (increase)	5 (3)	1 (1)	5 (2)	1 (0)	7 (3)	1 (0)
Potassium (decrease)	5 (3)	0	7 (3)	0	8 (3)	0
Sodium (increase)	0	0	1 (0)	0	1 (0)	0
Sodium (decrease)	6 (4)	0	6 (3)	1 (0)	8 (3)	1 (0)
Cholesterol (increase)	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.16.1, 14.4.16.2, 14.4.16.3,14.4.16.4, 14.4.16.5, 14.4.16.6, 14.4.16.7, 14.4.16.8, 14.4.16.9, 14.4.16.10, 14.4.16.11, 14.4.16.12, 14.4.16.13 and 14.4.16.14.
Status as of [redacted] 20[redacted]
Laboratory values were graded according to CTCAE version 4.03.
Treatment-emergent includes any patient who did not have the same or a worse grade at baseline.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、体重、ECOG-PS 及び心電図の結果を示す。なお、データカットオフ時点で多くの被験者がラロトレクチニブの投与を継続中であったため、各観察項目の「最終測定値」は投与終了時の値とは限らない。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

SAF では、収縮期血圧の中央値は、ベースライン値が 112mmHg（範囲：73～186mmHg）、ベースライン後の最低値が 98mmHg（範囲：57～146mmHg）、ベースライン後の最高値が 129mmHg（範囲：92～197mmHg）、最終測定値が 113mmHg（範囲：78～181mmHg）であり（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.20.1）、いずれも正常の変動範囲内であった。拡張期血圧の中央値は、ベースライン値が 70mmHg（範囲：33～93mmHg）、ベースライン後の最低値が 57mmHg（範囲：21～86mmHg）、ベースライン後の最高値が 82mmHg（範囲：55～120mmHg）、最終測定値が 68mmHg（範囲：31～108mmHg）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.20.2）。心拍数、呼吸数及び体温には、臨床的に意味のある傾向は認められなかった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.20.3、14.4.20.4、14.4.20.5）。

なお、SAF では、TEAE として、高血圧が 26 例（9%）、低血圧が 18 例（6%）で認められた（表 2.7.4.2-3）。

2.7.4.4.2 体重

SAF での成人被験者の体重変化（体重増加及び体重減少）を表 2.7.4.4-1 に示す。

体重増加及び体重減少は、CTCAE Ver 4.03 のグレード分類により評価した。多くの被験者で、体重増加又は体重減少のいずれの変化もみられなかった。治験薬投与下でグレード 1 以上の体重減少を示した被験者の割合は、体重増加を示した被験者の割合よりも低かった。

表 2.7.4.4-1 成人被験者（18 歳以上）の体重変化（併合解析、SAF）

	Patient incidence, n (%)	
CTCAE Toxicity Grade	**Maximum decrease**	**Maximum increase**
N	187	187
Grade 0 (<5% change)	135 (72)	93 (50)
Grade 1 (5–<10% change)	28 (15)	35 (19)
Grade 2 (10–<20% change)	15 (8)	39 (21)
Grade 3 (≥20% change)	3 (2)	14 (7)
Missing	6 (3)	6 (3)

Source: 5.3.5.3.5 ISS/Table 14.4.21.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

SAF での小児被験者の体重変化を表 2.7.4.4-2 に示す。

小児被験者の体重変化は、標準成長曲線に対するパーセンタイルに基づき評価した（5.3.5.3.1 IA_SAP）。パーセンタイルの中央値は、ベースラインでは 30.0%（範囲：0.0%～100.0%）で、最終測定時には 53.8%（範囲：0.0%～100.0%）に増加した。すなわち、被験者の大半で、投与開始時は標準成長曲線の第 1 四分位の体重であり、投与終了時には第 2 及び第 3 四分位の体重であった。概して、これらの体重変化は正常な成長又は低いベースライン体重の正常化を示している。

表 2.7.4.4-2 小児被験者（18 歳未満）の体重変化（併合解析、SAF）

	Standard Body Weight Percentile
N	92
Baseline	
Median	30.0
Range	0, 100
Last	
Median	53.8
Range	0, 100
Maximum decrease from baseline	
Median	0.0
Range	–61.5, 49.3
Maximum increase from baseline	
Median	11.1
Range	–5.3, 94.0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.21.2
Status as of [redacted] 20[redacted]

SAF では、TEAE として体重増加が 40 例（14%）で認められた（表 2.7.4.2-3）。また、治験薬と関連のある体重増加の TEAE が 21 例（8%）で認められた（表 2.7.4.2-5）。成人被験者では、体重増加の TEAE が 26 例（14%）で認められ（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.1）、17 例（9%）で治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.3）。小児被験者では、体重増加の TEAE が 14 例（15%）で認められ、4 例（4%）で治験薬と関連ありと判断された。

2.7.4.4.3 ECOG-PS

併合解析に含めた 3 試験（試験 20288、試験 20289 及び試験 20290）のパフォーマンスステータスの結果を ECOG-PS を用いて標準化した（5.3.5.3.1 IA_SAP）（試験 20290 では、年齢に応じて Karnofsky 又は Lansky のパフォーマンスステータスのいずれかを収集した）。

ベースラインの ECOG-PS は、多くの被験者で 0（125 例、45%）又は 1（126 例、45%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.22）。初回投与以降の最悪値が 3 であった被験者は 8 例であり、それらの被験者のベースラインの ECOG-PS は、0 が 2 例、1 が 4 例、2 が 1 例、3 が 1 例（ベースラインから変化なし）であった。また、初回投与以降の最悪値が 4 であった被験者は 2 例であり、それらの被験者のベースラインの ECOG-PS は、1 が 1 例及び 3 が 1 例であった。

最終測定値が 3 であった被験者は 5 例であり、それらの被験者のベースラインの ECOG-PS は、0 が 2 例、1 が 1 例、2 が 1 例、3 が 1 例（ベースラインから変化なし）であった。また、最終測定値が 4 であった被験者は 2 例であり、それらの被験者のベースラインの ECOG-PS は、1 が 1 例及び 3 が 1 例であった。なお、最終測定値は、多くの被験者で 0（131 例、47%）又は 1（114 例、41%）であった。

2.7.4.4.4 心電図

SAF では、ベースラインから最終測定時までの心電図パラメータの平均変化量について、臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.24.1、14.4.24.2、14.4.24.3、14.4.24.4、14.4.25.2）。治療域及び治療域を超える曝露量において、QTc 間隔延長（ddQTcF）に臨床的に意味のある変化を及ぼさないことが示された。カテゴリカル解析では異常所見は認められず、他の心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間及び心拍数）にもラロトレクチ

ニブによる意味のある影響は認められなかった。これらの所見は、健康被験者を対象とした試験20292及び日本人健康被験者を対象とした試験20381の結果と同様であった（2.7.2）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

年齢、性別、人種及び癌腫について、有害事象の部分集団解析を実施した。これらは、併合解析の解析対象集団を対象に行った。

2.7.4.5.1.1 年齢

年齢別の部分集団（18 歳未満、18 歳以上、65 歳以上）で、TEAE の発現割合を解析した。SAF で、いずれかの年齢別の部分集団で 20%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.5-1 に示す。

SAF では、TEAE の発現割合は、いずれの年齢別の部分集団でも概ね同程度であった。ALT 増加、AST 増加、好中球減少症は、18 歳以上に比べて 18 歳未満で発現割合が高かった。18 歳未満でみられた体重増加（15%）は、正常な成長及び低いベースライン体重の正常化が影響している可能性がある（2.7.4.4.2）。浮動性めまいの発現割合は、18 歳未満に比べて、18 歳以上及び 65 歳以上で高かった（18 歳以上で 35%、65 歳以上で 44%、18 歳未満で 8%）。浮動性めまいは主観的な事象であり、小児のコミュニケーションの未熟さが反映されている可能性がある。更に、疲労及び貧血の発現割合は、18 歳以上（73 例、39%及び 55 例、29%）に比べて 65 歳以上（25 例、46%及び 25 例、46%）で高く、高齢者がこれらの事象を発現しやすいことが反映されている可能性がある。

NTRK 融合遺伝子陽性集団での TEAE の年齢別の部分集団解析の結果（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.2）は、概して SAF での結果と同様であった。

成人被験者（18 歳以上）では、TEAE は、18 歳以上の 186 例（99%）、65 歳以上の 54 例（100%）に認められた。また、治験薬と関連のある TEAE は、18 歳以上の 153 例（82%）、65 歳以上の 46 例（85%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.3）。18 歳以上でよくみられた治験薬と関連のある TEAE は、浮動性めまい（26%）、疲労（21%）、ALT 増加（19%）、AST 増加（18%）、悪心及び筋肉痛（各 14%）、並びに便秘（13%）であった。65 歳以上で認められた治験薬と関連のある TEAE は、18 歳以上と概ね同様であり、よくみられた TEAE は、浮動性めまい（31%）、疲労（30%）、便秘（19%）、並びに ALT 増加、AST 増加及び悪心（各 17%）であった。

表 2.7.4.5-1　いずれかの年齢別の部分集団で 20%以上に認められた TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)		
		<18 years	≥18 years	≥65 years
N		92	187	54
Any TEAE		89 (97)	186 (99)	54 (100)
Fatigue	疲労	19 (21)	73 (39)	25 (46)
Dizziness	浮動性めまい	7 (8)	66 (35)	24 (44)
Anaemia	貧血	16 (17)	55 (29)	25 (46)
Constipation	便秘	22 (24)	54 (29)	18 (33)
Nausea	悪心	17 (18)	52 (28)	16 (30)
Cough	咳嗽	33 (36)	50 (27)	17 (31)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (37)	45 (24)	12 (22)
Myalgia	筋肉痛	5 (5)	43 (23)	11 (20)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (32)	42 (22)	11 (20)
Diarrhoea	下痢	31 (34)	42 (22)	13 (24)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (7)	41 (22)	15 (28)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (4)	40 (21)	12 (22)
Vomiting	嘔吐	39 (42)	32 (17)	9 (17)
Pyrexia	発熱	40 (43)	25 (13)	9 (17)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	21 (23)	15 (8)	1 (2)
Leukocyte count decreased	白血球数減少	18 (20)	13 (7)	4 (7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	27 (29)	10 (5)	3 (6)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

小児被験者（18 歳未満）での TEAE の発現割合を、28 日～23 ヵ月齢、2～11 歳及び 12～18 歳未満の年齢別の部分集団で更に検討した。小児の 92 例の内訳は、28 日～23 ヵ月齢が 33 例、2～11 歳が 38 例及び 12～18 歳未満が 21 例であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.2.1）。

SAF で、いずれかの小児の年齢別部分集団で 20%以上に発現した TEAE を表 2.7.4.5-2 に示す。

TEAE は、28 日～23 ヵ月齢の 33 例（100%）、2～11 歳の 37 例（97%）、12～18 歳未満の 19 例（90%）に認められた。また、重篤な TEAE は、28 日～23 ヵ月の 12 例（36%）、2～11 歳の 10 例（26%）、12～18 歳未満の 7 例（33%）に認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.2.3）。

28 日～23 ヵ月齢でよくみられた TEAE は、発熱、嘔吐及び下痢であった。*NTRK* 融合遺伝子陽性集団の小児で認められた TEAE の種類（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.2.2）は、SAF の小児での結果と同様であった。

また、ラロトレクチニブは中枢神経系に対しオンターゲット作用をもたらす可能性があることから、小児における神経発達障害のリスクを評価した。小児では、成長障害や神経発達障害に関連すると考えられる報告はなかった。なお、小児では、治験薬と関連のある神経学的 TEAE として、浮動性めまい（2 例、2%）、錯感覚（1 例、1%）及び譫妄（1 例、1%）が認められた（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.3）。また、傾眠が 5 例（5%）、歩行障害が 4 例（4%）に認められたが（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.1.1）、治験薬と関連のある事象は報告されなかった。記憶障害は報告されなかった。

表 2.7.4.5-2　いずれかの小児の年齢別の部分集団で 20%以上に認められた TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)		
		Infants/Toddlers	Children	Adolescents
N		33	38	21
Any TEAE		33 (100)	37 (97)	19 (90)
Vomiting	嘔吐	19 (58)	15 (39)	5 (24)
Cough	咳嗽	15 (45)	14 (37)	4 (19)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (45)	13 (34)	6 (29)
Pyrexia	発熱	26 (79)	13 (34)	1 (5)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (36)	11 (29)	6 (29)
Abdominal pain	腹痛	1 (3)	10 (26)	3 (14)
Diarrhoea	下痢	19 (58)	10 (26)	2 (10)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (30)	10 (26)	1 (5)
Constipation	便秘	11 (33)	8 (21)	3 (14)
Headache	頭痛	0	8 (21)	6 (29)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3)	8 (21)	6 (29)
Fatigue	疲労	8 (24)	7 (18)	4 (19)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (45)	7 (18)	5 (24)
Leukocyte count decreased	白血球数減少	6 (18)	6 (16)	6 (29)
Nasal congestion	鼻閉	7 (21)	6 (16)	3 (14)
Rhinitis	鼻炎	7 (21)	6 (16)	0
Anaemia	貧血	10 (30)	5 (13)	1 (5)
Arthralgia	関節痛	0	5 (13)	6 (29)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (24)	5 (13)	2 (10)
Nausea	悪心	7 (21)	5 (13)	5 (24)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3)	5 (13)	5 (24)
Otitis media	中耳炎	8 (24)	5 (13)	0
Weight increased	体重増加	7 (21)	4 (11)	3 (14)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (3)	3 (8)	5 (24)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	11 (33)	1 (3)	0

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.2.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Pediatric subgroups: Infants & Toddlers (28 days to 23 months), Children (2 to 11 years), Adolescents (12 to <18 years)
Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.7.4.5.1.2　性別

SAF で、いずれかの性別で 20%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.5-3 に示す。

SAF では、TEAE の発現割合は、男性（98%）と女性（99%）で同程度であった。女性に比べて男性で 10%以上発現割合が高かった TEAE は、浮動性めまい（男性 33%、女性 19%）であった（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.3.1）。

NTRK 融合遺伝子陽性集団での性別の結果（5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.3.2）は、男性、女性ともに、SAF の性別の結果と概ね同様であった。

表 2.7.4.5-3　いずれかの性別で 20%以上に認められた TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)	
		Male	Female
N		135	144
Any TEAE		132 (98)	143 (99)
Dizziness	浮動性めまい	45 (33)	28 (19)
Cough	咳嗽	44 (33)	39 (27)
Fatigue	疲労	42 (31)	50 (35)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	40 (30)	39 (27)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (29)	32 (22)
Constipation	便秘	39 (29)	37 (26)
Pyrexia	発熱	37 (27)	28 (19)
Anaemia	貧血	36 (27)	35 (24)
Vomiting	嘔吐	36 (27)	35 (24)
Diarrhoea	下痢	33 (24)	40 (28)
Nausea	悪心	30 (22)	39 (27)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.3.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.7.4.5.1.3　人種

SAF で、いずれかの人種で 20%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.5-4 に示す。

人種別の部分集団間に被験者数の不均衡（16～206 例）があり、「その他」に該当する被験者が多かったことから、結果の解釈には注意を要する。

NTRK 融合遺伝子陽性集団での結果は、5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.4.2 を参照。

表 2.7.4.5-4 いずれかの人種で 20%以上に認められた TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)			
		White	Black	Asian	All Others
N		206	17	20	36
Any TEAE		205 (100)	16 (94)	19 (95)	35 (97)
Fatigue	疲労	70 (34)	7 (41)	4 (20)	11 (31)
Cough	咳嗽	62 (30)	5 (29)	3 (15)	13 (36)
Anaemia	貧血	57 (28)	1 (6)	3 (15)	10 (28)
Dizziness	浮動性めまい	56 (27)	5 (29)	3 (15)	9 (25)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	54 (26)	2 (12)	6 (30)	17 (47)
Diarrhoea	下痢	54 (26)	6 (35)	3 (15)	10 (28)
Constipation	便秘	52 (25)	3 (18)	8 (40)	13 (36)
Vomiting	嘔吐	51 (25)	5 (29)	1 (5)	14 (39)
Pyrexia	発熱	50 (24)	2 (12)	3 (15)	10 (28)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (22)	3 (18)	6 (30)	16 (44)
Nausea	悪心	45 (22)	6 (35)	5 (25)	13 (36)
Myalgia	筋肉痛	35 (17)	2 (12)	6 (30)	5 (14)
Dyspnoea	呼吸困難	34 (17)	4 (24)	3 (15)	6 (17)
Arthralgia	関節痛	32 (16)	2 (12)	4 (20)	7 (19)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	25 (12)	0	1 (5)	11 (31)
Weight increased	体重増加	25 (12)	0	3 (15)	12 (33)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	24 (12)	1 (6)	3 (15)	8 (22)
Decreased appetite	食欲減退	23 (11)	4 (24)	2 (10)	5 (14)
Nasal congestion	鼻閉	21 (10)	1 (6)	1 (5)	9 (25)
Urinary tract infection	尿路感染	18 (9)	1 (6)	3 (15)	10 (28)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	16 (8)	1 (6)	0	8 (22)
Dry skin	皮膚乾燥	16 (8)	0	1 (5)	8 (22)
Pruritus	そう痒症	15 (7)	0	4 (20)	4 (11)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	11 (5)	1 (6)	0	8 (22)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.4.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.7.4.5.1.4 癌腫

SAF で、いずれかの癌腫で 20%以上かつ 10 例以上に認められた TEAE を表 2.7.4.5-5 に示す。

他の部分集団解析と同様、部分集団によっては被験者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。一部の TEAE については、癌腫別の部分集団間で、発現割合に大きな差異がみられた（ALT 増加で 6%～52%、浮動性めまいで 0%～52%など）。また、唾液腺癌で発現割合が高い TEAE や、結腸直腸癌で発現割合が低い TEAE などがみられた。これらの差異に影響を及ぼしうる因子は、年齢、前治療、被験者の状態、疾患関連症状など多く存在するため、概括することは困難である。概して、明確な傾向は特定できなかった。

NTRK 融合遺伝子陽性集団での結果は、5.3.5.3.3 ISS/Table 14.4.26.5.2 を参照。

表 2.7.4.5-5 いずれかの癌腫で 20%以上かつ 10 例以上に認められた TEAE（併合解析、SAF）

MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	Patient incidence, n (%)					
		Soft tissue sarcoma	Salivary gland	Lung	Colon	IFS	All Other
N		48	25	25	16	34	131
Any TEAE		47 (98)	25 (100)	25 (100)	16 (100)	34 (100)	128 (98)
Constipation	便秘	19 (40)	12 (48)	5 (20)	3 (19)	9 (26)	28 (21)
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (38)	13 (52)	7 (28)	1 (6)	14 (41)	26 (20)
Vomiting	嘔吐	17 (35)	2 (8)	7 (28)	5 (31)	18 (53)	22 (17)
Fatigue	疲労	14 (29)	12 (48)	9 (36)	11 (69)	4 (12)	42 (32)
Abdominal pain	腹痛	13 (27)	3 (12)	0	4 (25)	2 (6)	16 (12)
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (27)	11 (44)	9 (36)	2 (13)	12 (35)	24 (18)
Cough	咳嗽	13 (27)	10 (40)	9 (36)	5 (31)	16 (47)	30 (23)
Pain in extremity	四肢痛	13 (27)	7 (28)	3 (12)	2 (13)	1 (3)	12 (9)
Back pain	背部痛	11 (23)	3 (12)	6 (24)	3 (19)	1 (3)	11 (8)
Dizziness	浮動性めまい	11 (23)	13 (52)	11 (44)	7 (44)	0	31 (24)
Headache	頭痛	11 (23)	7 (28)	3 (12)	1 (6)	1 (3)	19 (15)
Arthralgia	関節痛	10 (21)	6 (24)	8 (32)	0	1 (3)	20 (15)
Leukocyte count decreased	白血球数減少	10 (21)	1 (4)	3 (12)	1 (6)	4 (12)	12 (9)
Pyrexia	発熱	10 (21)	2 (8)	6 (24)	1 (6)	25 (74)	21 (16)
Nausea	悪心	9 (19)	7 (28)	7 (28)	6 (38)	6 (18)	34 (26)
Diarrhoea	下痢	8 (17)	5 (20)	6 (24)	7 (44)	18 (53)	29 (22)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	8 (17)	1 (4)	2 (8)	0	13 (38)	13 (10)
Anaemia	貧血	7 (15)	6 (24)	7 (28)	4 (25)	8 (24)	39 (30)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (15)	5 (20)	3 (12)	0	11 (32)	10 (8)
Myalgia	筋肉痛	5 (10)	7 (28)	11 (44)	2 (13)	0	23 (18)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (8)	11 (44)	6 (24)	2 (13)	0	24 (18)

Source: 5.3.5.3.3 ISS/Table 14.26.5.1
Status as of [redacted] 20[redacted]
Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; IFS = infantile fibrosarcoma

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ラロトレクチニブはチトクローム P450（CYP）3A、P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であるため、強い CYP3A 阻害薬や P-gp 及び BCRP 阻害薬との併用により血漿中濃度が上昇し、強い CYP3A 誘導薬との併用により血漿中濃度が低下する（2.7.2.2.2.3）。

また、ラロトレクチニブは弱い CYP3A 阻害作用を有することが示されている（2.7.2.2.1.5）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

成人を対象とした試験では、妊婦、妊娠を希望する女性及び授乳中の女性を除外した。したがって、妊婦又は授乳中の女性でのラロトレクチニブの安全性データは得られていない。

2.7.4.5.4.1 妊娠

試験 20289 で被験者のパートナーが妊娠したため、継続して状態を観察しているが、現時点で情報は得られていない。なお、ラロトレクチニブを妊婦に対して投与した臨床データは得られていない。

妊娠ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、ラロトレクチニブの催奇形性又は胎児の発育に及ぼす有害な影響は認められなかった（2.6.6.6.2）。動物では、ラロトレクチニブが胎盤を通過することが報告されている。

2.7.4.5.4.2 授乳

ラロトレクチニブのヒト母乳中への移行、母乳を与えられた乳児に対する影響、又は母乳産生に及ぼす影響に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.4.3 受胎能

ラロトレクチニブの妊孕性に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では、ラロトレクチニブの受胎能に及ぼす問題となる影響は認められなかった（2.6.6.6.1）。

2.7.4.5.5 過量投与

データカットオフ時点で、試験 20289 の 4 例で過量投与が報告された。これらの 4 例では、過量投与に関連のある有害な反応はみられなかった。なお、これらの被験者での投与量は、臨床試験で検討された投与量を超えなかった。

ラロトレクチニブの最高単回投与量は、試験 20292 での 900mg であった。この投与量は、予定される用法用量（100mg 1 日 2 回投与）の単回投与量の 9 倍に相当する。ラロトレクチニブ 700 又は 900mg の単回投与を受けた被験者 12 例（700mg 群 6 例、900mg 群 6 例）のうち、2 例以上に認められた TEAE は、悪心（4 例：各用量群で 2 例ずつ）、体位性めまい（4 例：900mg 群で 3 例、700mg 群で 1 例）、嘔吐（900mg 群で 2 例）、浮動性めまい（700mg 群で 2 例）、頭痛（2 例：各用量群で 1 例ずつ）であった（2.7.6.3.2.4）。

癌患者に投与されたラロトレクチニブの最高投与量は、200mg 1 日 2 回であった。この投与量は、予定される用法用量の 2 倍に相当する。試験 20288 の 6 例（いずれも成人）が 200mg 1 日 2 回を投与されたが、100mg 1 日 2 回を投与された被験者での安全性プロファイルと特筆すべき違いはなかった。また、予定される用法用量を大きく超える投与量を投与された小児はいなかった。

更に、探索的な安全性の曝露量－反応モデルでは、ラロトレクチニブの曝露量と安全性の指標に強い関連は認められなかった（5.3.3.5.6 R-13073）。

2.7.4.5.6　薬物乱用

ラロトレクチニブの乱用又は依存性に関するデータは得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

ラロトレクチニブの投与中止又は再開、及び反跳現象の可能性の検討を目的とした臨床試験は行っていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ラロトレクチニブの投与を受けた被験者で、主に投与開始後 3 ヵ月以内にグレード 1 又は 2 の浮動性めまいや疲労（2.7.4.2.1.5.2）が認められており、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での曝露データ

ラロトレクチニブは、2018 年 11 月 26 日に米国で最初に承認を取得し、同日発売開始となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、承認を取得し、発売している国は米国のみである。2018 年 11 月 26 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの出荷数量は、100mg カプセル（60 カプセル／箱）が [redacted] 箱、25mg カプセル（60 カプセル／箱）が [redacted] 箱、及び 20mg/mL 液剤（100mL）が [redacted] 瓶であった。これらの出荷数量に対し、すべての患者が最大推奨用量の 100mg を 1 日 2 回、365 日服用すると仮定して計算した結果、市販後の推定患者曝露は 60.0 人・年（表 2.7.4.6-1）と想定された。

表 2.7.4.6-1　出荷数量から計算した推定患者曝露

Dosage form and strength	Estimated daily doses distributed [a]	Estimated exposure Patient-years
100 mg capsule	[redacted]	[redacted]
20 mg/ml oral solution	[redacted]	[redacted]
25 mg capsule	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	**60.0**

[a] Dosing for pediatric patients with a body surface area of <1.0 m^2 is based on body surface area, the data presented in this table is an estimate based on the maximum recommended daily dose (100 mg BID).
Current Period: 26 NOV 2018 – [redacted] 20[redacted]

2.7.4.6.2　市販後における重篤な有害事象

市販後に報告された重篤な有害事象（166 件）を表 2.7.4.6-2 に示す。最も報告の多かった MedDRA SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」37 件、次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」27 件、「神経系障害」21 件であった。これらはラロトレクチニブの既知の安全性プロファイルと一致している。

表 2.7.4.6-2 市販後に報告されたすべての重篤な有害事象（20■年■月■日時点）

MedDRA V 22.0 System Organ Class Preferred term	MedDRA V22.0 器官別大分類 基本語	Number of Events
Any SAE [a] (total)		**166**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1**
Leukopenia	白血球減少症	1
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2**
Atrial fibrillation	心房細動	1
Cardiac disorder	心障害	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**10**
Ascites	腹水	1
Constipation	便秘	2
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1
Intestinal obstruction	腸閉塞	2
Nausea	悪心	1
Oesophageal disorder	食道障害	1
Stomatitis	口内炎	1
Swollen tongue	舌腫脹	1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**37**
Death	死亡	22
Disease progression	疾患進行	3
Drug ineffective	薬効欠如	1
Gait disturbance	歩行障害	2
Hernia	ヘルニア	1
Mass	腫瘤	1
Medical device site discomfort	医療機器使用部位不快感	1
Oedema	浮腫	1
Pain	疼痛	1
Pyrexia	発熱	4
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**13**
Cellulitis	蜂巣炎	2
Diverticulitis	憩室炎	1
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1
Pneumonia	肺炎	8
Sepsis	敗血症	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**6**
Fall	転倒	1
Femur fracture	大腿骨骨折	1
Foot fracture	足骨折	1
Humerus fracture	上腕骨骨折	1
Spinal fracture	脊椎骨折	1
Upper limb fracture	上肢骨折	1
Investigations	**臨床検査**	**15**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3
Blood iron decreased	血中鉄減少	1
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	1
Cardiac stress test abnormal	心臓負荷試験異常	1
Full blood count decreased	全血球数減少	1
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1

表 2.7.4.6-2 市販後に報告されたすべての重篤な有害事象（20■年■月■日時点）（続き）

MedDRA V22.0 System Organ Class Preferred term	MedDRA V22.0 器官別大分類 基本語	Number of Events
Paracentesis	穿刺	1
Platelet count decreased	血小板数減少	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**6**
Muscle twitching	筋攣縮	1
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1
Myalgia	筋肉痛	1
Pathological fracture	病的骨折	3
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**27**
Anaplastic thyroid cancer	甲状腺未分化癌	1
Bone cancer	骨癌	1
Brain neoplasm	脳新生物	1
Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌	1
Colorectal cancer	結腸直腸癌	1
Gallbladder cancer	胆嚢癌	1
Lung carcinoma cell type unspecified recurrent	再発肺癌、細胞タイプ不明	1
Metastases to bone	骨転移	1
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1
Metastasis	転移	1
Metastatic uterine cancer	遠隔転移を伴う子宮癌	1
Neoplasm	新生物	1
Neoplasm progression	新生物進行	6
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1
Neuroblastoma	神経芽腫	1
Neuroendocrine tumour of the lung metastatic	遠隔転移を伴う肺神経内分泌腫瘍	1
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	1
Ovarian cancer	卵巣癌	1
Pharyngeal neoplasm	咽頭新生物	1
Renal cancer	腎癌	1
Sarcoma	肉腫	1
Soft tissue sarcoma	軟部組織肉腫	1
Nervous system disorders	**神経系障害**	**21**
Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症	1
Central nervous system lesion	中枢神経系病変	1
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1
Dizziness	浮動性めまい	1
Hemianaesthesia	片側感覚消失	1
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	1
Lethargy	嗜眠	2
Loss of consciousness	意識消失	1
Nervous system disorder	神経系障害	1
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	3
Neurotoxicity	神経毒性	1
Paraesthesia	錯感覚	1
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1
Seizure	痙攣発作	1
Syncope	失神	2
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1
Tremor	振戦	1

表 2.7.4.6-2 市販後に報告されたすべての重篤な有害事象（20■ 年 ■ 月 ■ 日時点）（続き）

MedDRA V22.0 System Organ Class Preferred term	MedDRA V22.0 器官別大分類 基本語	Number of Events
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**5**
Haematuria	血尿	1
Nephrolithiasis	腎結石症	1
Renal disorder	腎障害	1
Renal failure	腎不全	1
Urinary retention	尿閉	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**15**
Dyspnoea	呼吸困難	1
Haemoptysis	喀血	1
Lung disorder	肺障害	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1
Pharyngeal hypoaesthesia	咽頭感覚鈍麻	1
Pharyngeal swelling	咽頭腫脹	1
Pleural effusion	胸水	1
Pneumothorax	気胸	4
Pulmonary haemorrhage	肺出血	1
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	1
Respiratory distress	呼吸窮迫	1
Respiratory failure	呼吸不全	1
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**7**
Bile duct stent insertion	胆管ステント挿入	1
Hospitalisation	入院	2
Pharyngeal operation	咽頭手術	1
Transfusion	輸血	1
Tumour excision	腫瘍切除	2
Vascular disorders	**血管障害**	**1**
Hypertension	高血圧	1

[a] Includes events reported since 26 NOV 2018 (International Birth Date) in literature, spontaneous reports, reports from compassionate use programs and observational studies

Source: Bayer ARGUS PV database extraction; Database instance ARG8P2; Last insight ETL ■-■■■-20■ 21:00:26; Status as of ■ ■■■ 20■

2.7.4.6.3 市販後データのまとめと結論

20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で市販後に報告された重篤な副作用は、ラロトレクチニブの既知の安全性プロファイルと一致している。これまでに、市販後の報告書においてラロトレクチニブに関する新たな安全性シグナルは認められていない。

2.7.4.7 付録

日本人被験者の TEAE（20■ 年 ■ 月 ■ 日時点）の一覧を表 2.7.4.7-1 に示す。死亡、重篤な TEAE の一覧は、それぞれ 5.3.5.3.3 ISS/Listing 16.2.3.3、16.2.3.2 に示す。

表 2.7.4.7-1 TEAE（日本人被験者、20■年■月■日時点）

Study	Subject ID	MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	TEAE Start Date/ Stop Date	SAE	CTCAE Grade	Related to Study Drug	Action Taken with study drug/ Other Action Taken	Outcome
20289	■	Fatigue	疲労	投与から6日後*/ 投与から8日後*	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Malaise	倦怠感	投与から6日後*/ 投与から8日後*	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Weight increased	体重増加	投与から17日後*/ -	No	2	No	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		Headache	頭痛	投与から22日後*/ 投与から24日後*	No	1	No	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Hypokalaemia	低カリウム血症	投与から22日後*/ 投与から23日後*	No	3	No	Drug interrupted/ Conmed	Recovered/ Resolved
		Hydrocephalus	水頭症	投与から103日後*/ 投与から104日後*	Yes	2	No	Dose not changed/ Conmed	Recovered/ Resolved
20289	■	Insomnia	不眠症	投与から4日後*/ -	No	1	No	Dose not changed/ Conmed	Not Recovered/ Not Resolved
		Malaise	倦怠感	投与から7日後*/ 投与から16日後*	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Constipation	便秘	投与から9日後*/ 投与から9日後*	No	1	Yes	Dose not changed/ Conmed	Recovered/ Resolved
		Constipation	便秘	投与から10日後*/ 投与から32日後*	No	2	Yes	Dose not changed/ Conmed	Recovered/ Resolved
		Constipation	便秘	投与から32日後*/ 投与から41日後*	No	1	Yes	Dose not changed/ Conmed	Recovered/ Resolved
		Taste disorder	味覚障害	投与から53日後*/ 投与から113日後*	No	2	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Malaise	倦怠感	投与から57日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		Weight increased	体重増加	投与から83日後*/ 投与から196日後*	No	2	No	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Pneumonia	肺炎	投与から112日後*/ 投与から168日後*	No	1	No	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Pain	疼痛	投与から114日後*/ -	No	1	No	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		Weight increased	体重増加	投与から197日後*/ -	No	3	No	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved

＊新薬承認情報提供時に置換

Study	Subject ID	MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	TEAE Start Date/ Stop Date	SAE	CTCAE Grade	Related to Study Drug	Action Taken with study drug/ Other Action Taken	Outcome
20289	[redacted]	Pruritus	そう痒症	投与から1日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Conmed	Not Recovered/ Not Resolved
		Constipation	便秘	投与から5日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Conmed	Not Recovered/ Not Resolved
		Arthralgia	関節痛	投与から9日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		Malaise	倦怠感	投与から9日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		Taste disorder	味覚障害	投与から12日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	投与から22日後*/ -	No	1	No	Dose not changed/ Not applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		Hepatic function abnormal	肝機能異常	投与から22日後*/ 投与から81日後*	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Diarrhoea	下痢	投与から42日後*/ 投与から45日後*	No	1	No	Drug interrupted/ Conmed	Recovered/ Resolved
		Neurogenic bladder	神経因性膀胱	投与から62日後*/ -	No	1	No	Dose not changed/ Conmed	Not Recovered/ Not Resolved
		Pyelonephritis	腎盂腎炎	投与から96日後*/ 投与から105日後*	Yes	2	No	Dose not changed/ Conmed	Recovered/ Resolved
		Pyelonephritis	腎盂腎炎	投与から106日後*/ 投与から112日後*	No	1	No	Drug interrupted/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Pyelonephritis	腎盂腎炎	投与から113日後*/ 投与から127日後*	Yes	2	No	Drug interrupted/ Conmed	Recovering/ Resolving
		Pneumonia	肺炎	投与から113日後*/ 投与から127日後*	Yes	2	No	Drug interrupted/ Conmed	Recovered/ Resolved
		Insomnia	不眠症	投与から118日後*/ -	No	1	No	Dose not changed/ Conmed	Not Recovered/ Not Resolved
		Pyelonephritis	腎盂腎炎	投与から128日後*/ 投与から136日後*	No	1	No	Drug interrupted/ Not applicable	Recovered/ Resolved
		Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	投与から137日後*/ 投与から148日後*	Yes	2	No	Drug interrupted/ Procedure	Recovering/ Resolving
		Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	投与から149日後*/ -	No	1	No	Dose not changed/ Procedure	Not recovered/ Not resolved
		Renal impairment	腎機能障害	投与から180日後*/ 投与から194日後*	Yes	2	No	Dose not changed/ Conmed	Recovered/ Resolved

＊新薬承認情報提供時に置換

Study	Subject ID	MedDRA V 22.0 Preferred term	MedDRA V 22.0 基本語	TEAE Start Date/ Stop Date	SAE	CTCAE Grade	Related to Study Drug	Action Taken with study drug/ Other Action Taken	Outcome
20289	[redacted]	Oral discomfort	口腔内不快感	投与から4日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Not recovered/ Not resolved
		Taste disorder	味覚障害	投与から4日後*/ -	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Not recovered/ Not resolved
		Dysaesthesia	異常感覚	投与から16日後*/ 投与から60日後*	No	1	Yes	Dose not changed/ Not applicable	Recovered/ Resolved
20290	[redacted]	Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	投与から56日後*/ 投与から112日後*	No	1	Yes	None/ None	Recovered/ Resolved
		Protein total decreased	総蛋白減少	投与から56日後*/ 投与から84日後*	No	1	Yes	None/ None	Recovered/ Resolved

Source: 5.3.5.2.5 20289_J/Listing 16.2.7.1、5.3.5.2.6 20290_J/Listing 16.2.3.2.1

*：データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に発現した TEAE

参考文献一覧

1) Bailey JJ et al., Expert Opin Ther Pat. 2017:27:831-849

2) Chao MV. Nature reviews Neuroscience. 2003:4:299-309

3) Drilon A. Ann Oncol. 2019:30:viii23-viii30

4) Nakagawara A. Cancer Lett. 2001:169:107-114

5) FDA, Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項