

2021年8月作成

市販直後調査

カプセル:2021年7月~2022年1月
内用液:2021年8月~2022年2月

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 -----

新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗悪性腫瘍剤 / トロポミオシン受容体キナーゼ阻害剤

劇薬・処方箋医薬品^{注)}

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

(ラロトレクチニブ硫酸塩カプセル/ラロトレクチニブ硫酸塩内用液)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

■ 警告

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

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**

はじめに

ヴァイトラックピ（ラロトレクチニブ硫酸塩カプセル／ラロトレクチニブ硫酸塩内用液）は、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）ファミリータンパク質（TRKA、TRKB、TRKC）に対して高い選択的阻害活性を有するラロトレクチニブを有効成分とした抗悪性腫瘍剤です。TRK タンパク質はヒトの正常脳において神経系の機能調節をつかさどっていることが知られています。近年、染色体再編成によってこのタンパク質をコードする神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ（*NTRK*）遺伝子にインフレイム遺伝子融合が起こると、キナーゼドメインがリン酸化されることにより下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化され、腫瘍形成の一因となっていることが分かってきました。本剤は、この腫瘍形成性 TRK 融合タンパク質（恒常的活性化された TRK ファミリータンパク質）のキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられています。

本剤では、本邦において、2021年3月に「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を適応症として製造販売に関する承認を取得しました。外国においても、既に欧米をはじめとした各国で販売が開始されています。

本解説書では、本剤の使用に際しての注意事項などを、添付文書における「使用上の注意」に関する項目の順に解説しています。本剤ご使用の際は、本解説書を精読いただきますようお願いいたします。なお、本解説書は承認時の情報に基づき作成しています。承認後に集積した情報に基づき添付文書を改訂する場合がありますので、適宜最新の知見（最新の添付文書、適正使用ガイド、製品情報概要、インタビューフォーム等）を確認の上、個々の患者のリスクとベネフィットのバランスを検討した上で、適正にご使用いただきますようお願いいたします。また、併せて関連する薬剤（相互作用が考えられる併用薬等）の最新情報も確認いただきますようお願いいたします。

本剤の投与は、重篤な副作用が発生した際に、速やかに当該施設または連携施設において副作用の鑑別に必要な検査を実施し、直ちに副作用に対応できる体制が整っている施設で行ってください。また、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与してください。治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与いただきますようお願いいたします。

目 次

■ 警告.....	1
■ 禁忌.....	1
■ 効能又は効果.....	2
効能又は効果に関連する注意.....	2
■ 用法及び用量.....	4
用法及び用量に関連する注意.....	5
■ 重要な基本的注意.....	7
■ 特定の背景を有する患者に関する注意.....	8
■ 相互作用.....	10
■ 副作用.....	12
■ 適用上の注意.....	18
■ その他の注意.....	19

<参考>

臨床試験における主な患者選択基準と除外基準

■ 警告

1. 警告

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

【解説】

本剤の使用経験は臨床試験を含め非常に限られており、現時点で必ずしも本剤の全ての副作用を特定できていない可能性があります。本剤の投与は、これまでに判明していなかった副作用が発現した場合等の緊急時にも十分に対応できる医療施設で行ってください。

また、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与を行ってください。

添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」等の本剤の安全性情報等を把握した上で、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分に説明を行い、同意を得てから本剤による治療を開始してください。

■ 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

一般的な「使用上の注意」の記載に準じて、本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者を禁忌としました。

■ 効能又は効果

4. 効能又は効果

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

5.2 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

【解説】

神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ (*NTRK*) 融合遺伝子は、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) である TRKA、TRKB 及び TRKC の恒常的活性化を促し、*NTRK* 融合遺伝子陽性癌の形成を導くと考えられています。したがって、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有する患者に対しては、TRKA、TRKB 及び TRKC の恒常的活性化を阻害する治療が有効であると考えられます。

ラロトレクチニブは、経口投与可能な、TRKA、TRKB 及び TRKC に対する選択性の高いアデノシン三リン酸 (ATP) 競合型キナーゼ阻害剤です。進行固形腫瘍を有する 18 歳以上の患者を対象とした海外第 I 相試験 (試験 20288)、*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された進行固形腫瘍を有する 12 歳以上の患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (試験 20289) 及び進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する 21 歳以下の患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (試験 20290) 等の臨床試験を実施することにより、ラロトレクチニブの *NTRK* 融合遺伝子を有する癌腫に対する癌腫横断的な有効性及び良好な安全性プロファイルが確認されました。これらの結果を含む臨床試験成績に基づき本邦においても審査が行われ、「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を「効能又は効果」として本剤の製造販売が承認されました。

なお、承認申請時まで確認された臨床試験成績において、*NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者

における奏効率は1%と低く、*NTRK* 融合遺伝子陽性患者にのみ有効であることが示されています。したがって、ラロトレクチニブは、適切な分子生物学的分析法にて、*NTRK* 融合遺伝子の存在が確認された癌患者のみを特定して使用される必要があると考えられます。本剤の投与に際しては、適切に *NTRK* 融合遺伝子の有無を確認し、*NTRK* 融合遺伝子陽性の患者にのみ投与いただきますようお願いいたします。

補助療法としての本剤の有効性及び安全性の検証を目的とした試験は実施されていません。術後等における本剤を用いた補助療法の有効性・安全性は確立されておらず、本剤を術後等の補助療法に使用することは推奨されません。

本剤は、作用機序および臨床試験データから、概ね癌腫を問わず有効性が期待できると考えられているものの、例数が少ないために有効性と安全性のバランスを確認できなかった癌腫や臨床試験に組み入れられなかった癌腫が存在します。臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、添付文書の「17. 臨床成績」の項、適正使用ガイド、製品情報概要等の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の知見も踏まえて本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行ってください。

■ 用法及び用量

6. 用法及び用量

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

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

【解説】

進行固形腫瘍を有する 18 歳以上の患者を対象とした海外第 I 相試験（試験 20288）において、成人患者におけるラロトレクチニブの推奨用法用量は 100mg 1 日 2 回と判断されました。

また、進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する 21 歳以下の患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（試験 20290）において、小児では年齢にかかわらず 100mg/m² 1 日 2 回（最大 100mg を 1 日 2 回）の用法用量とした場合に、100mg を 1 日 2 回投与した成人患者と同程度の曝露量が得られることが示され、小児患者におけるラロトレクチニブの推奨用法用量は 100mg/m² 1 日 2 回（最大 100mg を 1 日 2 回）と決定されました。

これらの推奨用法用量が用いられた主な臨床試験（試験 20288、試験 20289、試験 20290）では、*NTRK* 融合遺伝子腫瘍を有する被験者に対する持続的な臨床効果及び良好な安全性プロファイルが確認されました。

日本人における用法及び用量

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 20381）及び非日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（試験 20292）の結果から、日本人及び非日本人との間に薬物動態の差がないことが示唆されました。また、母集団薬物動態解析モデルでの分析結果から、人種／民族はラロトレクチニブの薬物動態に影響を与える共変量でないことが示されました。

試験 20289 に組み入れられた国内被験者 3 例において DLT は認められず、安全性に問題がなかったことから、日本人においても非日本人で設定された推奨用法用量は忍容可能であると判断されました。

なお、2019 年 11 月 15 日時点では、試験 20289 に 4 例、試験 20290 に 2 例の日本人被験者にラロトレクチニブが投与されました。これらの被験者については投与期間が短かったものの、6 例中 2 例で PR、2 例で SD がみられており、日本人被験者でもラロトレクチニブの有効性が示唆されています。

用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

・用量調節基準^{※1}

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

※1: 3 段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。

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

・副作用発現時の用量調節基準

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

【解説】

7.1 項

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、臨床試験では検討されていません。有効性及び安全性が確立していないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法は推奨されません。

7.2 項

経口液剤は、小児患者においてカプセル剤では用量調節が困難な場合や、嚥下障害等によりカプセル剤の投与が困難な場合に使用されることが想定されています。小児患者において、成長に伴いカプセル剤で用量調節が可能となる等、臨床上の必要性に応じて経口液剤からカプセル剤又はカプセル剤から経口液剤への切換えを行う場合は、添付文書 16.2.3 の項を参照し、カプセル剤に対する経口液剤の相対的バイオアベイラビリティの結果を理解した上で、患者の状態をより慎重に観察してください。

なお、カプセル剤と経口液剤との間の生物学的同等性は示されていませんが、臨床成績に鑑みて、当該切換えが有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えています。

参照) 16.2.3 液剤の相対的バイオアベイラビリティ

健康成人 18 例に、本剤 100mg (液剤) を単回経口投与したとき、カプセル剤投与に対する液剤投与におけるラトロレクチニブの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.36 及び 1.04 であった (外国人データ)。[7.2 参照]

7.3 項

臨床試験 (試験 20289, 20290 を含む) で用いられた休薬基準及び中止基準を踏まえ、その臨床試験成績を考慮して設定しました。

本剤投与による副作用が疑われる場合には、「副作用発現時の用量調節基準」に従って休薬・減量又は投与の中止を検討してください。減量して投与を継続する場合には、適宜 1 段階ずつ用量調節を行ってください。なお、3 段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止してください。

3 段階減量により 1 回 $25\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回経口投与している小児は、体表面積が 1.0m^2 を超えた場合でも、この投与量で継続する必要があることにもご注意ください。

■ 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]
- 8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

【解説】

臨床試験（試験 20289, 20290 ; N=189）において、20%以上の被験者に本剤との因果関係を否定できないトランスアミナーゼ上昇（ALT増加、AST増加）が報告されました。このうち重篤と評価されたものは各1例でしたが、実臨床下では患者の状態によっては重篤な肝機能障害に至るリスクが高くなる可能性が考えられ、重症化を防ぐためにも早期の異常値の検出が必要です。本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

臨床試験（試験 20289, 20290 ; N=189）において、本剤との因果関係を否定できない好中球減少（10.6%）、白血球減少（9.0%）、貧血（7.9%）、血小板減少（4.2%）、リンパ球減少（3.7%）等の骨髄抑制に関連する事象が報告されました。これらのうち重篤と評価された副作用はありませんでしたが、実臨床下では患者の状態によっては重篤に至るリスクが高くなる可能性が考えられ、重症化を防ぐためにも早期の異常値の検出が必要です。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

■ 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B又はC)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。
[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性は、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。*NTRK1*、*NTRK2*及び*NTRK3*遺伝子をそれぞれ欠損したノックアウトマウスでは、神経系の異常により生後早期に死亡することが報告されており、本剤の作用機序から、本剤が投与された場合、胎児へ有害な影響を及ぼす可能性がある¹⁾⁻³⁾。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性はある。[15.2参照]

【解説】

9.3 項

試験 20296 (肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象とした試験)において、軽度 (Child-Pugh 分類A)、中等度 (Child-Pugh 分類B) 又は重度 (Child-Pugh 分類C) の肝機能障害を有する被験者にラロトレクチニブ 100mg を単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して C_{max} がそれぞれ約 1.1、1.1 及び 1.5 倍高く、AUC (0- t_{last}) がそれぞれ約 1.3、2.0 及び 3.2 倍高いという結果 (外国人データ) が得られました。当該試験結果に鑑み、中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類B 又は C) に本剤を投与する場合は減量を考慮し、投与中は定期的に肝機能検査等を行い、患者の状態をより慎重に観察してください。

9.4 項、9.5 項

NTRK1、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子をそれぞれ欠損したノックアウトマウスでは、神経系の異常により生後早期に死亡することが報告されており、本剤の作用機序を考慮すると胎児に有害作用を及ぼすリスクを否定できない¹⁻³⁾ ため、妊婦患者には本剤の投与は推奨されません。本剤投与中及び投与終了から一定期間は妊娠可能な女性患者には適切な避妊を行うよう指導してください。治療上の有益性が危険性を上回ると判断され、やむを得ず妊婦患者に投与する場合には、本剤投与による胎児への潜在的リスクについて患者に十分に説明してください。なお、本剤は、動物（ラット、ウサギ）において胎盤を通過することが報告されています。本剤を投与した場合、ヒトにおいても胎児が本剤に曝露される可能性は否定できません。

1) Smeyne RJ, et al. : Nature. 1994; 368: 246-249

2) Klein R, et al. : Cell. 1993; 75: 113-122

3) Klein R, et al. : Nature. 1994; 368: 249-251

9.6 項

本剤は BCRP (breast cancer resistance protein) の基質であるため、乳汁移行の可能性ががあります。乳汁移行に関するデータはありませんが、授乳中の児に対する本剤の未知のリスクを考慮し、投与中及び投与終了後 3 日間（ラロトレクチニブ及び代謝物の血漿中濃度の半減期の 6 倍）は授乳しないことが望ましい旨指導してください。

■ 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A によって代謝される。また、CYP3A に対して弱い阻害作用を示す。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポリコナゾール等 グレープフルーツ含有食品 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 シクロスポリン、キニジン、タクロリムス等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

【解説】

薬物動態試験（試験 20293）において、強力な CYP3A 阻害剤の一つであるイトラコナゾールとの併用により本剤の AUC が約 4.3 倍に上昇したことを踏まえ、他の強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用によっても AUC が大きく上昇する可能性が考えられました。

強力な又は中等度の CYP3A 阻害剤との併用は、本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、

可能な限りを避けてください。やむを得ず併用する場合は本剤の減量を検討し、投与中は患者の状態をより慎重に観察してください。

薬物動態試験（試験 20293）において、強力な CYP3A 誘導剤の一つであるリファンピシンの併用により本剤の AUC が約 81% 減少したことを踏まえ、他の強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用によっても AUC が大きく低下する可能性が考えられました。

強力な又は中等度の CYP3A 誘導剤との併用は、本剤の有効性を減弱させるおそれがあるため、可能な限り避けてください。

薬物動態試験（試験 20295）において、本剤の併用によってミダゾラム及び 1-水酸化ミダゾラムの曝露量に 2 倍未満の上昇が認められたことから、本剤は弱い CYP3A4 阻害剤であることが示唆されました。CYP3A の基質となる薬剤と併用する場合は、その薬剤の副作用が増強されるおそれがあると考えられます。患者の状態を慎重に観察し副作用の発現に十分注意してください。

■ 副作用

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT 増加(28.0%)、AST 増加(23.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。
[8.1参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少(10.6%)、白血球減少(9.0%)、貧血(7.9%)、血小板減少(4.2%)、リンパ球減少(3.7%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.3 中枢神経系障害

浮動性めまい(17.5%)、錯感覚(2.6%)、歩行障害(1.6%)、運動失調(0.5%)、認知障害(0.5%)等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
胃腸障害	悪心(10.6%)、便秘(10.1%)、 味覚異常、嘔吐、下痢	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	筋力低下
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(14.3%)、浮腫	
神経系障害	頭痛	
皮膚および皮下組織障害	発疹	
その他	体重増加	Al-P 増加

【解説】

成人を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(試験 20289)及び小児を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(試験 20290)において承認された用法・用量が投与された 189 例(試験 20289: 116 例、試験 20290: 73 例)の患者の情報に基づき、報告件数、治験担当医師の評価、本剤の薬理作用等を考慮の上、主な副作用として特定し、特に注意を要するものを「重大な副作用」、それ以外を「その他の副作用」として設定しました。

「その他の副作用」については、上記 2 試験における発現割合が 5.0%（10 例）以上の事象を記載しました。また、当社の中核データシートに記載されている事象（筋力低下、Al-P 増加）も追記しました。

なお、以下の副作用については同類事象を統合した発現割合としました。

- ・好中球減少：好中球数減少、好中球減少症
- ・白血球減少：白血球数減少、白血球減少症
- ・血小板減少：血小板数減少、血小板減少症
- ・味覚異常：味覚異常、味覚障害
- ・浮腫：末梢性浮腫、末梢腫脹、腫脹
- ・発疹：発疹、斑状丘疹状発疹、そう痒性発疹

主な臨床試験（試験 20289 及び試験 20290）で報告された副作用（製造販売承認申請時）を以下の表に示します。

表 成人を対象とした国際共同第 II 相試験（試験 20289）、及び、小児を対象とした国際共同第 I / II 相試験（試験 20290）^注 で報告された副作用（N=189）

MedDRA ver. 22.0 基本語	副作用 n (%)	
	全グレード	グレード3以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (28.0%)	7 (3.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	44 (23.3%)	2 (1.1%)
浮動性めまい	33 (17.5%)	
疲労	27 (14.3%)	
悪心	20 (10.6%)	2 (1.1%)
好中球減少（好中球数減少、好中球減少症を含む）	20 (10.6%)	8 (4.2%)
便秘	19 (10.1%)	
白血球減少（白血球数減少、白血球数減少症を含む）	17 (9.0%)	
体重増加	16 (8.5%)	1 (0.5%)
貧血	15 (7.9%)	2 (1.1%)
筋肉痛	15 (7.9%)	1 (0.5%)
味覚異常（味覚異常、味覚障害を含む）	13 (6.9%)	
浮腫（末梢性浮腫、末梢腫脹、腫脹を含む）	12 (6.3%)	
嘔吐	12 (6.3%)	
頭痛	11 (5.8%)	1 (0.5%)
下痢	11 (5.8%)	
発疹（発疹、斑状丘疹状発疹、そう痒性発疹を含む）	10 (5.3%)	
関節痛	9 (4.8%)	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.8%)	

MedDRA ver. 22.0 基本語	副作用 n (%)	
	全グレード	グレード3以上
血小板減少 (血小板数減少、血小板減少症を含む)	8 (4.2%)	
リンパ球数減少	7 (3.7%)	
筋痙縮	7 (3.7%)	
ほてり	6 (3.2%)	
鼓腸	6 (3.2%)	
低アルブミン血症	6 (3.2%)	
腹痛	5 (2.6%)	1 (0.5%)
錯感覚	5 (2.6%)	
四肢痛	5 (2.6%)	
上腹部痛	5 (2.6%)	
食欲亢進	5 (2.6%)	
皮膚乾燥	5 (2.6%)	
末梢性感覚ニューロパチー	5 (2.6%)	
そう痒症	4 (2.1%)	
血中クレアチニン増加	4 (2.1%)	
呼吸困難	4 (2.1%)	
高カリウム血症	4 (2.1%)	
食欲減退	4 (2.1%)	
末梢性ニューロパチー	4 (2.1%)	
無力症	4 (2.1%)	
高血糖	3 (1.6%)	1 (0.5%)
関節腫脹	3 (1.6%)	
血中コレステロール増加	3 (1.6%)	
倦怠感	3 (1.6%)	
高血圧	3 (1.6%)	
消化不良	3 (1.6%)	
体重減少	3 (1.6%)	
発熱	3 (1.6%)	
皮膚疼痛	3 (1.6%)	
歩行障害	3 (1.6%)	
過敏症	2 (1.1%)	1 (0.5%)
血中ビリルビン増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)
高ナトリウム血症	2 (1.1%)	1 (0.5%)
低ナトリウム血症	2 (1.1%)	1 (0.5%)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.1%)	
ヘモグロビン増加	2 (1.1%)	
悪寒	2 (1.1%)	

MedDRA ver. 22.0 基本語	副作用 n (%)	
	全グレード	グレード3以上
易刺激性	2 (1.1%)	
異常感覚	2 (1.1%)	
咳嗽	2 (1.1%)	
口腔知覚不全	2 (1.1%)	
紅斑	2 (1.1%)	
高マグネシウム血症	2 (1.1%)	
総蛋白減少	2 (1.1%)	
脱毛症	2 (1.1%)	
蛋白尿	2 (1.1%)	
背部痛	2 (1.1%)	
敏感肌	2 (1.1%)	
腹部膨満	2 (1.1%)	
離脱症候群	2 (1.1%)	
疼痛	2 (1.1%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝細胞損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心電図QT延長	1 (0.5%)	1 (0.5%)
人格変化	1 (0.5%)	1 (0.5%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)	
びくびく感	1 (0.5%)	
マグネシウム欠乏	1 (0.5%)	
リウマチ性障害	1 (0.5%)	
リンパ球数増加	1 (0.5%)	
レイノー現象	1 (0.5%)	
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	
咽頭炎	1 (0.5%)	
運動失調	1 (0.5%)	
顎痛	1 (0.5%)	
滑液嚢腫	1 (0.5%)	
感覚障害	1 (0.5%)	
肝機能異常	1 (0.5%)	
肝酵素上昇	1 (0.5%)	
眼窩周囲浮腫	1 (0.5%)	
顔面腫脹	1 (0.5%)	
記憶障害	1 (0.5%)	
協調運動異常	1 (0.5%)	

MedDRA ver. 22.0 基本語	副作用 n (%)	
	全グレード	グレード3以上
胸水	1 (0.5%)	
筋骨格不快感	1 (0.5%)	
筋力低下	1 (0.5%)	
偶発的過量投与	1 (0.5%)	
頸部痛	1 (0.5%)	
激越	1 (0.5%)	
血中重炭酸塩減少	1 (0.5%)	
血尿	1 (0.5%)	
限局性浮腫	1 (0.5%)	
光輪視	1 (0.5%)	
口の感覚鈍麻	1 (0.5%)	
口腔真菌感染	1 (0.5%)	
口腔内痛	1 (0.5%)	
口腔内不快感	1 (0.5%)	
口内炎	1 (0.5%)	
口内乾燥	1 (0.5%)	
口内知覚過敏	1 (0.5%)	
甲状腺機能低下症	1 (0.5%)	
甲状腺腫瘍	1 (0.5%)	
高クロール血症	1 (0.5%)	
高トリグリセリド血症	1 (0.5%)	
骨髄浮腫	1 (0.5%)	
四肢の変形	1 (0.5%)	
耳痛	1 (0.5%)	
耳不快感	1 (0.5%)	
耳鳴	1 (0.5%)	
自律神経失調	1 (0.5%)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5%)	
振戦	1 (0.5%)	
精神的機能障害	1 (0.5%)	
精巣痛	1 (0.5%)	
舌不快感	1 (0.5%)	
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.5%)	
多汗症	1 (0.5%)	
第一度房室ブロック	1 (0.5%)	
第二度房室ブロック	1 (0.5%)	
胆汁うっ滞	1 (0.5%)	

MedDRA ver. 22.0 基本語	副作用 n (%)	
	全グレード	グレード3以上
知覚過敏	1 (0.5%)	
注意力障害	1 (0.5%)	
潮紅	1 (0.5%)	
聴力低下	1 (0.5%)	
爪破損	1 (0.5%)	
低カリウム血症	1 (0.5%)	
低マグネシウム血症	1 (0.5%)	
低リン酸血症	1 (0.5%)	
低血圧	1 (0.5%)	
低蛋白血症	1 (0.5%)	
糖尿	1 (0.5%)	
動悸	1 (0.5%)	
洞性頻脈	1 (0.5%)	
尿失禁	1 (0.5%)	
認知障害	1 (0.5%)	
排尿躊躇	1 (0.5%)	
発声障害	1 (0.5%)	
皮膚癬痕拘縮	1 (0.5%)	
鼻炎	1 (0.5%)	
鼻閉	1 (0.5%)	
不随意性筋収縮	1 (0.5%)	
複視	1 (0.5%)	
蜂巣炎	1 (0.5%)	
霧視	1 (0.5%)	
毛髪成長異常	1 (0.5%)	
毛髪変色	1 (0.5%)	
抑うつ気分	1 (0.5%)	
落ち着きのなさ	1 (0.5%)	
流涙増加	1 (0.5%)	
流涎過多	1 (0.5%)	
冷感	1 (0.5%)	
睫毛変色	1 (0.5%)	
羞明	1 (0.5%)	
肛門失禁	1 (0.5%)	

グレード5の副作用はありませんでした。

(データカットオフ：2019年7月15日)

注) 承認された用法及び用量に該当しない用量が投与された被験者より報告された副作用は除外しています。

■ 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈内用液〉

14.1.1 凍結を避け、2～8℃で保存すること。

14.1.2 開封後 30 日以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈カプセル〉

14.2.1 カプセルは開けたり、噛んだり、つぶしたりせず、そのまま多めの水で服用すること。

〈内用液〉

14.2.2 ピペットを用いて経口投与する。なお、経鼻又は胃栄養チューブを介して投与することもできる。

【解説】

本剤の取扱いについて注意事項を記載しました。適宜患者にご指導いただきますようお願いいたします。

内用液について、2～8℃で保存し、開封後は 30 日以内にご使用いただき、残液が発生した場合は、使用済のボトル及びピペットと併せて廃棄袋に入れて医療機関に返却いただくことにより、適切に廃棄いただきますようお願いいたします。なお、薬液が皮膚などに付着した場合は、すぐに水で洗い流すよう指導してください。

■ その他の注意

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

【解説】

幼若ラットを用いた試験において、生後7日から投与を開始したところ、生後9～16日にかけて雄は高用量、雌は中用量から死亡／安楽死がみられました。成獣ラットの4週間投与試験では死亡／安楽死はみられず、13週間投与試験では主として皮膚病変に起因した死亡／安楽死が投与49日以降にみられましたが、幼若ラットよりも C_{max} が3～45倍、 AUC_{0-24} が2～48倍高くなる用量を投与しても、投与早期の死亡／安楽死はみられませんでした。したがって、幼若ラットでは成獣ラットに比べて投与早期の死亡／安楽死に関する感受性が高いと考えられました。なお、幼若ラットを用いた試験で死亡／安楽死がみられた用量における幼若ラットの曝露量は、小児患者の臨床曝露量に対して雄が2.5倍、雌は0.7倍でした。

現時点ではヒトへの外挿性は明らかではありませんが、留意が必要です。

<参考> 臨床試験における主な患者選択基準と除外基準

主な選択基準

		試験 20289	試験 20290		
			第 I 相 用量漸増パート	第 I 相 拡大パート	第 II 相パート
年齢		12 歳以上 ^a	21 歳以下		21 歳以下 ^b
病態	局所進行または遠隔転移を有する固形癌	● (中枢神経系原発腫瘍 ^c を対象に含む)	● ^e (乳児線維肉腫 ^d 、中枢神経系原発腫瘍 ^e を対象に含む)		● ^e (乳児線維肉腫 ^{d,f} 、中枢神経系原発腫瘍 ^{e,g} を対象に含む)
	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性	● ^{h,i}	●	● ^j	● ^{h,j} (<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の良性腫瘍を有する患者も組入可)
	RECIST Ver1.1 又は RANO で定義された測定可能病変を有する	● [測定可能病変を有さない場合でも、評価可能であればコホート 8 (他の固形癌および評価可能であるが測定不能の病変) に組入可]	● ^k		● ^l
	PS	(16 歳以上) ECOG-PS 3 以上 (16 歳未満) Lansky-PS 40 以上 RANO で評価された中枢神経系原発腫瘍を有する場合、 (16 歳以上) Karnofsky-PS 50 以上 (16 歳未満) Lansky-PS 50 以上	(16 歳以上) Karnofsky-PS 50 以上 (16 歳未満) Lansky-PS 50 以上		
治療歴	(再発)進行または既存治療に不応	● (標準治療に忍容性がない、または臨床的に意味のある効果を得られる可能性が低いと判断されたものも許容)	● [標準治療または根治的(全身)治療が存在しないものも許容]		
	骨髄抑制性化学療法歴を有する場合	●	最終投与後 21 日以上経過 ^m (ニトロソウレア系抗癌剤の場合: 42 日以上経過)		
	化学療法以外の治験薬または抗癌治療歴を有する場合	—	本剤投与開始まで 2 週間または前治療の半減期の 5 倍の期間(いずれか短い方)に投与を受けていない ⁿ		
	免疫療法歴を有する場合 (ステロイドを除く、免疫チェックポイント阻害薬など)	—	最終投与後 42 日以上経過 ^m		
	放射線療法歴を有する場合	施行後 12 週超経過 (中枢神経系原発腫瘍の場合)	施行後 14 日以上経過 ^m (局所緩和的照射の場合) 施行後 42 日以上経過 ^m (大量骨髄放射線照射の場合)		
臓器機能	ALT 値	ULN の 2.5 倍未満 (肝機能異常が悪性腫瘍によるものである場合: ULN の 5 倍未満)	ULN の 2.5 倍以下		
	AST 値	ULN の 2.5 倍未満 (肝機能異常が悪性腫瘍によるものである場合: ULN の 5 倍未満)	—		
	総ビリルビン値	ULN の 2.5 倍未満 (胆道閉塞の場合を除く) ⁿ	ULN の 2.5 倍以下 (年齢群別) ^o		
	腎機能	血清クレアチニン値: ULN の 2.0 倍未満 [または推算糸球体ろ過量: 30mL/min 以上 (Cockcroft-Gault 式)]	推算糸球体ろ過量: 30mL/min/1.73m ² 以上 (または、血清クレアチニン値の基準値を満たす) ^p		

血算値	絶対好中球数	—	1.0×10 ⁹ /L 以上 (骨髄浸潤が認められていない患者) 0.75×10 ⁹ /L 以上 (骨髄浸潤を有する患者)
	血小板数	—	100.0×10 ⁹ /L 以上 (輸血可、骨髄浸潤が認められていない患者) 50.0×10 ⁹ /L 以上 (輸血可、骨髄浸潤を有する患者)
	ヘモグロビン	—	8.0g/dL 以上 (輸血可、骨髄浸潤が認められていない患者) 8.0g/dL 以上 (輸血可、骨髄浸潤を有する患者)

主な除外基準

		試験 20289	試験 20290
治療歴	治験薬または抗癌剤の治療歴	[本剤投与開始前まで2週間以内または前治療の半減期の5倍以内(いずれか短い方)、かつ臨床的に意味のある毒性が回復していない]	—
	TRKを標的としたチロシンキナーゼ阻害薬(既承認薬または治験薬)による治療中の病勢進行	● (投与期間が28日未満で、不耐容のため投与中止に至ったものは組入可)	● (第II相パートにおいて、投与期間が28日未満で、不耐容のため投与中止に至ったものは組入可)
	強いCYP3A4阻害薬または誘導薬の併用	●	● (併用可能とした薬剤を除く)
	本剤投与開始前の大手術歴	—	本剤投与開始まで14日以内
合併症・既往歴	症候性または不安定な中枢神経系の病変(脳転移を含む)	● ^q	—
	心血管疾患(例:心筋梗塞、心筋症、QTc延長)	● ^r (本剤投与開始まで3ヵ月間以内)	●
	活動性の感染症の病歴	●	●
	本剤の有効性評価を制限するおそれのあるコントロール不良な悪性腫瘍の併発	● (子宮頸部、乳房または皮膚の上皮内癌、表在性膀胱癌、限局期の前立腺癌、皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌等は組入可)	—
	吸収不良症候群または経口吸収に影響を与えるその他の疾患	—	●
	妊娠中・授乳中	●	●

- a: 日本国内では、被験者が20歳未満である場合、本人およびその代諾者の双方より文書による同意を取得すること
- b: <第I相拡大パートを含む> 小児患者に典型的な組織型の腫瘍と診断され、かつ *NTRK* 融合遺伝子が確認されている21歳以上の患者については、実施医療機関の治験責任(分担)医師と治験依頼者の医学専門家が協議し登録を検討可
- c: ①中枢神経系原発腫瘍に対して推奨されるまたは適切な放射線療法または化学療法を含む前治療を受けたことがあるもの。ただし、放射線療法はサイクル1の第1日前12週間よりも前に完了していること。②二次元で測定可能な病変(MRIで確認されRANOで評価可能)を一つ以上有するもの。加えて、測定可能病変のうち一つ以上で各次元における病変径が1cm以上あり、複数の画像スライスで認められるもの。③登録まで28日以内の画像検査の実施。なお、ステロイド剤の投与を受けている場合、画像評価前の少なくとも5日間および画像評価中はステロイド剤の用量が一定であること
- d: 外科的完全切除には外観を損なう手術または肢切断を要すると判断された局所進行性乳児線維肉腫
- e: ①登録まで7日間の神経学的検査結果が安定しており、神経学的に安定していると判断されるもの。②登録まで7日以内に中枢神経系症状に対処するためのステロイド剤の増量を要していないもの
- f: 転移を伴う乳児線維肉腫
- g: 本剤投与開始まで28日間以内に画像検査が実施されているもの。ステロイド剤を必要としている場合は、画像検査直前の7日間以上および画像検査中は一定用量で投与されていること
- h: 米国のCLIAの認証またはそれと同等の認証を受けた検査機関の事前検査で判定
- i: 同意取得時に治験依頼者が認証を確認していない検査機関で *NTRK* 融合遺伝子が特定されたものは登録可
- j: 乳児線維肉腫、CMNまたは分泌性乳癌の場合は、FISHもしくはRT-PCRにより *ETV6* 再構成が確認されているか、またはNGSにより *NTRK* 融合遺伝子が確認されているもの
- k: RECIST、RANOまたはINRCに基づく評価可能または測定可能病変を有する
- l: RECIST、RANOまたはINRCに基づく測定可能病変を有する固形腫瘍または中枢神経系原発腫瘍を有する

- m: 過去に行われたすべての抗癌化学療法の急性毒性作用から完全に回復していること
- n: ジルベール病の既往があり、間接ビリルビン値のみが上昇しているものは登録可
- o: ジルベール病が確認されているものは治験依頼者の承認を得た上で登録可
- p: 治験実施計画書に示す年齢および性別を考慮した血清クレアチニン値の基準を満たす (Laetsch TW, et al. Lancet Oncol. 2018; 19: 705-14 Supplementary appendix 参照)
- q: 無症候性の脳転移を有するもの、および中枢神経系原発腫瘍を有するものは登録可
- r: 不安定なまたは臨床的に重大な活動性の心血管疾患

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

製品の概要

本解説書は承認時の情報に基づいて作成しています。
以下のサイトに最新の添付文書が掲載されていますので
本剤の使用にあたって適宜ご確認をお願いします。

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

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)