

臨床成績

副作用

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

主な副作用(安全性解析集団 116 例、全グレードの発現率 5%以上)

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

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

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

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはラ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。

3. 副作用集計

1) 国際共同第II相試験 (NAVIGATE試験) における全副作用

12歳以上のNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第II相試験において、116例中95例(81.9%)に副作用が確認されました。このうち、グレード3又は4の副作用は12例(10.3%)であり、グレード5の副作用は認められませんでした。

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	NAVIGATE試験 (n=116)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
血液およびリンパ系障害			
貧血	6(5.2%)	2(1.7%)	0
心臓障害			
第一度房室ブロック	1(0.9%)	0	0
第二度房室ブロック	1(0.9%)	0	0
動悸	1(0.9%)	0	0
耳および迷路障害			
耳不快感	1(0.9%)	0	0
耳痛	1(0.9%)	0	0
聴力低下	1(0.9%)	0	0
耳鳴	1(0.9%)	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	1(0.9%)	0	0
眼障害			
複視	1(0.9%)	0	0
睫毛変色	1(0.9%)	0	0
光輪視	1(0.9%)	0	0
眼窩周囲浮腫	1(0.9%)	0	0
霧視	1(0.9%)	0	0
胃腸障害			
悪心	12(10.3%)	1(0.9%)	0
便秘	12(10.3%)	0	0
下痢	7(6.0%)	0	0
嘔吐	7(6.0%)	0	0
消化不良	3(2.6%)	0	0
鼓腸	3(2.6%)	0	0
腹部膨満	2(1.7%)	0	0
上腹部痛	2(1.7%)	0	0
口腔知覚不全	2(1.7%)	0	0
腹痛	1(0.9%)	0	0
肛門失禁	1(0.9%)	0	0
口内乾燥	1(0.9%)	0	0
口の感覚鈍麻	1(0.9%)	0	0
口腔内不快感	1(0.9%)	0	0
口内知覚過敏	1(0.9%)	0	0
口腔内痛	1(0.9%)	0	0
流涎過多	1(0.9%)	0	0
口内炎	1(0.9%)	0	0
舌不快感	1(0.9%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	22(19.0%)	0	0
末梢性浮腫	10(8.6%)	0	0
歩行障害	3(2.6%)	0	0
倦怠感	3(2.6%)	0	0
発熱	3(2.6%)	0	0
悪寒	2(1.7%)	0	0
疼痛	2(1.7%)	0	0
末梢腫脹	2(1.7%)	0	0
離脱症候群	2(1.7%)	0	0
無力症	1(0.9%)	0	0
冷感	1(0.9%)	0	0
びくびく感	1(0.9%)	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	NAVIGATE試験 (n=116)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
限局性浮腫	1(0.9%)	0	0
腫脹	1(0.9%)	0	0
顔面腫脹	1(0.9%)	0	0
肝胆道系障害			
肝炎	1(0.9%)	0	1(0.9%)
肝細胞損傷	1(0.9%)	1(0.9%)	0
胆汁うっ滞	1(0.9%)	0	0
肝機能異常	1(0.9%)	0	0
免疫系障害			
過敏症	2(1.7%)	1(0.9%)	0
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	1(0.9%)	0	0
口腔真菌感染	1(0.9%)	0	0
咽頭炎	1(0.9%)	0	0
鼻炎	1(0.9%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
偶発的過量投与	1(0.9%)	0	0
皮膚瘢痕拘縮	1(0.9%)	0	0
臨床検査			
ALT増加	31(26.7%)	3(2.6%)	2(1.7%)
AST増加	27(23.3%)	1(0.9%)	1(0.9%)
体重増加	14(12.1%)	0	0
白血球数減少	7(6.0%)	0	0
好中球数減少	4(3.4%)	0	0
血中コレステロール増加	3(2.6%)	0	0
血中ビリルビン増加	2(1.7%)	1(0.9%)	0
血中ALP増加	2(1.7%)	0	0
リンパ球数減少	2(1.7%)	0	0
血小板数減少	2(1.7%)	0	0
体重減少	2(1.7%)	0	0
血中クレアチニン増加	1(0.9%)	0	0
肝酵素上昇	1(0.9%)	0	0
代謝および栄養障害			
食欲亢進	3(2.6%)	0	0
食欲減退	2(1.7%)	0	0
高血糖	2(1.7%)	0	0
高ナトリウム血症	1(0.9%)	0	0
高トリグリセリド血症	1(0.9%)	0	0
低カリウム血症	1(0.9%)	0	0
低マグネシウム血症	1(0.9%)	0	0
低リン酸血症	1(0.9%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	13(11.2%)	1(0.9%)	0
関節痛	8(6.9%)	1(0.9%)	0
筋痙攣	6(5.2%)	0	0
関節腫脹	3(2.6%)	0	0
四肢痛	3(2.6%)	0	0
背部痛	1(0.9%)	0	0
筋力低下	1(0.9%)	0	0
筋骨格不快感	1(0.9%)	0	0
頸部痛	1(0.9%)	0	0
滑液嚢腫	1(0.9%)	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	NAVIGATE試験 (n=116)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
神経系障害			
浮動性めまい	32 (27.6%)	0	0
頭痛	7 (6.0%)	1 (0.9%)	0
味覚異常	7 (6.0%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (4.3%)	0	0
味覚障害	5 (4.3%)	0	0
末梢性ニューロパチー	4 (3.4%)	0	0
錯感覚	4 (3.4%)	0	0
異常感覚	2 (1.7%)	0	0
運動失調	1 (0.9%)	0	0
自律神経失調	1 (0.9%)	0	0
認知障害	1 (0.9%)	0	0
協調運動異常	1 (0.9%)	0	0
注意力障害	1 (0.9%)	0	0
知覚過敏	1 (0.9%)	0	0
記憶障害	1 (0.9%)	0	0
精神的機能障害	1 (0.9%)	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.9%)	0	0
感覚障害	1 (0.9%)	0	0
振戦	1 (0.9%)	0	0
精神障害			
人格変化	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
激越	1 (0.9%)	0	0
抑うつ気分	1 (0.9%)	0	0
腎および尿路障害			
排尿躊躇	1 (0.9%)	0	0
尿失禁	1 (0.9%)	0	0
生殖系および乳房障害			
精巣痛	1 (0.9%)	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	NAVIGATE試験 (n=116)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	4 (3.4%)	0	0
咳嗽	1 (0.9%)	0	0
発声障害	1 (0.9%)	0	0
鼻閉	1 (0.9%)	0	0
胸水	1 (0.9%)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
発疹	5 (4.3%)	0	0
皮膚乾燥	3 (2.6%)	0	0
皮膚疼痛	3 (2.6%)	0	0
そう痒症	3 (2.6%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.7%)	0	0
斑状丘疹状発疹	2 (1.7%)	0	0
脱毛症	1 (0.9%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9%)	0	0
紅斑	1 (0.9%)	0	0
毛髪変色	1 (0.9%)	0	0
毛髪成長異常	1 (0.9%)	0	0
爪破損	1 (0.9%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.9%)	0	0
敏感肌	1 (0.9%)	0	0
血管障害			
ほてり	5 (4.3%)	0	0
高血圧	1 (0.9%)	0	0
低血圧	1 (0.9%)	0	0
レイノー現象	1 (0.9%)	0	0

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

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

6. 用法及び用量

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