2025年5月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版） に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／トロポミオシン受容体キナーゼ阻害剤

ヴァイトラックビ® カプセル 25mg 100mg 内用液 20mg/mL

VITRAKVI® capsules 25mg/100mg oral solution 20mg/mL　ラロトレクチニブ硫酸塩カプセル／内用液

剤形	硬カプセル剤、経口液剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ヴァイトラックビ カプセル 25mg　1カプセル中ラロトレクチニブ25mg含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として30.7mg） 100mg　1カプセル中ラロトレクチニブ100mg含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として122.9mg） ヴァイトラックビ 内用液 20mg/mL　1mL中ラロトレクチニブ20.0mg含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として24.6mg）
一般名	和名：ラロトレクチニブ硫酸塩（JAN） 洋名：Larotrectinib Sulfate（JAN）／ larotrectinib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年7月7日（カプセル） 2021年8月6日（内用液）
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2025年5月改訂（第10版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1)承認条件 3
(2)流通・使用上の制限事項 3
６．ＲＭＰの概要 4

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 5
(1)和名 5
(2)洋名 5
(3)名称の由来 5
２．一般名 5
(1)和名（命名法） 5
(2)洋名（命名法） 5
(3)ステム 5
３．構造式又は示性式 5
４．分子式及び分子量 5
５．化学名（命名法）又は本質 6
６．慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 7
(1)外観・性状 7
(2)溶解性 7
(3)吸湿性 7
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点 7
(5)酸塩基解離定数 8
(6)分配係数 8
(7)その他の主な示性値 8
２．有効成分の各種条件下における安定性 8
３．有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 9
(1)剤形の区別 9
(2)製剤の外観及び性状 9
(3)識別コード 9
(4)製剤の物性 9
(5)その他 9
２．製剤の組成 10
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 10
(2)電解質等の濃度 10
(3)熱量 10
３．添付溶解液の組成及び容量 10
４．力価 10
５．混入する可能性のある夾雑物 10
６．製剤の各種条件下における安定性 10
７．調製法及び溶解後の安定性 11
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
９．溶出性 11
10．容器・包装 11
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
(2)包装 12
(3)予備容量 12
(4)容器の材質 12
11．別途提供される資材類 12
12．その他 12

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 13
２．効能又は効果に関連する注意 13
３．用法及び用量 14
(1)用法及び用量の解説 14
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 14
４．用法及び用量に関連する注意 15
５．臨床成績 16
(1)臨床データパッケージ 16
(2)臨床薬理試験 18
(3)用量反応探索試験 19
(4)検証的試験 21
1)有効性検証試験 21
2)安全性試験 27
(5)患者・病態別試験 27
(6)治療的使用 27
1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 27
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 28
(7)その他 28

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 29
２．薬理作用 29
(1)作用部位・作用機序 29
(2)薬効を裏付ける試験成績 30
(3)作用発現時間・持続時間 36

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 37
(1)治療上有効な血中濃度 37
(2)臨床試験で確認された血中濃度 37
(3)中毒域 39
(4)食事・併用薬の影響 39
２．薬物速度論的パラメータ 40
(1)解析方法 40
(2)吸収速度定数 40
(3)消失速度定数 40

目　次

(4)クリアランス 40
(5)分布容積 41
(6)その他 41
３．母集団（ポピュレーション）解析 41
(1)解析方法 41
(2)パラメータ変動要因 41
４．吸収 42
５．分布 42
(1)血液－脳関門通過性 42
(2)血液―胎盤関門通過性 42
(3)乳汁への移行性 43
(4)髄液への移行性 43
(5)その他の組織への移行性 43
(6)血漿蛋白結合率 43
６．代謝 44
(1)代謝部位及び代謝経路 44
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 45
(3)初回通過効果の有無及びその割合 45
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 45
７．排泄 45
８．トランスポーターに関する情報 45
９．透析等による除去率 46
10．特定の背景を有する患者..... 46
11．その他 48

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
１．警告内容とその理由 49
２．禁忌内容とその理由 49
３．効能又は効果に関連する注意とその理由... 49
４．用法及び用量に関連する注意とその理由... 49
５．重要な基本的注意とその理由..... 49
６．特定の背景を有する患者に関する注意..... 50
(1)合併症・既往歴等のある患者 50
(2)腎機能障害患者 50
(3)肝機能障害患者 50
(4)生殖能を有する者 50
(5)妊婦 51
(6)授乳婦 51
(7)小児等 51
(8)高齢者 51
７．相互作用 52
(1)併用禁忌とその理由 52
(2)併用注意とその理由 52
８．副作用 53
(1)重大な副作用と初期症状 54
(2)その他の副作用 54
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 66
10．過量投与 66
11．適用上の注意 66
12．その他の注意 66
(1)臨床使用に基づく情報 66
(2)非臨床試験に基づく情報 66

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 67
(1)薬効薬理試験 67
(2)安全性薬理試験 67
(3)その他の薬理試験 70
２．毒性試験 71
(1)単回投与毒性試験 71
(2)反復投与毒性試験 71
(3)遺伝毒性試験 72
(4)がん原性試験 72
(5)生殖発生毒性試験 72
(6)局所刺激性試験 73
(7)その他の特殊毒性 73

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 74
２．有効期間 74
３．包装状態での貯法 74
４．取扱い上の注意 74
５．患者向け資材 74
６．同一成分・同効薬 74
７．国際誕生年月日 74
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 74
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 74
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 75
11．再審査期間 75
12．投薬期間制限に関する情報..... 75
13．各種コード 75
14．保険給付上の注意 75

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 76
２．その他の参考文献 78

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況 79
２．海外における臨床支援情報 84

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 88
(1)粉砕 88
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 88
２．その他の関連資料 88

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC(t_1-t_2)	area under the concentration vs. time curve from time t_1 to t_2	投与t_1時間後からt_2時間後までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC(0-t_{last})	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point	投与0時間から最終定量可能時点までの濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BDNF	brain-derived growth factor	脳由来神経栄養因子
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance of drug	全身クリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	米国臨床検査室改善法 （米国連邦政府が法律として制定した臨床検査室の精度管理基準）
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
ECOG PS	ECOG-performance status	ECOGパフォーマンスステータス
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
h	hour(s)	時間
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
INN	international nonproprietary name	国際一般名称
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria	国際神経芽腫効果判定規準
JAN	Japanese accepted names	日本医薬品一般名称
λ_z	apparent terminal rate constant, calculated from the slope of a log-linear regression of the unweighted data	終末相における見かけの消失速度定数

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
	considering the last concentration-time points > LLOQ	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤毒素排出
MDR1	multiple drug resistance transporter protein	多剤耐性輸送タンパク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MPRIP	myosin phosphatase Rho interacting protein	
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NGF	nerve growth factor	神経成長因子
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンシング
NT-3	neurotrophin-3	ニューロトロフィン-3
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	negative logarithm of the hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PR	partial response	部分奏効
QoL	quality of life	生活の質
QRS	QRS complex in ECG	心電図のQRS群
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正QT間隔（Fridericia法）
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法
SD	stable disease	安定
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNK	tyrosine kinase non receptor	非受容体型チロシンキナーゼ
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ヴァイトラックビ（一般名 ラロトレクチニブ硫酸塩）は、米国Loxo Oncology社（以下、Loxo社）により開発された、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）に対する阻害剤であり、標的以外のキナーゼの阻害を回避するように設計されている。

TRKは、増殖因子ファミリーである神経栄養因子と結合することにより、細胞内にシグナルを伝達し、神経細胞の分化及び生存維持、生理的機能の発現に関わっている。TRKA、TRKB及びTRKCタンパク質をそれぞれコードする神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）遺伝子*NTRK1*、*NTRK2*、*NTRK3*と他の遺伝子の融合が起こると、TRK融合タンパクが生じ、恒常的にTRKキナーゼ及び下流のシグナル伝達経路が活性化され、腫瘍細胞の増殖及び生存延長が促進される。*NTRK*融合遺伝子はドライバー遺伝子の一つと考えられており、*NTRK*融合遺伝子陽性患者に対しては、TRKキナーゼを阻害する治療が有効であると考えられる。

ヴァイトラックビの臨床開発は、Loxo社により2014年から開始され、2017年にBayer社との共同開発となり、2019年にBayer社が開発・販売に関する独占的なライセンス権を取得した。

2014年より、米国において、18歳以上の進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（試験20288）が開始され、用量制限毒性（DLT）、最大耐用量（MTD）、更なる臨床評価のための推奨用量、並びに薬物動態及び抗腫瘍効果が検討された。その後、2015年より、ヴァイトラックビの有効性及び安全性を検討することを目的として、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（NAVIGATE試験）及び21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SCOUT試験）が開始された。

米国では、2016年7月に画期的治療薬（Breakthrough Therapy）に、2017年5月に希少疾病用医薬品（Orphan Drug）に指定されている。また、3試験（試験20288、NAVIGATE試験及びSCOUT試験）で集積された計55例の有効性及び安全性データを主な臨床成績として、2018年3月に承認申請が行われ、2018年11月に承認を取得した。この米国での最初の承認を始めとして、欧州連合加盟27ヵ国を含む合計42の国及び地域で承認されている（2020年10月時点）。

本邦においても、NAVIGATE試験及びSCOUT試験に参加し、加えて、日本人における薬物動態を評価するため、日本人健康成人を対象として、100～400mgを単回投与した際の薬物動態の評価を行う臨床薬理試験（試験20381）が実施された。これらの日本人データ及び海外データに基づき、2020年5月に承認申請を行い、2021年3月に「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を効能又は効果として承認を取得した。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」、承認されている用法及び用量は「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/m^2（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。」である。

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

- ヴァイトラックビは、神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）遺伝子がコードするトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）に対するTRK阻害剤である。
- ヴァイトラックビは、承認された体外診断用医薬品又は医療機器で*NTRK* 融合遺伝子陽性が確認された成人及び小児における*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に投与する薬剤である。（「Ⅴ.1. 効能又は効果」「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- ヴァイトラックビは1μMにおいてTRK選択性を有し、他の226種類のキナーゼに対し50％を超える阻害作用を示さなかった（*in vitro*）。（「Ⅸ.1.(3) その他の薬理試験」の項参照）
- 12歳以上の*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者116例※1を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（NAVIGATE試験）の中間解析において、有効性解析集団におけるRECIST Ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は65.2%（58/89例）（80%CI：57.9～71.9）であった（主要評価項目、検証的解析結果）※2。（「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項参照）
- 21歳以下の進行・再発の固形癌患者88例※3を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SCOUT試験）の中間解析において、第Ⅱ相パートで有効性解析集団とした*NTRK* 融合遺伝子陽性患者36例におけるRECIST Ver.1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は88.9%（32/36例）（95%CI：73.9～96.9）であった※4。（「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項参照）
- 重大な副作用として、肝機能障害（ALT増加、AST増加等）、骨髄抑制（好中球減少、白血球減少等）、中枢神経系障害（浮動性めまい、錯感覚等）が報告されている。NAVIGATE試験及びSCOUT試験において承認された用法及び用量が投与された189例（NAVIGATE試験：116例、SCOUT試験：73例）における主な副作用※5は、ALT増加（28.0%）、AST増加（23.3％）、浮動性めまい（17.5％）、疲労（14.3%）、好中球減少（10.6％）、悪心（10.6%）、便秘（10.1%）、白血球減少（9.0%）、体重増加（8.5%）、貧血（7.9%）、筋肉痛（7.9%）、味覚異常（6.9%）、浮腫（6.3%）、嘔吐（6.3%）、下痢（5.8%）、頭痛（5.8%）、発疹（5.3%）等であった。（「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」「Ⅷ.8.(2) その他の副作用」の項参照）

※1：日本人患者3 例を含む（データカットオフ時点）
※2：本試験には一部承認外の用法及び用量の患者が含まれるが、独立評価判定が行われた89例には含まれない。
※3：日本人患者0 例（データカットオフ時点）
※4：本試験には一部承認外の効能又は効果、用法及び用量の患者が含まれるが、独立評価判定が行われた36例には含まれない。
※5：好中球減少、白血球減少、味覚異常、浮腫、発疹は同類事象（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、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、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹）も統合した発現頻度を示す。

３．製品の製剤学的特性

- ヴァイトラックビは、1日2回経口投与の硬カプセル剤及び経口液剤である。（「Ⅳ.1.(2) 製剤の外観及び性状」「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド 患者向け資材：ヴァイトラックビ®内用液の服用方法 （「ⅩⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和3年5月18日　保医発0518第3号） （「Ⅹ.14. 保険給付上の注意」の項参照）

本剤は「*NTRK*融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する固形癌」※を予定される効能又は効果として2019年5月30日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定［指定番号：(31薬)第436号］を受けている。

※：承認された効能又は効果：*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ.6. ＲＭＰの概要」の項参照）

・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：令和7年1月）

<table>
<tr><td colspan="3">安全性検討事項</td></tr>
<tr><td>【重要な特定されたリスク】</td><td>【重要な潜在的リスク】</td><td>【重要な不足情報】</td></tr>
<tr><td>・肝機能障害
・骨髄抑制</td><td>・中枢神経障害（運動失調、認知障害等）
・成長発達障害
・肝機能障害を有する患者における安全性</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="3">有効性に関する検討事項</td></tr>
<tr><td colspan="3">・NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する使用実態下での有効性</td></tr>
</table>

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・特定使用成績調査
有効性に関する調査･試験の計画の概要
・特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
・患者向け資材（ヴァイトラックビ®内用液の服用方法）の作成及び提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ヴァイトラックビカプセル 25mg
ヴァイトラックビカプセル 100mg
ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL

(2) 洋名

VITRAKVI capsules 25mg
VITRAKVI capsules 100mg
VITRAKVI oral solution 20mg/mL

(3) 名称の由来

Vitality（活力）+ TRK（標的キナーゼ）

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ラロトレクチニブ硫酸塩（JAN）

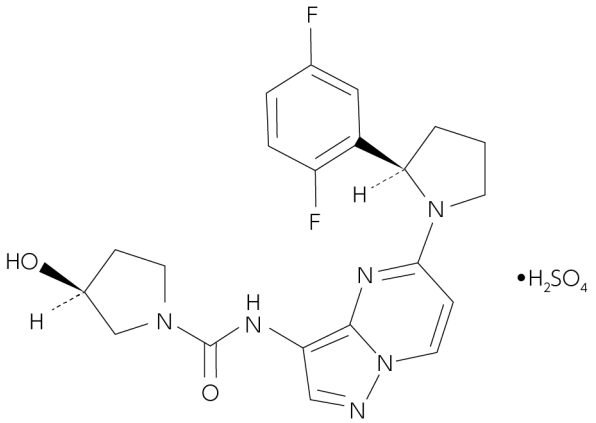
(2) 洋名（命名法）

Larotrectinib Sulfate（JAN）
larotrectinib（INN）

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{21}H_{22}F_2N_6O_2 \cdot H_2SO_4$
分子量：526.51

Ⅱ．名称に関する項目

５．化学名（命名法）又は本質

(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-α]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide monosulfate (JAN)

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Larotrectinib sulfate；BAY2757556

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

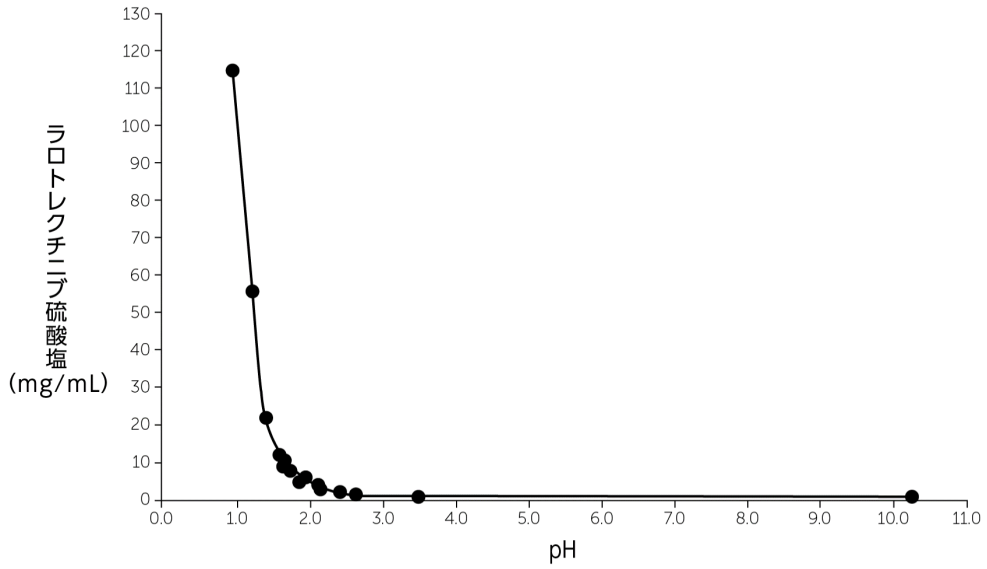
ラロトレクチニブ硫酸塩は白色～黄色又は淡紅みの黄色の粉末である。

(2) 溶解性

ラロトレクチニブ硫酸塩の有機溶媒に対する溶解度（室温）

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の溶解度表記
テトラヒドロフラン	0.00022	ほとんど溶けない
トルエン	0.00024	ほとんど溶けない
ヘプタン	0.00041	ほとんど溶けない
酢酸イソプロピル	0.00044	ほとんど溶けない
酢酸エチル	0.00046	ほとんど溶けない
tert-ブチルメチルエーテル	0.00048	ほとんど溶けない
2-メチルテトラヒドロフラン	0.0061	ほとんど溶けない
メチルエチルケトン	0.0166	ほとんど溶けない
アセトン	0.038	ほとんど溶けない
2-プロパノール	0.334	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.36	極めて溶けにくい
エタノール	2.6	溶けにくい
メタノール	32.0	やや溶けにくい

ラロトレクチニブ硫酸塩のpH溶解度曲線（室温）



(3) 吸湿性

ラロトレクチニブ硫酸塩は非吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約219℃

(5) 酸塩基解離定数

pK_a1＝2.0

pK_a2＝6.3

(6) 分配係数

Log D（pH 1.2）＝0.67

Log D（pH 5.0）＝1.85

Log D（pH 7.4）＝1.71

Log D（pH 9.0）＝1.75

(7) その他の主な示性値

$[\alpha]_D^{20}$：+91.7［水／アセトニトリル混液（1：1）］

２．有効成分の各種条件下における安定性

ラロトレクチニブ硫酸塩の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃／60%RH	ポリエチレン袋	48ヵ月	規格内
加速試験	40℃／75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯ランプ 紫外照射ランプ	ガラス容器	240 万 lx･hr 400W･h/m²	規格内

測定項目（長期保存、加速）：性状、類縁物質、水分、定量等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー

(3) 粉末X線回折測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

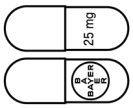
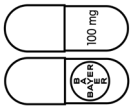
(1) 剤形の区別

ヴァイトラックビカプセル 25mg、100mg：硬カプセル剤

ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL：経口液剤

(2) 製剤の外観及び性状

〈カプセル〉

販売名	ヴァイトラックビ カプセル 25mg	ヴァイトラックビ カプセル 100mg
色調	乳白色	
外形		
号数	2号	0号

〈内用液〉

販売名	ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL
色・性状	無色～黄色、橙色、赤色又は帯褐色の液

(3) 識別コード

〈カプセル〉

販売名	ヴァイトラックビ カプセル 25mg	ヴァイトラックビ カプセル 100mg
識別コード	25 mg BAYER	100 mg BAYER
記載場所	カプセル	カプセル

〈内用液〉

該当しない

(4) 製剤の物性

〈カプセル〉

該当資料なし

〈内用液〉

該当資料なし

(5) その他

該当しない

Ⅳ．製剤に関する項目

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

〈カプセル〉

販売名	ヴァイトラックビカプセル 25mg	ヴァイトラックビカプセル 100mg
有効成分	1カプセル中ラロトレクチニブ 25mg 含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として 30.7mg）	1カプセル中ラロトレクチニブ 100mg 含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として 122.9mg）
添加剤	カプセル内容物：なし カプセル本体中：ゼラチン、酸化チタン	

〈内用液〉

販売名	ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL
有効成分	1mL 中ラロトレクチニブ 20.0mg 含有（ラロトレクチニブ硫酸塩として 24.6mg）
添加剤	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は、製剤中では増加しない

製剤特有の分解生成物は同定されていない

６．製剤の各種条件下における安定性

〈カプセル〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃／60%RH	ポリエチレン製ボトル、ポリプロピレン製蓋	36ヵ月	規格内
	30℃／75%RH		36ヵ月	規格内
加速試験	40℃／75%RH		6ヵ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯ランプ 紫外照射ランプ	シャーレ（開放）	240万lx･hr 400W･h/m²	規格内

測定項目（長期保存、加速）：性状、類縁物質、水分、溶出性、定量等

〈内用液〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	褐色ガラス瓶、ポリプロピレン製蓋	24ヵ月	規格内
加速試験	25℃／60%RH		6ヵ月	1ヵ月まで安定、3ヵ月で性状が規格外となったが、その他の項目は規格内
苛酷試験	30℃／75%RH		6ヵ月	1ヵ月まで安定、3ヵ月で性状及び溶状が規格外となった
	40℃／75%RH		6ヵ月	1ヵ月で性状、溶状、類縁物質、6ヵ月で含量が規格外となった
光安定性試験	白色蛍光灯ランプ 紫外照射ランプ	石英フラスコ	139万lx･hr 692W･h/m^2	規格内

測定項目：性状、純度試験（溶状、類縁物質）、定量等

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

〈カプセル〉

日本薬局方回転バスケット法

〈内用液〉

該当しない

10．容器・包装

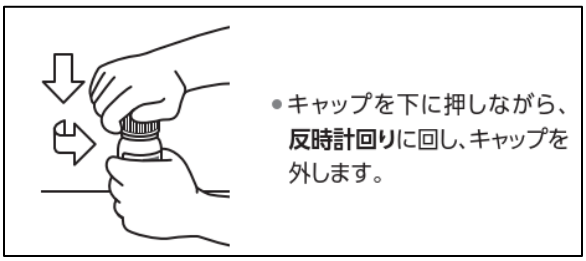
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

〈カプセル〉

チャイルドプルーフキャップを使用している。開けるときはキャップを下に押しながら回すこと。

〈内用液〉

チャイルドプルーフキャップを使用している。開けるときはキャップを下に押しながら回すこと。



(2) 包装

〈ヴァイトラックビカプセル 25mg〉　：56 カプセル［プラスチックボトル、バラ］
〈ヴァイトラックビカプセル 100mg〉　：28 カプセル［プラスチックボトル、バラ］
56 カプセル［プラスチックボトル、バラ］
〈ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL〉　：50mL［1 瓶］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈カプセル〉

プラスチックボトル：ポリプロピレン製蓋付きポリエチレン製ボトル

〈内用液〉

瓶：ポリプロピレン製蓋付き褐色ガラス瓶

11. 別途提供される資材類

バイエル薬品株式会社 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/vitrakvi 参照

〈初回デバイスパック〉

・5mLピペット×5本
・1mLピペット×5本
・廃棄袋×1枚
・服用量チェックカード×1枚
・内用液の服用方法×1枚
・ボトルアダプター×1個

〈追加用デバイスパック 5mLピペット〉

・5mLピペット×14本
・廃棄袋×1枚
・内用液の服用方法×1枚

〈追加用デバイスパック 1mLピペット〉

・1mLピペット×14本
・廃棄袋×1枚
・内用液の服用方法×1枚

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

２．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】

5.1 *NTRK* 融合遺伝子は、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る。したがって、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌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る。

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ある。進行固形癌を有する18歳以上の患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（試験20288）、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（試験20289：NAVIGATE試験）及び21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験20290：SCOUT試験）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た。

なお、承認申請時までに確認された臨床試験成績において、*NTRK* 融合遺伝子非陽性患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る。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る。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すること。

5.2 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ない。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ない。

5.3 本剤は、作用機序及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する。臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、電子添文の「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うこと。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

進行固形癌を有する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回と判断された。

また、21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験20290：SCOUT試験）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（NAVIGATE試験）、試験20290（SCOUT試験）］では、*NTRK* 融合遺伝子腫瘍を有する患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た。

<u>日本人における用法及び用量</u>

日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（試験20381）及び非日本人健康成人を対象とした第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た。

試験20289（NAVIGATE試験）に組み入れられた日本人患者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た。

なお、データカットオフ日以降に、試験20289（NAVIGATE試験）に4例、試験20290（SCOUT試験）に2例の日本人患者にラロトレクチニブが投与された。これらの患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、日本人患者でもラロトレクチニブの有効性が示唆されている。

「Ⅴ.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照

４．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1.0m²以上の小児の投与量	体表面積が1.0m²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/m²（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/m²（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/m²（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 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ない。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ない。

7.2 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る。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、電子添文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すること。

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ないが、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られる。

「Ⅶ.1.(2) 1) ②単回投与時（カプセル剤と液剤の比較、外国人データ）」の項参照

7.3 臨床試験［試験20289（NAVIGATE試験）、試験20290（SCOUT試験）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すること。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うこと。なお、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。

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必要があることにも注意すること。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の相	試験番号	対象	試験概要	資料区分
海外第Ⅰ相	20288	成人固形癌患者：75例 ・用量漸増パート：61例 ・用量拡大パート：14例	非盲検、非対照試験 ［用量漸増パート］ ・本剤50mg 1日1回、100mg 1日1回、100mg 1日2回、200mg 1日1回、150mg 1日2回、200mg 1日2回 （投与前後1時間以内の食事不可） ［用量拡大パート］ ・本剤100mg 1日2回 （投与前後1時間以内の食事不可）	◎
国際共同 第Ⅱ相試験 （NAVIGATE試験）	20289	12歳以上の*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者：116例［日本人患者3例（データカットオフ時点）］ ・コホート1（非小細胞肺癌）：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（結腸直腸癌）：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（中枢神経系原発腫瘍）：7例 ・コホート8（他の癌腫[a]）：21例 ・コホート9（その他[b]）：3例	非盲検、非対照試験 ・本剤100mg 1日2回 （日本国内のみ、日本人患者でのラロトレクチニブの安全性を検討するための第Ⅰ相パートを実施した。）	◎
国際共同 第Ⅰ/Ⅱ相 試験 （SCOUT試験）	20290	21歳以下の進行・再発の固形癌患者（生後0日～21歳）：88例［うち、*NTRK* 融合遺伝子陽性患者79例、日本人患者0例（データカットオフ時点）］ ・用量漸増パート：24例 －コホート1：4例 －コホート2：11例 －コホート3：9例 ・第Ⅰ相拡大パート：14例 ・第Ⅱ相パート：50例	非盲検、非対照試験 ［用量漸増パート］ ・コホート1：本剤9.6～55.0mg/m^2 1日2回 ・コホート2：本剤17.3～120.0mg/m^2 1日2回 ・コホート3：本剤100mg/m^2（最大100mg）1日2回 ［第Ⅰ相拡大パート］ ・本剤100mg/m^2（最大100mg）1日2回 ［第Ⅱ相パート］ ・本剤100mg/m^2（最大100mg）1日2回	◎
海外第Ⅰ相	20294	健康成人：12例 ・パート1：6例 ・パート2：6例	非盲検、非対照試験 ［パート1］ ・[^{14}C]ラロトレクチニブ100mg単回経口投与（空腹時） ［パート2］ ・本剤100mg単回経口投与、その1時間後に[^{14}C]ラロトレクチニブ7.58μg静脈内投与（空腹時）	○
海外第Ⅰ相	20291	健康成人：18例	非盲検、無作為化、3群クロスオーバー試験 ・本剤100mg単回経口投与（空腹時又は高脂肪食摂取後）	○
海外第Ⅰ相	20292	健康成人：48例 ・コホート1～6：各8例 （本剤投与6例、プラセボ投与2例）	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増試験 ・本剤100、200、400、600、700又は900mg、あるいはプラセボ単回経口投与（空腹時）	◎

Ⅴ．治療に関する項目

試験の相	試験番号	対象	試験概要	資料区分
国内第Ⅰ相	20381	日本人健康成人：18例	非盲検、非対照、用量漸増試験 ・本剤100、200又は400mg単回経口投与（空腹時）	◎
海外第Ⅰ相	20296	35例 ・健康成人：11例 ・軽度の肝機能障害を有する成人：8例 ・中等度の肝機能障害を有する成人：8例 ・重度の肝機能障害を有する成人：8例	非盲検、非対照試験 ・本剤100mg単回経口投与（空腹時）	○
海外第Ⅰ相	20297	16例 ・健康成人：8例 ・末期腎疾患を有する成人：8例	非盲検、非対照試験 ・本剤100mg単回経口投与（空腹時）	○
海外第Ⅰ相	20293	健康成人24例 ・パート1：12例 ・パート2：12例	非盲検、非対照、固定順序試験 ［パート1］ ・第1期：本剤100mgを第1日に単回経口投与（空腹時） ・第2期：イトラコナゾール200mgを第5日～第11日に1日1回経口投与、本剤100mgを第9日に単回経口投与（本剤併用時のみ空腹時） ［パート2］ ・第1期：本剤100mgを第1日に単回投与（空腹時） ・第2期：リファンピシン600mgを第5日～第15日に1日1回経口投与、本剤100mgを第5日及び第14日に単回経口投与（空腹時）	○
海外第Ⅰ相	20295	健康成人：16例	非盲検、非対照、固定順序試験 ・ミダゾラム2mgを第1日に単回経口投与、本剤100mgを第3日～第12日に1日2回経口投与、第12日の本剤投与後直ちにミダゾラム2mgを単回経口投与（ミダゾラム併用時は空腹時）	○

本剤：ラロトレクチニブカプセル又は経口液剤　　◎評価資料、○参考資料

a：コホート1～7に該当しない、もしくはRECIST Ver.1.1による測定可能病変なし

b：*NTRK* 融合遺伝子を検出した検査機関がCLIA認証又は他の同様の認証を受けたことが確認されていないが、コホート1～8の適格性を有する

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」、承認されている用法及び用量は「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/m^2（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。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第Ⅰ相試験（試験20381）[1) 2)]

日本人健康成人男性18例に対し、本剤100mg、200mg及び400mgを空腹時に単回経口投与[注)]した。有害事象は18例中2例に認められたが、いずれもグレード2以下で、忍容性は良好であった。副作用は認められず、死亡及び重篤な有害事象も認められなかった。

本試験では詳細なECG解析を実施した。QTcFの推移に及ぼす本剤の影響はみられず、その他のECGパラメータ（心拍数、RR間隔、PR間隔、QRS間隔及びQT）の平均値は投与後の測定時点でおおむね正常範囲内であった。また、血漿中ラロトレクチニブ濃度に対するΔQTcFの回帰の傾きは負（－0.00095）で、95%CI（－0.00195～0.000049）であった。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 海外第Ⅰ相試験（試験20292）[3) 4)]

健康成人36例に対し、本剤100mg、200mg、400mg、600mg、700mg及び900mgを単回経口投与[注)]した。

血漿中ラロトレクチニブ濃度に対するQTcFのベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の回帰直線の傾き（90%CI）は－0.0005（－0.0008～－0.0003）と負であり、統計学的に有意であった（p=0.0004[※]）。切片（90%CI）は－0.45（－1.0183～0.1183）であり、90%CIは0を含んでいた。負の傾きが小さく、CIが比較的狭いため、ΔΔQTcFは、安全性が懸念される閾値には達しないと予想された。また、他のECGパラメータ（PR間隔、QRS間隔及び心拍数）も、あらかじめ規定した正常範囲外に達しなかった。

本剤投与例において主な副作用は、体位性めまい6例（16.7%）、浮動性めまい4例（11.1%）、悪心4例（11.1%）であった。投与群別では、体位性めまい［本剤400mg、600mg、700mg群（各群6例）で各1例（16.7%）、900mg群（6例）で3例（50.0%）］、浮動性めまい［本剤400mg、600mg群（各群6例）で各1例（16.7%）、700mg群（6例）で2例（33.3%）］、悪心［本剤700mg、900mg群（各群6例）で各2例（33.3%）］であった。死亡及び重篤な副作用は、本剤群及びプラセボ群ともに認められなかった。

※：帰無仮説「傾き=0」に対するp値

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第Ⅰ相試験（試験20288）[5)]

目　　的	成人進行固形癌患者を対象に、本剤の安全性について、用量制限毒性（DLT）並びに、最大耐用量（MTD）又は更なる臨床評価のための推奨用量を含めて評価する。また、本剤の薬物動態及び抗腫瘍効果を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅰ相試験
対　　象	成人進行固形癌患者75例 ・用量漸増パート：61例 ・用量拡大パート：14例
主な選択基準	(1) 局所進行性又は転移性固形癌の成人患者で、進行した又は既存治療に対し不応のもの、標準化学療法に不適格のもの、あるいは標準的治療又は既存治療が存在しないもの (2) 米国CLIAの認証又は他の同様の認証を受けた検査機関の事前検査で、*NTRK*融合遺伝子陽性の悪性腫瘍と判定されたもの (3) 18歳以上 (4) ECOG PSが0、1又は2であり、3ヵ月以上の生存が期待できるもの
主な除外基準	(1) 本剤の投与開始前2週間以内に治験薬又は抗癌剤の投与を受けたもの (2) 本剤の投与開始前4週間以内に大手術を受けたもの (3) 不安定な中枢神経系原発腫瘍又は転移があるもの (4) 臨床的に意味のある活動性の心血管疾患を有するもの又は本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞の病歴を有するもの。心筋症のもの（480msecを超えるQTc間隔の延長のあるもの又は過去6ヵ月以内にその所見を認めたもの） (5) 強いCYP3A4阻害薬又は誘導薬を併用しているもの
試 験 方 法	用法・用量： 用量漸増パート：本剤50mg 1日1回、100mg 1日1回、100mg 1日2回、200mg 1日1回、150mg 1日2回、200mg 1日2回 用量拡大パート：用量漸増パートで決定したMTD又は治験依頼者が採択した用量（MTDより低い用量）を投与した。 投与期間： 病勢進行（RECIST Ver.1.1又はRANOにより評価したもの）、許容できない毒性の発現又はその他の理由で投与中止に至るまで、本剤の投与を継続した。
評 価 項 目	有効性： RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく治験責任医師判定による最良総合効果※、奏効率※、奏効期間※ 安全性：有害事象、臨床検査　等 ※：腫瘍縮小効果は、最初の奏効から28日以降に行われた画像検査により確定した。
結　　果	有効性 ・最良総合効果 *NTRK* 融合遺伝子陽性群13例では、CRが2例（15.4%）、PRが8例（61.5%）、SDが2例（15.4%）及びベースライン後の評価が未実施又は不完全が1例（7.7%）、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群62例では、PRが1例（1.6%）※、SDが15例（24.2%）、PDが41例（66.1%）及びベースライン後の評価が未実施又は不完全が5例（8.1%）であった。 ・奏効率 ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後の腫瘍評価が行われた患者における奏効率は、*NTRK* 融合遺伝子陽性群では83.3%（10/12例）（95%CI：52～98）、*NTRK* 融合遺伝子非陽性群では1.9%（1/54例）（95%CI：0～10）であった。

	・奏効期間 CR又はPRが確定した*NTRK* 融合遺伝子陽性群10例における奏効期間は、6ヵ月以下が1例（10.0%）、6～12ヵ月が2例（20.0%）、24ヵ月超が7例（70.0%）であった。これら10例での奏効期間の中央値は推定不能であり、最短の奏効期間は5.6ヵ月超、最長は50.6ヵ月超であった。 安全性 安全性解析集団75例中59例（78.7%）に副作用が認められ、グレード3又は4の副作用は14例（18.7%）であった。主な副作用は、疲労18例（24.0%）、浮動性めまい17例（22.7%）及び悪心15例（20.0%）等であり、最もよくみられたグレード3又は4の副作用は貧血4例（5.3%）であった。本剤の用量と副作用の発現率に関連は認められず、*NTRK* 融合遺伝子陽性群と*NTRK* 融合遺伝子非陽性群で、副作用の発現率は同様であった。重篤な副作用は5例（6.7%）で認められた［筋肉痛、ALT増加、AST増加、譫妄、腸管皮膚瘻及び筋力低下］。副作用による死亡は認められなかった。投与中止に至った副作用は3例（4.0%）で認められた［アミラーゼ増加、腸管皮膚瘻、リパーゼ増加及び筋力低下（重複あり）］。 ※：腫瘍が小さく奏効が3.8ヵ月と短かったことから、画像アーチファクトによるものと考えられた。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験20290：SCOUT試験）[6)]

「Ⅴ.5.(4) 1) ②国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験20290：SCOUT試験）」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅱ相試験（試験20289：NAVIGATE試験）[7)]

目　　的	12歳以上の*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象に、癌腫ごとのコホートで、本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、国際共同、第Ⅱ相バスケット試験
対　　象	12歳以上の*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者：116例※ ・コホート1（非小細胞肺癌）：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（結腸直腸癌）：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（中枢神経系原発腫瘍）：7例 ・コホート8（他の癌種－コホート1～7に該当しない、もしくはRECIST Ver.1.1による測定可能病変なし）：21例 ・コホート9（その他－*NTRK*融合遺伝子を検出した検査機関がCLIAの認証又は他の同様の認証を受けたことが確認されていないが、コホート1～8の適格性を有するもの）：3例 ※：日本人患者：3例（データカットオフ時点） 日本国内のみ、日本人患者での本剤の安全性を検討するための第Ⅰ相パートを実施した。
主な選択基準	(1) 米国のCLIAの認証又は他の同様の認証を受けた検査機関で日常的に実施されている分子分析法により、*NTRK1*、*NTRK2*又は*NTRK3*融合遺伝子が特定された局所進行性又は転移性悪性腫瘍のもの (2) 癌腫及び臨床病期に適した標準治療を受けたことがあるもの、あるいは適切な標準治療に忍容性がない又は臨床的に意味のある効果を得られる可能性が低いと治験責任医師により判断されたもの (3) RECIST Ver.1.1で定義された測定可能病変を一つ以上有するもの (4) ECOG PS（16歳以上の患者）が3以下のもの又はLanskyのパフォーマンスステータス（16歳未満の患者）が40以上のもの。また、RANOで評価された中枢神経系原発腫瘍を有し、Karnofsky（16歳以上の患者）又はLansky（16歳未満の患者）のパフォーマンスステータスが50以上のもの (5) 十分な臓器機能を有する患者
主な除外基準	(1) 本剤の投与開始前2週間以内又は前治療の半減期の5倍以内のいずれかのより短い期間に、治験薬の投与又は抗癌療法を受け、臨床的に意味のある毒性から回復していないもの (2) TRKを標的としたチロシンキナーゼ阻害薬（既承認薬又は治験薬）の投与中に病勢進行が認められたことがあるもの。ただし、その投与期間が28日未満であり、忍容性がない又は毒性が認められたため投与中止に至ったものは、組み入れてよい (3) 症候性又は不安定な脳転移を有するもの。（無症候性の脳転移を有するもの及び中枢神経系原発腫瘍を有するものは組み入れてよい） (4) 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を併発しているもの。ただし、子宮頸部、乳房又は皮膚の上皮内癌、表在性膀胱癌、限局期の前立腺癌、皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌等のものは組み入れてよい (5) 本剤の投与開始前に強いCYP3A4阻害薬又は誘導薬の投与を中止できないもの

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>用法・用量：
本剤100mg 1日2回経口投与
投与期間※1：
病勢進行（RECIST Ver.1.1又はRANOにより評価したもの）、許容できない毒性の発現、患者による同意撤回又は死亡するまで、本剤の投与を継続した。
用量調節基準：
臨床的に意味のある有害事象を認めた場合は、回復（グレード1又はベースラインのグレード）を見込んで最長4週間まで本剤を中断することとした。有害事象又は有害事象による症状が回復した時点で、当該事象が本剤と関連なしと判断された場合は、投与中断前と同じ投与量で投与再開してよいこととした。
当該事象又は複数の有害事象が本剤の投与量と関連ありと判断された場合は、下表に従って用量調節することとした。
<table><tr><th>処置</th><th>用量調節</th></tr><tr><td>初回の減量</td><td>カプセルの場合は75mgを1日2回又は液剤の場合は3.8mLを1日2回※2</td></tr><tr><td>2回目の減量</td><td>カプセルの場合は50mgを1日2回又は液剤の場合は2.5mLを1日2回※2</td></tr><tr><td>3回目の減量</td><td>投与中止</td></tr></table>
回復に4 週間以上の投与中断を必要とする場合は本試験から除外することとした。ただし、過去に本剤による効果が認められた被験者については、治験依頼者の合意を得た上で、4 週間以上の投与中断を可能とした。
※1：病勢進行が認められた患者であっても、本剤の投与継続が臨床的に有用であると治験責任医師が判断し、治験依頼者が投与継続を承認した場合、本剤の投与を継続できることとした。
※2：濃度20mg/mLの本剤液剤の投与量は、四捨五入して0.1mLの桁とする。3.75mL 1日2回を割り当てられた被験者には、3.8mL 1日2 回を投与すること。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性：
・主要評価項目：
RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく独立評価判定による奏効率※（検証的解析項目）
・副次評価項目：
RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく治験責任医師判定による奏効率※、奏効期間※、病勢コントロール率※、無増悪生存期間（PFS）※、全生存期間（OS）
・探索的評価項目：
生活の質（QoL）及び健康効用値のベースラインからの変化
安全性：有害事象、臨床検査　等
※：腫瘍縮小効果は、最初の奏効から28日以降に行われた画像検査により確定した。画像検査は、スクリーニング時、サイクル12までの偶数サイクル終了時及びサイクル13以降は3サイクルごとに、標準的な画像検査（CT、MRI、CT/PET等）を実施した。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>・本試験の試験デザインはバスケット試験を採用しており、事前に規定した中間解析の結果に基づき、無効中止、有効中止、安全性中止を試験全体及びコホートごとに評価することとした。
・コホート1～7は、「真の奏効率が10％以下」を帰無仮説、「真の奏効率が30％以上」を対立仮説とし、検出力を80％、片側有意水準を10％としたSimonによる2段階の最適デザインに基づき、それぞれ最大18例（第1段階で7例、第2段階で11例）ずつを組入れることとした。また、コホート8及び9には最大25例を組み入れることとした。その後、安全性及び有効性をさらに評価するため、コホート1～8には最大18例を追加で組み入れることを可能とし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>た。第2段階において18例以上組み入れられ、奏効例が4例以上の場合、帰無仮説が棄却されるとした。
・主要評価項目である有効性解析集団における奏効率、及びコホートごと（癌腫ごと）の奏効率（検証的解析項目）は、点推定値及びClopper-Pearson法を用いてCIを算出した。
・副次評価項目である奏効期間、PFS及びOSは、Greenwoodの公式を用いて算出した中央値の両側95％CIとともに、Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約した。また、融合遺伝子別、EORTC QLQ-C30 及びEQ-5D-5L の各スコア及びベースラインからの変化は記述的に要約することが事前に計画されていた。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>有効性
<u>主要評価項目</u>
・奏効率（RECIST Ver.1.1に基づく独立評価判定、検証的解析結果）
有効性解析集団116例中、独立評価判定が行われた89例※における奏効率は65.2%（58/89例）（80%CI：57.9～71.9）であった。最良総合効果は、CRが15例（16.9%）、PRが43例（48.3%）、SDが15例（16.9%）、PDが11例（12.4%）、評価不能が5例（5.6%）であった。
注）CRの15例中1例は外科的処置を受け病理学的CRが確認された。
※：*NTRK* 融合遺伝子が検出された検査機関のCLIA認証取得の有無が未確認であったその他（コホート9）2例（甲状腺癌及び膵癌）を含む。また、中枢神経系原発腫瘍（コホート7）は含まない。

<table>
<tr><th>癌腫</th><th>奏効例数/評価可能例数</th><th>奏効率（%）
（80%CI）</th></tr>
<tr><td>非小細胞肺癌</td><td>7/9</td><td>77.8（51.0、93.9）</td></tr>
<tr><td>甲状腺癌</td><td>13/19</td><td>68.4（51.1、82.5）[a]</td></tr>
<tr><td>肉腫</td><td>15/19</td><td>78.9（62.2、90.5）[a]</td></tr>
<tr><td>結腸直腸癌</td><td>3/8</td><td>37.5（14.7、65.5）</td></tr>
<tr><td>唾液腺癌</td><td>14/16</td><td>87.5（70.0、96.6）</td></tr>
<tr><td>胆道癌</td><td>0/2</td><td>0[b]</td></tr>
<tr><td>中枢神経系原発腫瘍</td><td>1/7</td><td>14.3[c]（ 1.5、45.3）</td></tr>
<tr><td>固形癌[d]</td><td>6/14</td><td>42.9（24.3、63.1）</td></tr>
</table>
a：検証的解析結果　b：登録患者数が少数であったため、CIは表示していない
c：RANOに基づく治験責任医師判定による奏効率　d：他の癌腫（コホート8）

<u>副次評価項目</u>
・奏効期間（RECIST Ver.1.1に基づく独立評価判定）
独立評価判定が行われた89例※中、奏効が認められた58例における奏効期間の中央値は27.6ヵ月（95%CI：21.6～推定不能）であった。
・PFS（RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく治験責任医師判定）
有効性解析集団116例におけるPFSの中央値は23.36ヵ月（95%CI：9.23～推定不能）であった。Inverse Kaplan-Meier法により推定したPFSの観察期間の中央値は、13.83ヵ月（95%CI：11.07～19.25）であった。
・OS
有効性解析集団116例におけるOSの中央値は推定不能であった（95%CI：33.41～推定不能）。Inverse Kaplan-Meier法により推定したOSの観察期間の中央値は、15.01ヵ月（95%CI：11.96～17.91）であった。

<u>安全性</u>
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%）であった。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</td></tr>
</table>

	（19.0%）、体重増加14例（12.1%）、筋肉痛13例（11.2%）、便秘12例（10.3%）及び悪心12例（10.3%）等であり、最もよくみられたグレード3又は4の副作用はALT増加5例（4.3%）であった。 重篤な副作用は4例（3.4%）で認められた［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）］。副作用による死亡は認められなかった。投与中止に至った副作用は1例（0.9%）で認められた（ALT増加及びAST増加 1例）。 ※：*NTRK* 融合遺伝子が検出された検査機関のCLIA認証取得の有無が未確認であったその他（コホート9）2例（甲状腺癌及び膵癌）を含む。また、中枢神経系原発腫瘍（コホート7）は含まない。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

②国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験20290：SCOUT試験）[6)]

目　　的	第Ⅰ相パート： 21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象に、本剤のDLTを含む安全性を評価する。 第Ⅱ相パート： 21歳以下の*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、国際共同、第Ⅰ/Ⅱ相試験
対　　象	21歳以下の進行・再発の固形癌患者：88例※（うち、*NTRK* 融合遺伝子陽性患者79例） ・第Ⅰ相用量漸増パート：*NTRK* 融合遺伝子陽性又は非陽性24例（陽性15例、非陽性9例） ・第Ⅰ相拡大パート：*NTRK*融合遺伝子陽性14例 ・第Ⅱ相パート：*NTRK*融合遺伝子陽性50例 ※日本人患者：0例（データカットオフ時点）
主な選択基準	(1)　第Ⅰ相用量漸増パート：以下のいずれかの基準を満たすもの ・再発、進行性又は既存治療に不応であり、標準療法又は根治的全身療法が存在しない局所進行若しくは転移を伴う固形癌又は中枢神経系原発腫瘍を有し、サイクル1の第1日時点で生後0日から21歳のもの ・進行又は既存治療に不応であり、標準療法又は根治的療法が存在しない悪性腫瘍と診断され、かつ*NTRK* 融合遺伝子が確認されている生後0日以上の乳児 ・治験責任医師により、外科的完全切除には外観を損なう手術又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を有するもの 第Ⅰ相拡大パート：上記選択基準に加え、*NTRK* 融合遺伝子が確認された悪性腫瘍を有するもの 第Ⅱ相パート：以下のいずれかの基準を満たすもの ・局所進行性又は転移を伴う乳児線維肉腫を有し、サイクル1の第1日時点で生後0日以上の乳児、又は、治験責任医師により、外科的完全切除には外観を損なう手術又は肢切断を要すると判断された局所進行性の乳児線維肉腫を有するもの ・再発、進行性又は既存治療に不応であり、標準療法又は根治的全身療法が存在しない局所進行性若しくは転移を伴う固形癌又は中枢神経系原発腫瘍を有し、かつ*NTRK* 融合遺伝子が確認されており※、サイクル1の第1日時点で生後0日から21歳のもの ・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

<table>
<tr><td></td><td>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医師と治験依頼者の医学専門家が協議し、組み入れを検討してもよい（第Ⅰ相拡大パートを含む）。
(2) 中枢神経系原発腫瘍又は脳転移を有する患者は以下の基準を満たすこと
・組み入れ前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
・組み入れ前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
・第Ⅱ相パートのみ：サイクル1の第1日前28日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日間以上及び画像検査中は一定用量で投与されていること
(3) 初回診断時又は再発時に悪性腫瘍が組織学的に確認されたもの
(4) 評価可能又は測定可能病変を有するもの
・第Ⅰ相パート：RECIST、RANO又はINRCに基づく評価可能又は測定可能病変を有するもの
・第Ⅱ相パート：RECIST、RANO又はINRCに基づく測定可能病変を1つ以上有する固形癌又は中枢神経系原発腫瘍を有するもの
(5) Karnofsky（16歳以上の患者）又はLansky（16歳未満の患者）のパフォーマンスステータスが50以上のもの
(6) 十分な肝機能及び腎機能を有する患者
※：米国CLIAの認証又は他の同様の認証を受けた検査機関で日常的に実施されている分子分析法を用いて*NTRK*融合遺伝子が確認されているもの。乳児線維肉腫、先天性間葉芽腎腫又は乳腺分泌癌の場合は、FISH若しくはRT-PCRにより*ETV6*再構成が確認されているか、又はNGSにより*NTRK*融合遺伝子が確認されているもの。</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1) サイクル1の第1日前14日以内に大手術を受けたもの
(2) 臨床的に重大な活動性の心血管疾患又はサイクル1の第1日前6ヵ月以内に心筋梗塞の病歴のあるもの、心筋症が持続しているもの、又はQTcの延長（480ms超）が認められているもの
(3) コントロール不良の活動性の全身性細菌、ウイルス又は真菌感染症を有するもの
(4) 吸収不良症候群又は経口吸収に影響を与えるその他の疾患を有するもの
(5) 併用可能とした薬剤以外の強力なCYP3A4阻害剤又は誘導剤を使用しているもの
(6) 第Ⅱ相パートのみ：エヌトレクチニブを含む、既承認又は開発中のTRKを標的としたチロシンキナーゼ阻害剤による治療中に進行が認められたもの</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>用法・用量
・コホート1（第Ⅰ相用量漸増パート4例）：本剤9.6～55.0mg/m² 1日2回
・コホート2（第Ⅰ相用量漸増パート11例）：本剤17.3～120.0mg/m² 1日2回
・コホート3（第Ⅰ相用量漸増パート9例、第Ⅰ相拡大パート14例、第Ⅱ相パート50例、計73例）：本剤100mg/m² 1日2回（最大100mg 1日2回）
投与期間：
病勢進行、許容できない毒性、又はその他の中止理由がみられるまで投与を継続した。
臨床的に意味のある有害事象を発現した場合の用量調節基準：
<table>
<tr><th>グレード／内容</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>グレード3又は4の有害事象、若しくはベースライン時にグレード2以上の異常が認められていた場合はベースラインから1グレード変化した場合</td><td>グレード1又はベースラインの状態に回復するまで、最大28日間休薬する。
・本剤と関連なしの場合は、同用量で投与を再開する。
・本剤と関連ありの場合は、減量する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>評　価　項　目</td><td>有効性：
第Ⅰ相パート
奏効率※、奏効期間※　等
第Ⅱ相パート
・主要評価項目：
RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく独立評価判定による奏効率※
・副次評価項目：
奏効期間※、PFS※、OS　等
探索的評価項目
QoL及び健康効用値のベースラインからの変化
安全性：有害事象、臨床検査　等（第Ⅰ相パートの主要評価項目）
※：腫瘍縮小効果は、最初の奏効から28日以降に行われた画像検査により確定した。</td></tr>
<tr><td>解　析　方　法</td><td>・事前に規定した中間解析の結果に基づき、無効中止、有効中止、安全性中止を評価することとした。
・奏効率は、点推定値並びにCIを算出した。
・奏効期間、PFS及びOSはGreenwoodの公式を用いて算出した中央値の95%CIとともに、Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約した。
・癌腫別、融合遺伝子別、PedsQLの各スコア及びベースラインからの変化は記述的に要約することが事前に計画されていた。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>有効性
<u>主要評価項目</u>
・奏効率（RECIST Ver.1.1に基づく独立評価判定）
第Ⅱ相パートで有効性解析集団とした*NTRK* 融合遺伝子陽性患者36例※におけるRECIST Ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は88.9%（32/36例）（95%CI：73.9～96.9）であった。最良総合効果は、CRが8例（22.2%）、PRが24例（66.7%）、SDが3例（8.3%）、PDが1例（2.8%）であった。
注）PRの24例中4例及びSDの3例中1例は外科的処置を受け病理学的CRが確認された。
※：中枢神経系原発腫瘍は含まない。

<table>
<tr><th>癌腫</th><th>奏効例数/評価可能例数</th><th>奏効率（%）
（95%CI）</th></tr>
<tr><td>乳児線維肉腫</td><td>22/22</td><td>100.0（84.6～100.0）</td></tr>
<tr><td>軟部肉腫</td><td>8/11</td><td>72.7（39.0～94.0）</td></tr>
<tr><td>中枢神経系原発腫瘍</td><td>3/8</td><td>37.5（8.5～75.5）[a]</td></tr>
<tr><td>骨肉腫</td><td>1/1</td><td>100.0[b]</td></tr>
<tr><td>先天性間葉芽腎腫</td><td>1/1</td><td>100.0[b]</td></tr>
<tr><td>悪性黒色腫</td><td>0/1</td><td>0[b]</td></tr>
</table>
a：RANOに基づく治験責任医師判定による奏効率
b：登録患者数が少数であったため、CIは表示していない

<u>副次評価項目</u>
・奏効期間（RECIST Ver.1.1に基づく独立評価判定）
第Ⅱ相パートで有効性解析集団とした*NTRK* 融合遺伝子陽性患者36例※のうち、奏効例32例における奏効期間の中央値は推定不能（95%CI：9.5～推定不能）であった。
・PFS（RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく治験責任医師判定）
NTRK 融合遺伝子陽性患者79例において、データカットオフ時点で65例（82%）が打ち切りとなり、PFSの中央値は推定不能であった（範囲：1.1～35.8ヵ月）。Inverse Kaplan-Meier法により推定した観察期間の中央値は10.9ヵ月であった。無増悪生存率は、6ヵ月時点で91%（95%CI：84～98）、12ヵ月時点で77%（95%CI：64～89）であった。</td></tr>
</table>

	・OS *NTRK* 融合遺伝子陽性患者79例において、データカットオフ時点で76例（96%）が生存のために打ち切りとなり、OSの中央値は推定不能であった（範囲：1.8～38.6ヵ月）。Inverse Kaplan-Meier法により推定した観察期間の中央値は12.9ヵ月であった。全生存率は、12ヵ月時点で94%（95%CI：87～100）であった。 ※：中枢神経系原発腫瘍は含まない。 安全性 安全性解析集団88例中62例（70.5%）に副作用が認められ、グレード3又は4の副作用は17例（19.3%）であった。主な副作用は、ALT増加30例（34.1%）、AST増加25例（28.4%）、好中球数減少17例（19.3%）、白血球数減少13例（14.8%）及び貧血11例（12.5%）等であり、グレード3又は4で最もよくみられた副作用は好中球数減少8例（9.1%）であった。また、本剤100mg/m²（ただし100mgを超えない）を1日2回経口投与したコホート3の73例において、副作用は48例（65.8%）で認められた。主な副作用は、ALT増加22例（30.1%）、AST増加17例（23.3%）、好中球数減少16例（21.9%）、白血球数減少10例（13.7%）、貧血9例（12.3%）、悪心8例（11.0%）、血中ALP増加7例（9.6%）、便秘7例（9.6%）等であった。88例中、重篤な副作用は6例（6.8%）で認められた［腹痛、駆出率減少、血尿、高血糖、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、左室機能不全及び悪心各1例（重複あり）］。投与中止に至った副作用は2例（2.3%）で認められた［ALT増加、悪心及び好中球数減少 各1例（重複あり）］。副作用による死亡は認められなかった。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a）特定使用成績調査（実施中）

本剤が投与された症例を対象に、使用実態下における、本剤の安全性並びに有効性を検討する。

なお、成長発達障害については本剤が投与された小児患者にて検討する。

b）*NTRK* 融合遺伝子陽性のがん患者を対象とした製造販売後臨床試験［多施設共同第Ⅱ相試験：試験20289（NAVIGATE試験）］（製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続）

NTRK 融合遺伝子陽性の進行性固形癌を有する患者を対象とし、本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

c）進行性固形腫瘍又は原発性中枢神経系腫瘍を有する小児患者を対象とした製造販売後臨床試験［多施設共同第Ⅰ/Ⅱ相試験：試験20290（SCOUT試験）］（製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続）

進行性固形腫瘍又は原発性中枢神経系腫瘍を有する小児患者を対象とし、本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施予定の試験：特定使用成績調査（全例調査）（実施中）

本剤が投与された症例を対象に、使用実態下における、本剤の安全性並びに有効性を検討する。

なお、成長発達障害については本剤が投与された小児患者にて検討する。

(7)その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

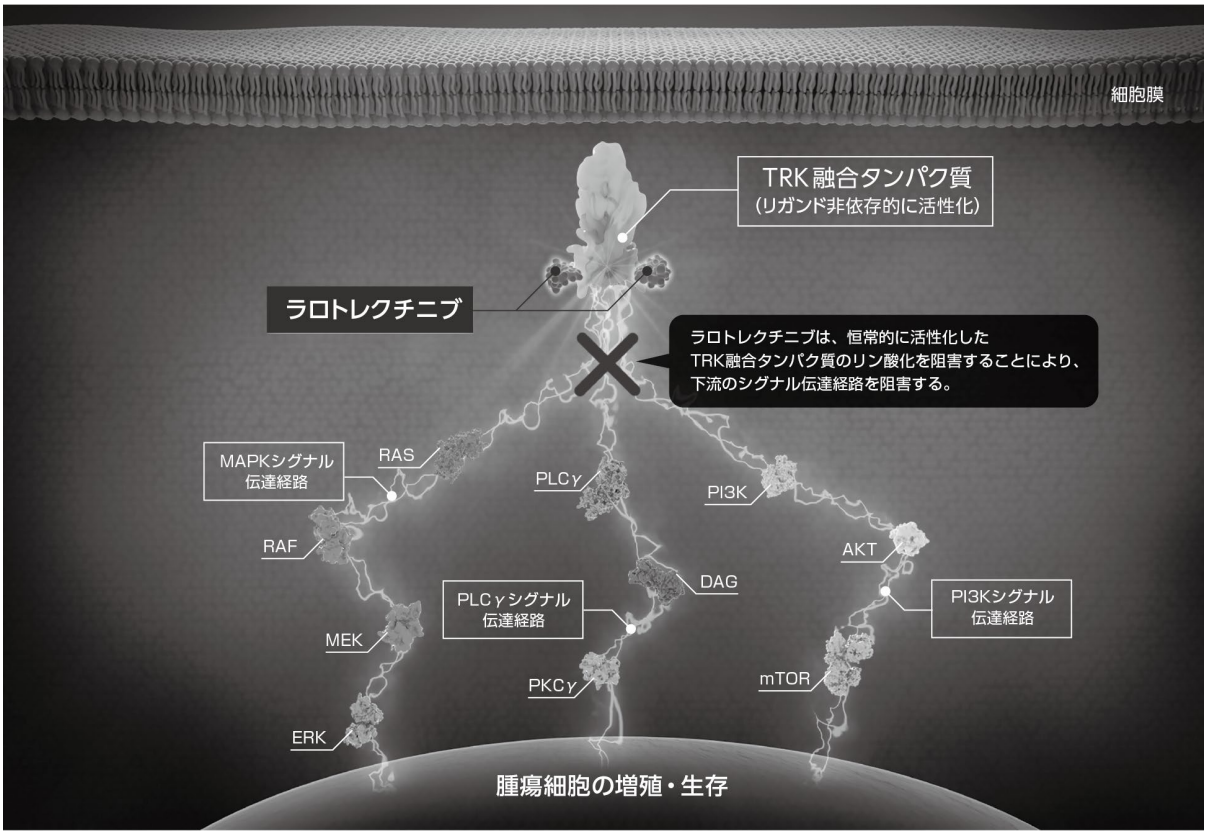
エヌトレクチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラロトレクチニブは、*NTRK* 遺伝子がコードするトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）ファミリータンパクのチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。ラロトレクチニブは、TRK融合タンパクのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

①TRKA、TRKB及びTRKCに対する結合親和性[8)]

ヒトTRKA、TRKB及びTRKCに対するラロトレクチニブの結合親和性をLanthaScreen™ Eu Kinase Bindingの手法（Invitrogen）を用いて測定したところ、IC_{50}値はそれぞれ11.5、5.3及び6.4nMであった。

TRKA、TRKB及びTRKCに対する結合親和性

キナーゼ酵素	IC_{50}（nM）	n
TRKA	11.5±7.0	71
TRKB	5.3±2.6	72
TRKC	6.4±3.6	67

平均値±標準偏差

［試験方法］
ヒスチジンタグをつけた組換え型ヒトTRKA、TRKB及びTRKCキナーゼドメイン（それぞれ5、10及び5nM）をラロトレクチニブ、蛍光発生トレーサー、並びにビオチン化抗ヒスチジン抗体及びユーロピウム標識ストレプトアビジンと共に22℃で60分間インキュベーションし、TRKキナーゼドメインのATP結合部位に蛍光発生トレーサーが結合することにより発生する蛍光共鳴エネルギー転移（FRET）シグナルをPerkinElmerマルチモードプレートリーダーで測定した。

②TRKA、TRKB、TRKC及び恒常的活性型TRKA導入細胞におけるリン酸化阻害作用[9)]

細胞系アッセイにおいて、ラロトレクチニブは野生型TRKA、TRKB及びTRKCのリン酸化を阻害し、そのIC_{50}値はそれぞれ9.8、25及び21.5nMであった。
また、恒常的活性型TRKA［ヒト*NTRK1*遺伝子の第2免疫グロブリンドメイン（Ig2）を欠損させたTRKA受容体：ΔTRKA］の自己リン酸化を阻害し、そのIC_{50}値は6.4nMであった。

TRKA、TRKB及びTRKC並びにΔTRKAに対するリン酸化阻害作用

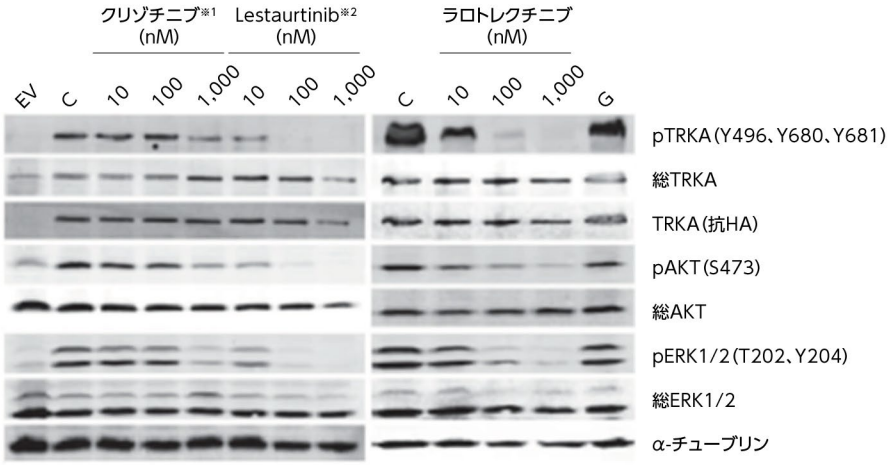
キナーゼ酵素	IC_{50}（nM）
TRKA	9.8
TRKB	25
TRKC	21.5
ΔTRKA（恒常的活性型）	6.4

［試験方法］
野生型TRKA、TRKB及びTRKCに対するラロトレクチニブのリン酸化阻害作用：チャイニーズハムスター卵巣（CHO-K1）細胞に、ヒト*NTRK1*（TRKA）、*NTRK2*（TRKB）、又は*NTRK3*（TRKC）遺伝子を導入して24時間培養後、ラロトレクチニブを添加しそれぞれNGF、BDNF又はNT-3により刺激した。リン酸化タンパク質［リン酸化（p）TRKA、pTRKB及びpTRKC］は酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）により定量化し、リン酸化の阻害作用はラロトレクチニブ非処置対照群に対する相対値で表した。
ΔTRKAに対するラロトレクチニブの自己リン酸化阻害作用：Ig2を遺伝子欠損させたヒト*NTRK1*遺伝子を安定的にNIH-3T3細胞（マウス線維芽細胞株）に導入したdelta-Ig2-TRKA NIH-3T3細胞株を樹立して検討した。

③*NTRK1* 融合遺伝子導入細胞におけるTRKA、AKT及びERKリン酸化阻害作用[10)]

肺腺癌患者から発見されたインフレーム融合遺伝子である*MPRIP-NTRK1* の融合タンパク質RIP-TRKAに対するラロトレクチニブの作用を検討したところ、ラロトレクチニブは検討したすべての濃度（10、100及び1000nM）でRIP-TRKA、AKT及びERKのリン酸化を阻害した。

NTRK1 融合遺伝子導入Ba/F3細胞におけるTRKA、AKT及びERKリン酸化阻害作用



EV：空ベクター　C：コントロール　G：ゲフィチニブ（1,000nM）※1

［試験方法］
MPRIP-NTRK1（RIP-TRKA）を導入したBa/F3細胞（マウスpro-B細胞株）に、媒体（DMSO）、ラロトレクチニブ並びに対照としてクリゾチニブ※1［ALK阻害薬（IC_{50}＝3.6nM）[11)]でTRKAに低親和性］及びlestaurtinib※2［TRKA阻害薬（IC_{50}＝4nM）[12)]］を添加しインキュベーションした。5時間後に細胞を溶解し、TRKA（Y496、Y680及びY681）、並びにその下流のシグナル伝達分子ERK（T202及びY204）及びAKT（S473）のリン酸化体について特異的抗体を用いたイムノブロット法にて評価した。
※1：国内において承認された効能又は効果は本剤とは異なる
※2：国内未発売

④*NTRK* 融合遺伝子発現細胞における増殖抑制作用[13)]

ラロトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子によってTRK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3.29細胞株、ヒト結腸直腸癌由来KM12細胞株に対して増殖抑制作用を示し、そのIC_{50}値はそれぞれ59.4及び3.5nMであった。

NTRK 融合遺伝子発現細胞株の増殖抑制作用

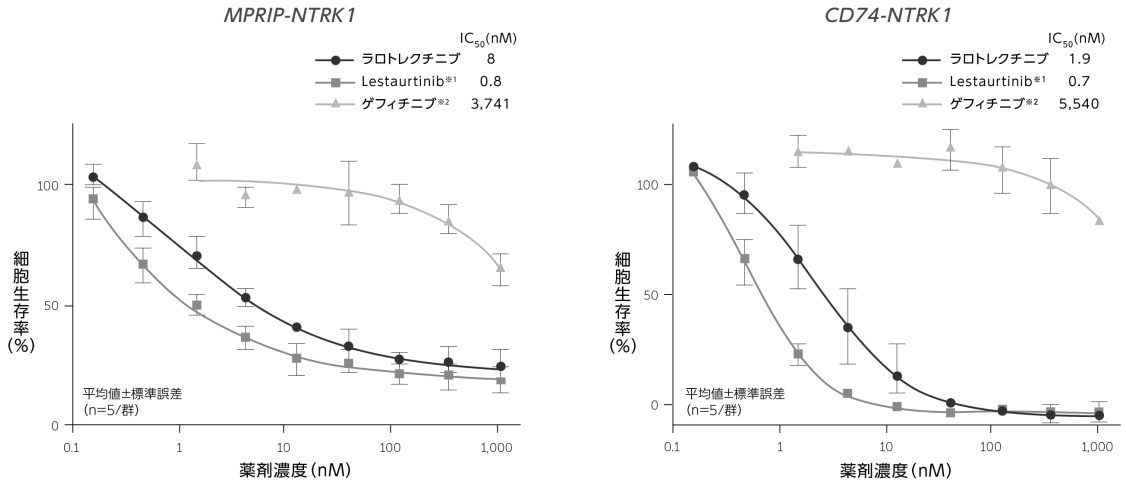
細胞株	*NTRK* 融合遺伝子	IC_{50}（nM）
CUTO-3.29	*MPRIP-NTRK1*	59.4
KM12	*TPM3-NTRK1*	3.5

［試験方法］
NTRK1 融合遺伝子（TRKA融合タンパク質）を発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3.29細胞株及びヒト結腸直腸癌由来KM12細胞株に、種々の濃度のラロトレクチニブを添加しインキュベーションした。72時間後、増殖の指標として細胞の代謝活性をフェナジンメトサルフェート存在下で3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium（MTS）の還元により生じるホルマザン生成物を比色定量することにより測定した。

⑤*NTRK1* 融合遺伝子導入細胞における増殖抑制作用[14)]

2種の融合遺伝子*MPRIP-NTRK1* 又は*CD74-NTRK1* を導入したBa/F3細胞（マウスpro-B細胞株）の増殖に対するラロトレクチニブのIC_{50}値はそれぞれ8及び1.9nMであった。

NTRK1 融合遺伝子導入Ba/F3細胞における増殖抑制作用



［試験方法］

MPRIP-NTRK1（RIP-TRKA）又は*CD74-NTRK1*（CD74-TRKA）融合遺伝子を導入したBa/F3細胞に、種々の濃度のラロトレクチニブ、並びに対照薬としてlestaurtinib※1及びゲフィチニブ※2を添加しインキュベーションした。72時間後、増殖の指標として細胞の代謝活性をフェナジンメトサルフェート存在下で3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium（MTS）の還元により生じるホルマザン生成物を比色定量することにより測定した。

※1：国内未発売

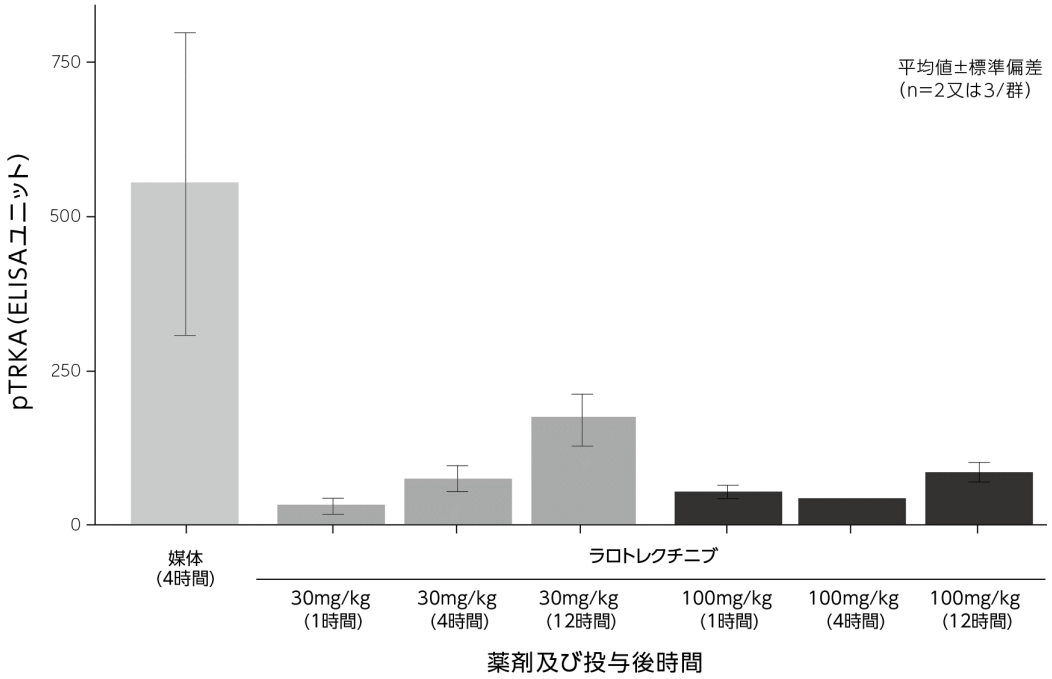
※2：国内において承認された効能又は効果は本剤とは異なる

2) *In vivo* 試験

①恒常的活性型TRKA導入細胞移植モデルにおけるリン酸化阻害作用（マウス）[15)]

恒常的活性型TRKA（ΔTRKA）導入細胞移植マウスにラロトレクチニブ30及び100mg/kgを単回経口投与した際の腫瘍内のpTRKAの濃度は、以下のとおりであった。また、pTRKA測定時の平均血漿中ラロトレクチニブ濃度は31～6,000ng/mLであった。

ΔTRKA導入細胞移植マウスモデルにおける腫瘍内TRKAリン酸化の阻害作用



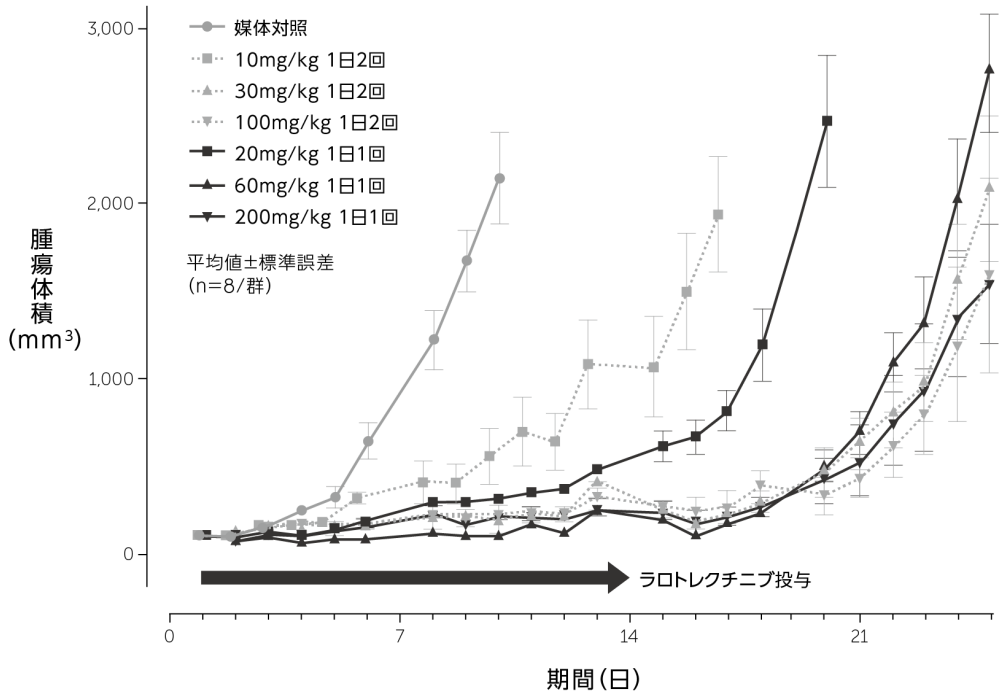
［試験方法］

ΔTRKA導入細胞（NIH-3T3）を7～9週齢の雌性ヌードマウス（Ncr：Nu/Nu）の右側腹部皮下に移植し、平均腫瘍体積が各群で約500mm^{3}となるようにランダム化した。ラロトレクチニブを30及び100mg/kgの用量で、あるいは媒体（Labrafac™ lipophile WL1349）を単回経口投与した。ラロトレクチニブ投与後1、4及び12時間において血液及び腫瘍検体を採取し、また媒体投与後4時間において腫瘍検体を採取した。LC-MSを用いて血漿中のラロトレクチニブ濃度を、またELISA法を用いて腫瘍内のpTRKAをそれぞれ測定した。

②恒常的活性型TRKA導入細胞移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用（マウス）[16)]

○恒常的活性型TRKA（ΔTRKA）導入細胞移植マウスにラロトレクチニブ10、30及び100mg/kgを1日2回、あるいは20、60及び200mg/kgを1日1回14日間反復経口投与したところ、腫瘍体積は以下のとおりであった。

ΔTRKA導入細胞移植マウスモデルにおける腫瘍増殖抑制作用



［試験方法］

ΔTRKA導入細胞を雌性ヌードマウス（Ncr：Nu/Nu）の右側腹部皮下に移植し、腫瘍の体積が約100mm³となるまで増殖させた。その後、ラロトレクチニブ（10、30及び100mg/kgを1日2回、あるいは20、60及び200mg/kgを1日1回）又は媒体（Labrafac™ lipophile WL1349、1日2回）を14日間反復経口投与し、その後11日間の観察期間を通して腫瘍体積を測定した。

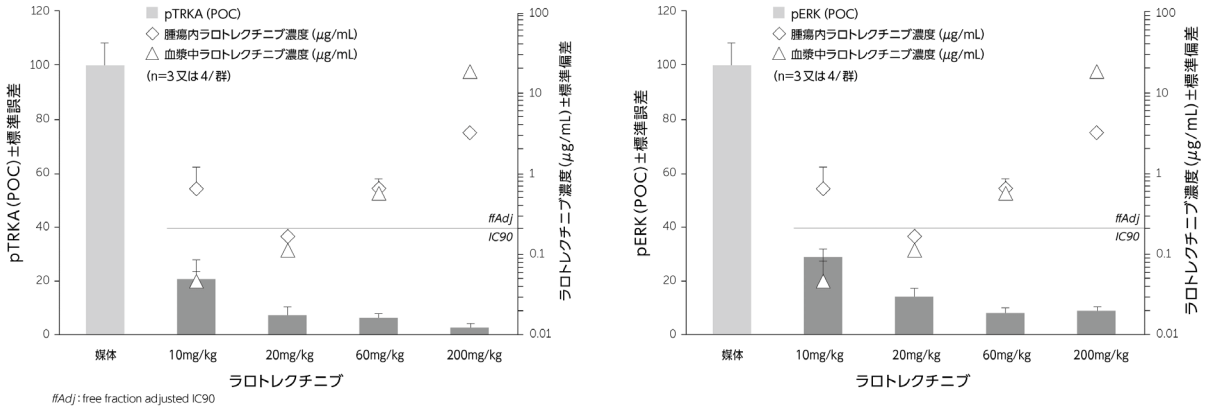
○ΔTRKA導入細胞移植マウスにラロトレクチニブ10、20、60及び200mg/kgを単回経口投与したところ、ラロトレクチニブの血漿中及び腫瘍内濃度はそれぞれ10～200mg/kg及び20～200mg/kgで用量依存的に上昇した。ラロトレクチニブは10～200mg/kgで用量依存的にpTRKA及びpERKを減少させ、これらの用量反応性は反復投与における腫瘍増殖抑制作用と一致していた。

ΔTRKA導入細胞移植マウスモデルにおける腫瘍内TRKA及びERKのリン酸化阻害作用、並びに血漿中及び腫瘍内ラロトレクチニブ濃度

	n	pTRKA (POC)	pERK (POC)	血漿中 ラロトレクチニブ濃度 (μg/mL)	腫瘍内 ラロトレクチニブ濃度 (μg/mL)
媒体	4	100.0	100.0	－	－
10mg/kg	3	20.6	29.0	0.0476	0.647
20mg/kg	3	7.6	14.7	0.108	0.158
60mg/kg	3	6.2	8.5	0.576	0.653
200mg/kg	3	3.0	9.6	17.8	3.17

平均値　POC：Percent of control

ΔTRKA導入細胞移植マウスモデルにおける腫瘍内TRKA及びERKのリン酸化阻害作用、並びに血漿中及び腫瘍内ラロトレクチニブ濃度

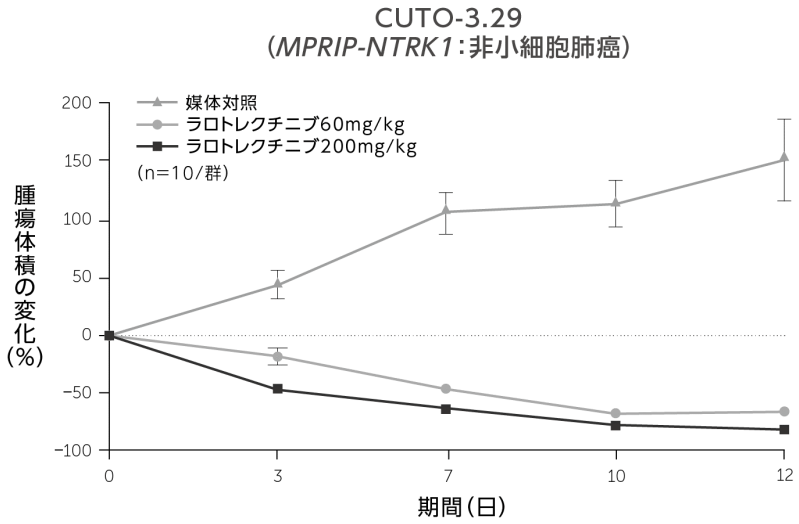


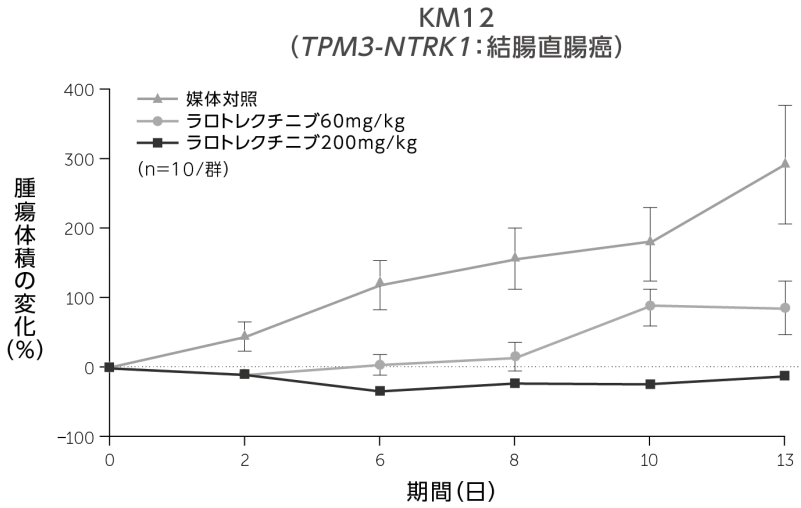
［試験方法］
ΔTRKA導入細胞を雌性ヌードマウス（Ncr：Nu/Nu）に移植し、腫瘍の体積が690mm^{3}となるまで増殖させた。その後、ラロトレクチニブ（10、20、60及び200mg/kg）又は媒体（Labrafac™ lipophile WL1349）を単回経口投与した。2時間後に採血及び腫瘍を摘出し、血漿中及び腫瘍内のラロトレクチニブ濃度をLC-MS/MSを用いて測定し、かつ腫瘍中のpTRKA及びpERKをそれぞれELISA法及びイムノブロット法により測定した。

③TRKA又はTRKC融合タンパク質発現細胞異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用（マウス）[17)]

○TRK融合タンパク質を発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3.29細胞株及びヒト結腸直腸癌由来KM12細胞株移植マウスにラロトレクチニブ60mg/kg及び200mg/kgを1日1回14日間反復経口投与したところ、腫瘍体積は以下のとおりであった。

CUTO-3.29及びKM12細胞異種移植マウスモデルにおける腫瘍増殖抑制作用





［試験方法］
TRKA融合タンパク質を発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3.29細胞株及びヒト結腸直腸癌由来KM12細胞株を雌性ヌードマウス（Ncr：Nu/Nu）の側腹部皮下に移植し、腫瘍の体積が150～200mm^{3}となるまで増殖させた。その後、ラロトレクチニブ（60及び200mg/kg）又は媒体（Labrafac™ lipophile WL1349）を1日1回14日間反復経口投与した。腫瘍体積は投与期間を通して測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

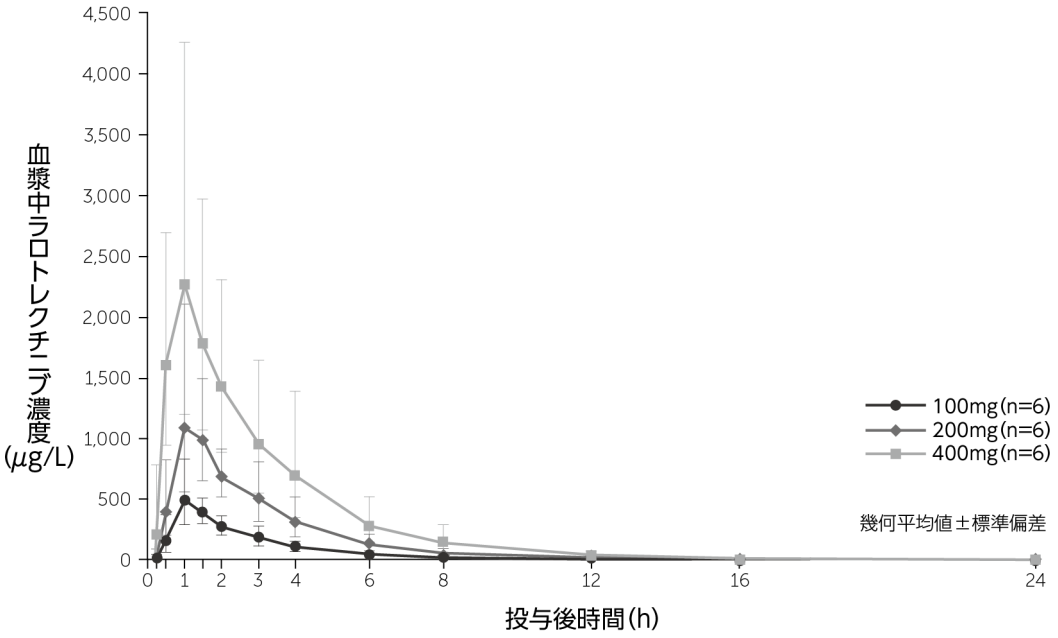
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

①単回投与時[1) 2)]

日本人健康成人男性に、本剤100、200又は400mg（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与[注)]したときのラロトレクチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人健康成人男性における単回経口投与時の血漿中ラロトレクチニブ濃度



日本人健康成人男性における単回経口投与時の血漿中ラロトレクチニブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (μg/L)	t_{max}※ (h)	AUC (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)
100	6	548 (33.2)	1.00 (1.0～3.0)	1220 (23.9)	1.88 (14.8)
200	6	1250 (47.3)	1.25 (1.0～3.0)	3280 (33.8)	2.55 (18.6)
400	6	2730 (35.1)	1.00 (0.5～4.0)	7210 (42.2)	2.78 (14.1)

幾何平均値（幾何CV%） ※中央値（範囲）

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

②単回投与時（カプセル剤と液剤の比較、外国人データ）[18]

健康成人18例に、本剤100mg（液剤）を単回経口投与[注]したとき、カプセル剤投与に対する液剤投与におけるラロトレクチニブの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。

カプセル剤又は液剤投与におけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較

	n	AUC（0-t_{last}）（ng・h/mL）	AUC（ng・h/mL）	C_{max}（ng/mL）
液剤	17	1320	1333	692.0
カプセル剤	18	1265	1271※	509.5
幾何平均値比（%）（90%CI）	—	104.38（96.72～112.65）	104.87（96.47～114.02）	135.82（117.56～156.92）
患者内CV%	—	13.23	13.65	25.36

幾何最小二乗平均値　ANOVA　※：n=16

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

2)固形癌患者（反復投与、外国人データ）[5) 19)]

進行固形癌患者に、本剤100、150又は200mg（カプセル剤）を1日2回反復経口投与[注]したときのラロトレクチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中ラロトレクチニブ濃度は投与8日目までに定常状態に達した。ラロトレクチニブ100mgを1日2回反復経口投与した際の投与8日目におけるラロトレクチニブの蓄積率は1.11であった。

固形癌患者における本剤100、150又は200mgを1日2回反復経口投与時の血漿中ラロトレクチニブの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	測定日	n	C_{max}（μg/L）	t_{max}※1（h）	AUC_{12h}（μg･h/L）	$t_{1/2}$（h）
100	第1日目	39	868（86.6）	0.750（0.250～2.05）	2040（92.6）	1.68（32.3）
	第8日目	37	788（80.6）	1.00（0.500～9.37）	2180（97.2）	2.73（50.8）※2
150	第1日目	7	923（51.6）	0.920（0.530～1.00）	2240（47.0）	1.55（16.0）
	第8日目	6	815（52.0）	0.760（0.500～2.00）	2370（59.6）	2.16（39.5）※3
200	第1日目	6	1210（122）	0.760（0.500～1.95）	3760（114）※4	1.67（25.6）※4
	第8日目	6	929（175）	1.03（0.500～4.00）	3040（118）	2.67（49.3）※5

幾何平均値（幾何CV%）　※1：中央値（範囲）　※2：n=33　※3：n=3　※4：n=5　※5：n=4

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[18)]

健康成人18例に、本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与[注)]したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.656及び1.08であった。

食後又は空腹時投与におけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較

	n	AUC（0-t_{last}）（ng・h/mL）	AUC（ng・h/mL）	C_{max}（ng/mL）
高脂肪食摂取後	17	1369	1346※1	334.0
空腹時	18	1265	1271※2	509.5
幾何平均値比（%）（90%CI）	－	108.25（100.31～116.82）	105.90（96.94～115.69）	65.56（56.74～75.74）
患者内CV%	－	13.23	13.65	25.36

幾何最小二乗平均値　ANOVA　※1：n=14　※2：n=16

高脂肪食：タンパク質約170kcal、炭水化物約230kcal及び脂肪約500kcalの合計約900kcal

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

2) 併用薬の影響（「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照）

①イトラコナゾール（外国人データ）[20)]

健康成人12例に、イトラコナゾール（強力なCYP3A阻害剤）200mgを1日1回7日間反復経口投与し、本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ2.81及び4.33であった。

②フルコナゾール、ジルチアゼム[21)]

生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションにおいて、癌患者での本剤（100mgを1日2回投与）単独投与時に対するフルコナゾール（中程度のCYP3A阻害剤）（400mg投与後に200mgを1日1回投与）併用時のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.86及び2.72であった。また、癌患者での本剤（100mgを1日2回投与）単独投与時に対するジルチアゼム（中程度のCYP3A阻害剤）（60mgを1日3回投与）併用時のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.78及び2.55であった。

③リファンピシン（反復投与、外国人データ）[20)]

健康成人12例にリファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）600mgを1日1回11日間反復経口投与し、本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.293及び0.192であった。

④エファビレンツ[21)]

生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションにおいて、癌患者での本剤（100mgを1日2回投与）単独投与時に対するエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）（600mgを1日1回投与）併用時のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.40及び0.28であった。

⑤ミダゾラム（外国人データ）[22)]

健康成人16例に、本剤100mg（カプセル剤）を1日2回10日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3Aの基質）2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.68及び1.77であった。

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[1)]

薬物動態パラメータについてはノンコンパートメント解析により算出している。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数[1) 2)]

日本人健康成人男性18例（各群6例）に、ラロトレクチニブ100、200、400mg（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与[注)]したとき、終末相における見かけの消失速度定数（λ_z、幾何平均値）は、それぞれ0.369、0.272、0.249/hであった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(4) クリアランス

（外国人データ）[23)]

健康成人6例に、ラロトレクチニブ100mg単回経口投与1時間後に[^{14}C]ラロトレクチニブ約7.58μgを単回静脈内投与[注)]したとき、ラロトレクチニブの全身クリアランス（CL、幾何平均値）は34L/hであった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(5) 分布容積

（外国人データ）[23]

健康成人6例に、ラロトレクチニブ100mg単回経口投与1時間後に[^{14}C]ラロトレクチニブ約7.58μgを単回静脈内投与[注]したとき、ラロトレクチニブの定常状態における分布容積（V_{ss}、幾何平均値）は48Lであった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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/m^2（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。」である。

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法[24]

ゼロ次吸収と連続した一次吸収を伴う2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因[24) 25) 26)]

健康成人（試験20291及び試験20295）並びに癌患者［試験20288、試験20289（NAVIGATE試験）及び試験20290（SCOUT試験）］から得られた薬物動態データに基づき、母集団薬物動態モデルを構築した。コンパートメントモデルを用いてラロトレクチニブの血漿中濃度 - 時間データをモデル化し、ラロトレクチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性のある共変量を検討した。その結果、外因性因子である食事の摂取状況（食後投与又は空腹時投与）及び製剤の違い（カプセル剤又は液剤）、内因性因子であるアルブミン、総ビリルビン、年齢、体重及び被験者の状態（健康成人・癌患者）が、ラロトレクチニブの薬物動態に影響を及ぼした。その他、体表面積、クレアチニンクリアランス、用量、肝機能検査（ALP、ALT及びAST）、人種、民族及び性別は、いずれもラロトレクチニブの薬物動態に更なる影響は及ぼさなかった。

母集団薬物動態モデル解析では、年齢に関する共変量のパラメータの不確実性が大きく、変動性と不確実性を考慮するシミュレーションが適切であると考えられたため、小児と成人の曝露量推定値を比較するために、母集団薬物動態モデル解析の最終モデルによるシミュレーションを実施した。

シミュレーションの結果から、小児患者にラロトレクチニブ100mg/m^2（ただし100mgを超えない）を1日2回投与したとき、生後1ヵ月以上3ヵ月未満の小児患者のC_{max}及びAUCは、成人（18歳以上）にラロトレクチニブ100mgを1日2回投与したときの3倍になると予測された。生後3ヵ月以上12歳未満の小児患者のC_{max}は成人より高いが、AUCは成人と同様であり、12歳以上の小児患者はC_{max}及びAUCとも成人と同様になると予測された。推定に用いた1ヵ月以上6歳未満の小児のデータは少数であった（n＝33）。

更に、腫瘍縮小効果に影響する因子として、曝露量、腫瘍タイプ、*NTRK* 融合遺伝子の有無、融合パートナー遺伝子及び人口統計学的特性の影響を検討した。臨床反応（腫瘍縮小効果；PR又はCR）の最も強力な予測因子は、*NTRK* 融合遺伝子の存在であった。承認された用法及び用

量は、薬物動態 - 薬力学モデル解析において有効性反応を示すと示唆された範囲内を維持するものであった。したがって、内因性又は外因性因子によりラロトレクチニブの曝露量が変化しても、有効性に影響は及ぼさないと考えられ、用量調節を必要とする共変量は認められなかった。

４．吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）[23)]

健康成人男性6例に、本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与[注)]したときの絶対的バイオアベイラビリティは32～37%であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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/m^2（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。」である。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（マウス、ラットのデータ）

野生型CF-1マウス及び野生型FVBマウスにラロトレクチニブ1mg/kgを静脈内投与した際の、脳／血漿中濃度比は、それぞれ約0.03～0.23及び＜0.0762であった[27)]。

対応する系統のトランスポーター遺伝子のノックアウトマウス［ヒト*MDR1*（P-gp）のマウス相同遺伝子が欠損しているCF-1系統由来*Mdr1a*欠損マウス及びヒト*MDR1*とヒト*BCRP*のマウス相同遺伝子が共に欠損しているFVB系統由来*Mdr1a/Mdr1b/Bcrp*ノックアウトマウス］では、脳／血漿中濃度比が野生型に比べて約3～4倍高かった[27)]。

Sprague Dawley（SD）ラットにラロトレクチニブ1mg/kgを静脈内投与又は100mg/kgを経口投与したときのラロトレクチニブの脳／血漿中濃度比は約0.01～0.02であった[28)]。

Long Evans（LE）有色ラットに[^{14}C]ラロトレクチニブを10mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を検討したところ、脳室周囲器官を除く中枢神経系組織へは試験期間を通して放射能分布がみられなかった[29)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（ラット、ウサギのデータ）

SDラットに妊娠6～17日目までラロトレクチニブ10、40、120mg/kgを1日2回経口投与し、同一時点で胎児及び母体の血液試料を採取して、ラロトレクチニブの母体／胎児血漿中濃度比を求めたところ、いずれの用量においても約2～3であった。ラットにおいてラロトレクチニブは胎児血漿に移行し、母体血漿中濃度の1/2～1/3であった[30)]。

New Zealand White（NZW）ウサギに妊娠7～20日目までラロトレクチニブ15、30、75mg/kgを1日2回経口投与し、同一時点で胎児及び母体の血液試料を採取して、ラロトレクチニブの母体／胎児血漿中濃度比を求めたところ、投与後1時間で約20、4時間で約13～17であった。ウサ

ギにおいてラロトレクチニブは胎児血漿に移行し、母体血漿中濃度の1/10～1/20であった[31]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 肝臓への移行性

該当資料なし

（マウスのデータ）[27]

野生型FVBマウス及び*Mdr1a/Mdr1b/Bcrp*ノックアウトマウスにラロトレクチニブ1mg/kgを静脈内投与したときの投与後5分及び15分におけるラロトレクチニブの肝臓／血漿中濃度比は、共に平均で約6～10であった。

2) その他の組織への移行性

該当資料なし

（*In vitro* 試験）[32]

In vitro 試験において、ラロトレクチニブの血液／血漿中濃度比は、約0.9であった。

（ラットのデータ）[29]

LE有色ラットに[^{14}C]ラロトレクチニブ10mg/kgを単回経口投与したときの放射能の組織分布を、定量的オートラジオグラフィー（QWBA）により検討した。

[^{14}C]ラロトレクチニブ由来放射能の組織分布は、経口投与後2及び8時間において広範囲に認められた。大部分の組織において、組織内放射能のC_{max}は投与後2時間にみられた。胆汁及び尿を除き、最も高いC_{max}は肝臓、腎臓（腎皮質及び髄質を含む）、小腸、甲状腺及び大腸で観察された。一方、最も低いC_{max}は精巣、精巣上体、精嚢、有色及び非有色皮膚及び骨髄で観察された。腹腔脂肪、骨、水晶体及び脳室周囲器官を除く中枢神経系組織へは試験期間を通して放射能分布がみられなかった。組織内濃度はC_{max}に達した後、概して時間と共に減少した。最終サンプリング時点である投与後672時間までに、肝臓及び甲状腺を除くすべての組織で組織内放射能濃度は検出限界未満に減少した。

(6) 血漿蛋白結合率

（*In vitro* 試験）[33]

In vitro 試験において、ラロトレクチニブのヒト血漿タンパク結合率は、約70%であった。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：

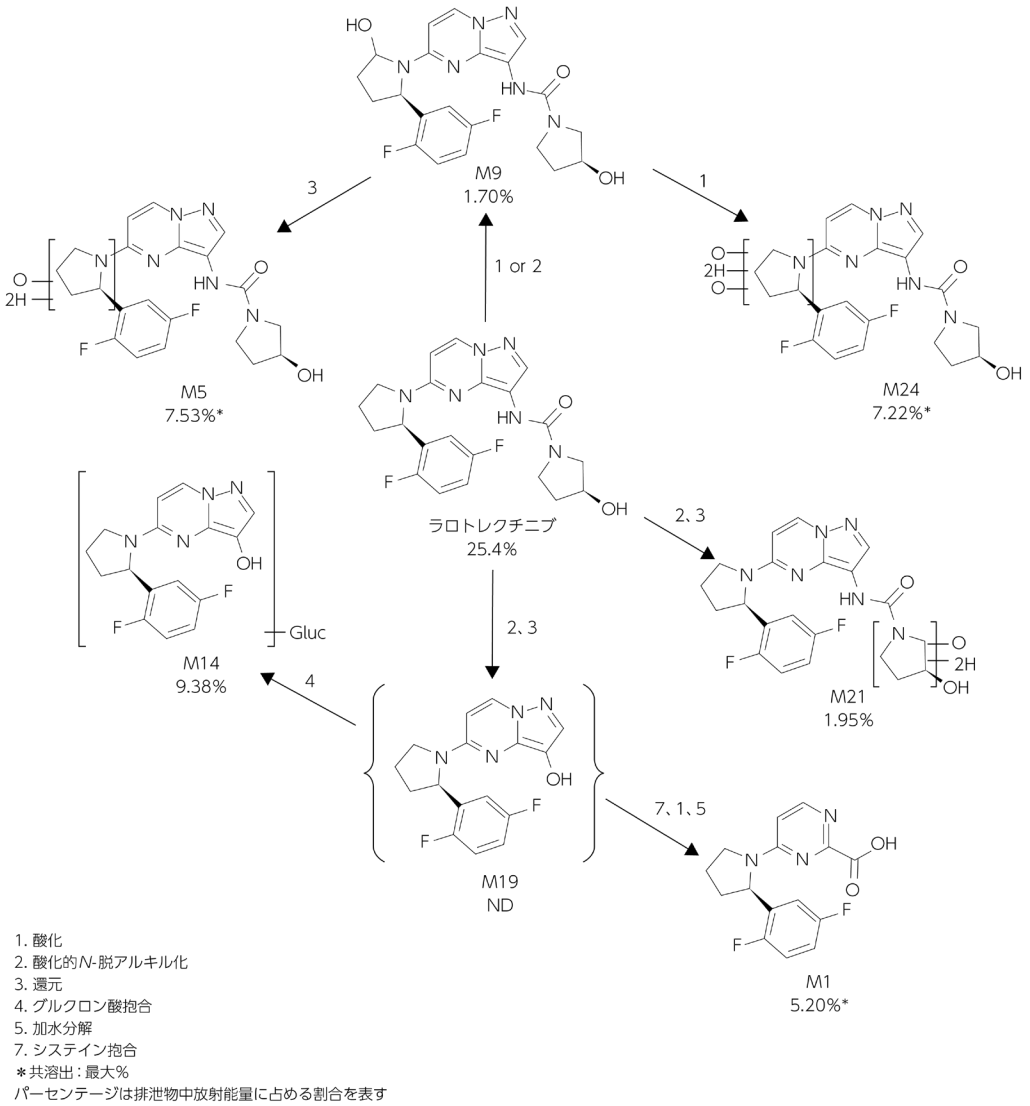
主に肝臓及び小腸で代謝される。

代謝経路（*in vitro*、外国人データ）：

In vitro 試験において、ラロトレクチニブの代謝は主にCYP3A4/5が関与することが示された[34]。健康成人6例に、[^{14}C]ラロトレクチニブ100mgを単回経口投与[注)] したとき、投与24時間後までの血漿中に主に未変化体及びo-グルクロン酸抱合体（ヒドロキシピロリジン - 尿素部分の消失後に生成）が検出された（血漿中総放射能AUCに対する割合は、それぞれ19及び26%）[23]。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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/m^2（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。」である。

ラロトレクチニブの主要代謝経路（臨床試験）[35]



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率[34)]

ラロトレクチニブはヒトCYP3A4及びCYP3A5発現系では代謝されたが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6では代謝されなかった。また、ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP3A4/5阻害薬であるケトコナゾールによってラロトレクチニブの代謝が約80%低下し、すべてのヒトにおける代謝物の生成が抑制されたが、他のCYP分子種の選択的阻害薬はラロトレクチニブの代謝に影響を与えなかった。これらの結果から、ラロトレクチニブの代謝はCYP3A4/5が関与することが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7．排泄

（外国人データ）

○健康成人6例に、[^{14}C]ラロトレクチニブ100mgを単回経口投与[注)] したとき、投与312時間後までに投与した放射能の58及び39%がそれぞれ糞中及び尿中に排泄された[23)]。また、投与48時間後までに投与した放射能の20%が未変化体として尿中に排泄された。

○健康成人6例に、[^{14}C]ラロトレクチニブを単回静脈内投与[注)] したとき、静脈内投与量の29%が未変化体として尿に排泄された[23)]。

「Ⅶ.2.(4)クリアランス」の項参照

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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/m^2（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。」である。

8．トランスポーターに関する情報

（*in vitro*、外国人データ）

○*In vitro* 試験において、ラロトレクチニブは、P-gp及びBCRPの基質であることが示された[36)]。

○健康成人12例にリファンピシン（P-gp及びBCRP阻害剤）600mgを単回経口投与し、本剤100mgを単回経口投与[注)] したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.79及び1.68であった[20)]。

○*In vitro* 試験において、ラロトレクチニブは、有機アニオントランスポーター（OAT）であるOAT1（IC_{50}＞30μM）及びOAT3（IC_{50}＝28.2μM）、有機カチオントランスポーター（OCT）であるOCT1（IC_{50}＞30μM）及びOCT2（IC_{50}＞30μM）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）であるOATP1B1（IC_{50}＝48.2μM）及びOATP1B3（IC_{50}＞30μM）、胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）（IC_{50}＞30μM）、多剤毒素排出（MATE）1（IC_{50}＝64.4μM）及びMATE2-K（IC_{50}＝27.7μM）に対して顕著な阻害作用を示さなかった[36)]。

○*In vitro* 試験において、ラロトレクチニブはOAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、及びOATP1B3の基質ではないことが示された（各トランスポーターの発現細胞におけるラロトレクチニブの取込みは、非発現細胞の2倍未満）[36]。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）[37]

本剤100mgを単回経口投与[注]したとき、腎機能が正常な被験者（8例）に対する血液透析を必要とする末期腎疾患を有する患者（8例）のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.25及び1.40であった。

腎機能障害患者におけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較

	n	AUC（0-t_{last}）（ng・h/mL）	AUC（ng・h/mL）	C_{max}（ng/mL）
透析を必要とする末期腎疾患	8	1680	1701	534.0
腎機能正常	8	1204	1167※	425.7
幾何平均値比（%）（90%CI）	－	139.56（85.09～228.88）	145.77（86.59～245.38）	125.43（76.28～206.23）

幾何最小二乗平均値　ANCOVA　※：n=7

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）[38)]

本剤100mgを空腹時に単回経口投与[注)]したとき、肝機能が正常な被験者（11例）に対する軽度（Child-Pugh分類A）の肝機能障害患者（8例）のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.14及び1.31であった。肝機能が正常な被験者（11例）に対する中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者（8例）のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.14及び1.98であった。肝機能が正常な被験者（11例）に対する重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者（8例）のラロトレクチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ1.52及び3.19であった。

「Ⅷ.6.(3) 肝機能障害患者」の項参照

肝機能障害患者におけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較※

	肝機能障害（n＝8）	肝機能正常（n＝8）	幾何平均値比（%）（90%CI）	p値
軽度 vs 正常				
AUC（ng・h/mL）	1410	1070	131（92.8～185）	0.1815
AUC（0-t_{last}）（ng・h/mL）	1390	1060	131（92.4～185）	0.1859
C_{max}（ng/mL）	567	500	114（73.7～175）	0.5952
中等度 vs 正常				
AUC（ng・h/mL）	2320	1170	199（146～270）	0.0038
AUC（0-t_{last}）（ng・h/mL）	2300	1160	198（145～269）	0.0040
C_{max}（ng/mL）	654	575	114（76.9～168）	0.5543
重度 vs 正常				
AUC（ng・h/mL）	3530	1100	320（195～526）	0.0030
AUC（0-t_{last}）（ng・h/mL）	3500	1100	319（194～526）	0.0031
C_{max}（ng/mL）	799	527	152（85.6～269）	0.2105

幾何最小二乗平均値　対応のあるt検定

※：それぞれの肝機能障害群と1：1で人口統計学的に一致させた被験者を、当該解析での肝機能正常群とし、比較検討した（n＝8/群）。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(3) 小児（外国人データ）[6)]

生後1ヵ月以上21歳以下の進行固形癌患者又は中枢神経系原発腫瘍患者15例に、本剤100mg/m²（最大100mg）（液剤又はカプセル剤）を1日2回反復経口投与したときのラロトレクチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。小児患者のC_{max}及びAUCは、本剤100mgを1日2回反復経口投与された成人患者と同程度であった。

「Ⅶ.3.(2) パラメータ変動要因」の項参照

小児患者におけるラロトレクチニブの薬物動態パラメータ

測定日	n	C_{max} (μg/L)	t_{max}※1 (h)	AUC_{12h} (μg･h/L)	$t_{1/2}$ (h)
第1サイクル 第1日目	15	867 (51.1)	1.00 (0.03～2.22)	2220 (76.4)	2.12 (35.9) ※2
第4サイクル 第1日目	6	854 (43.9)	0.500 (0.480～1.98)	1470 (28.1)	2.30 (15.4) ※3

幾何平均値（幾何CV%）　※1：中央値（範囲）　※2：n=10　※3：n=3

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

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る。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うこと。

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うこと。

電子添文の「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すること。

２．禁忌内容とその理由

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た。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

５．重要な基本的注意とその理由

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】

8.1 臨床試験［試験20289（NAVIGATE試験）、試験20290（SCOUT試験）；189例］において、20%以上の患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）が報告された。このうち重篤と評価されたものは各1例だったが、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ある。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すること。

8.2 臨床試験［試験20289（NAVIGATE試験）、試験20290（SCOUT試験）；189例］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た。これらのうち重篤と評価された副作用はなかったが、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ある。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すること。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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］

【解説】

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（$0\text{-}t_{last}$）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すること。

「Ⅶ.10.(2) 肝機能障害患者（外国人データ）」の項参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、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］

【解説】

「Ⅷ.6.(5) 妊婦」の項参照

(5) 妊婦

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[39-41]。［9.4参照］

【解説】

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[39-41]ため、妊婦患者には本剤の投与は推奨されない。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すること。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すること。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る。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ない。

(6) 授乳婦

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、乳汁移行の可能性がある。［15.2参照］

【解説】

本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。乳汁移行に関するデータはないが、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すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7．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。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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、ボリコナゾール等 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た[20]。

強力な又は中程度の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、可能な限り避けること。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すること。

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と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た[20]。

強力な又は中程度の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、可能な限り避けること。

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た[22]。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る。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。

「Ⅶ.1.(4) 2) 併用薬の影響」の項参照

注）本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

８．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。

【解説】

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［試験20289（NAVIGATE試験）］及び21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験［試験20290（SCOUT試験）］において承認された用法及び用量が投与された189例［試験20289（NAVIGATE試験）：116例、試験20290（SCOUT試験）：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、ALP増加）も追記した。

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、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(2) その他の副作用

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1) 国際共同第Ⅱ相試験（試験20289：NAVIGATE試験）

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

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（%）
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
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
筋痙縮	6（5.2%）	0	0
関節腫脹	3（2.6%）	0	0
四肢痛	3（2.6%）	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（%）
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
頚部痛	1（0.9%）	0	0
滑液嚢腫	1（0.9%）	0	0
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
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
斑状丘疹状皮疹	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

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（%）
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

グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定

2) 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験20290：SCOUT試験）

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	SCOUT試験（n=88）		
	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	11（12.5%）	0	0
骨髄浮腫	1（1.1%）	0	0
心臓障害			
左室機能不全	1（1.1%）	1（1.1%）	0
洞性頻脈	1（1.1%）	0	0
内分泌障害			
甲状腺腫瘤	1（1.1%）	0	0
眼障害			
流涙増加	1（1.1%）	0	0
羞明	1（1.1%）	0	0
胃腸障害			
悪心	9（10.2%）	1（1.1%）	0
便秘	9（10.2%）	0	0
嘔吐	8（9.1%）	0	0
下痢	6（6.8%）	0	0
腹痛	4（4.5%）	1（1.1%）	0
上腹部痛	3（3.4%）	0	0
鼓腸	3（3.4%）	0	0
胃食道逆流性疾患	1（1.1%）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	7（8.0%）	0	0
無力症	3（3.4%）	0	0
代謝および栄養障害			
低アルブミン血症	9（10.2%）	0	0
高カリウム血症	5（5.7%）	0	0
食欲減退	3（3.4%）	0	0
食欲亢進	3（3.4%）	0	0
低ナトリウム血症	2（2.3%）	0	1（1.1%）
高血糖	2（2.3%）	1（1.1%）	0
高ナトリウム血症	2（2.3%）	1（1.1%）	0
高マグネシウム血症	2（2.3%）	0	0
高クロール血症	1（1.1%）	0	0
低血糖	1（1.1%）	0	0
低蛋白血症	1（1.1%）	0	0
マグネシウム欠乏	1（1.1%）	0	0
臨床検査			
ALT増加	30（34.1%）	2（2.3%）	0
AST増加	25（28.4%）	0	0
好中球数減少	17（19.3%）	7（8.0%）	1（1.1%）
白血球数減少	13（14.8%）	0	0
血中ALP増加	8（9.1%）	0	0
リンパ球数減少	7（8.0%）	1（1.1%）	0
血小板数減少	7（8.0%）	0	0
血中クレアチニン増加	6（6.8%）	0	0
体重増加	4（4.5%）	2（2.3%）	0
GGT増加	2（2.3%）	1（1.1%）	0
ヘモグロビン増加	2（2.3%）	0	0
総蛋白減少	2（2.3%）	0	0
駆出率減少	1（1.1%）	1（1.1%）	0
心電図QT延長	1（1.1%）	1（1.1%）	0
血中LDH増加	1（1.1%）	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	SCOUT試験（n=88）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
血中重炭酸塩減少	1（1.1%）	0	0
リンパ球数増加	1（1.1%）	0	0
体重減少	1（1.1%）	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	2（2.3%）	0	0
四肢痛	2（2.3%）	0	0
関節痛	1（1.1%）	0	0
背部痛	1（1.1%）	0	0
四肢の変形	1（1.1%）	0	0
筋痙縮	1（1.1%）	0	0
顎痛	1（1.1%）	0	0
リウマチ性障害	1（1.1%）	0	0
神経系障害			
頭痛	4（4.5%）	0	0
浮動性めまい	1（1.1%）	0	0
味覚異常	1（1.1%）	0	0
錯感覚	1（1.1%）	0	0
精神障害			
不眠症	2（2.3%）	0	0
易刺激性	2（2.3%）	0	0
不安	1（1.1%）	0	0
譫妄	1（1.1%）	0	0
落ち着きのなさ	1（1.1%）	0	0
腎および尿路障害			
血尿	2（2.3%）	0	0
蛋白尿	2（2.3%）	0	0
糖尿	1（1.1%）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1（1.1%）	0	0
咽頭の炎症	1（1.1%）	0	0
皮膚および皮下組織障害			
皮膚乾燥	2（2.3%）	0	0
発疹	2（2.3%）	0	0
脱毛症	1（1.1%）	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1（1.1%）	0	0
紅斑	1（1.1%）	0	0
多汗症	1（1.1%）	0	0
光線過敏性反応	1（1.1%）	0	0
そう痒症	1（1.1%）	0	0
そう痒性皮疹	1（1.1%）	0	0
敏感肌	1（1.1%）	0	0
血管障害			
高血圧	3（3.4%）	0	0
潮紅	1（1.1%）	0	0
ほてり	1（1.1%）	0	0

グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定

3)統合解析［試験20288、試験20289（NAVIGATE試験）、試験20290（SCOUT試験）］※

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	統合解析（n=279）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
血液およびリンパ系障害			
貧血	29（10.4%）	6（2.2%）	0
骨髄浮腫	1（0.4%）	0	0
心臓障害			
洞性頻脈	2（0.7%）	0	0
左室機能不全	1（0.4%）	1（0.4%）	0
第一度房室ブロック	1（0.4%）	0	0
第二度房室ブロック	1（0.4%）	0	0
動悸	1（0.4%）	0	0
耳および迷路障害			
耳不快感	2（0.7%）	0	0
耳痛	2（0.7%）	0	0
聴力低下	1（0.4%）	0	0
耳異常感覚	1（0.4%）	0	0
耳鳴	1（0.4%）	0	0
回転性めまい	1（0.4%）	0	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	3（1.1%）	0	0
甲状腺腫瘤	1（0.4%）	0	0
眼障害			
羞明	2（0.7%）	0	0
眼精疲労	1（0.4%）	0	0
複視	1（0.4%）	0	0
睫毛変色	1（0.4%）	0	0
光輪視	1（0.4%）	0	0
流涙増加	1（0.4%）	0	0
眼窩周囲浮腫	1（0.4%）	0	0
霧視	1（0.4%）	0	0
胃腸障害			
悪心	36（12.9%）	2（0.7%）	0
便秘	34（12.2%）	0	0
嘔吐	24（8.6%）	0	0
下痢	21（7.5%）	0	0
腹痛	7（2.5%）	1（0.4%）	0
鼓腸	7（2.5%）	0	0
上腹部痛	6（2.2%）	0	0
消化不良	5（1.8%）	0	0
腹部膨満	4（1.4%）	0	0
口内乾燥	4（1.4%）	0	0
口腔知覚不全	4（1.4%）	0	0
口の感覚鈍麻	2（0.7%）	0	0
口腔内痛	2（0.7%）	0	0
腸管皮膚瘻	1（0.4%）	1（0.4%）	0
肛門失禁	1（0.4%）	0	0
腹水	1（0.4%）	0	0
おくび	1（0.4%）	0	0
胃食道逆流性疾患	1（0.4%）	0	0
胃排出不全	1（0.4%）	0	0
口唇浮腫	1（0.4%）	0	0

※：試験20288、試験20289（NAVIGATE試験）又は試験20290（SCOUT試験）に組み入れられ、本剤を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の固形癌患者279例。なお、いずれの試験にも*NTRK*融合遺伝子陽性でない患者や、低用量又は高用量の投与を受けた患者等の、承認外の効能又は効果、用法及び用量の使用を含む試験成績が含まれる。

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	統合解析（n=279）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
口唇痛	1（0.4%）	0	0
口腔内不快感	1（0.4%）	0	0
口内知覚過敏	1（0.4%）	0	0
口の錯感覚	1（0.4%）	0	0
流涎過多	1（0.4%）	0	0
口内炎	1（0.4%）	0	0
舌不快感	1（0.4%）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	47（16.8%）	1（0.4%）	0
末梢性浮腫	17（6.1%）	0	0
無力症	8（2.9%）	0	0
歩行障害	8（2.9%）	0	0
倦怠感	5（1.8%）	0	0
疼痛	5（1.8%）	0	0
悪寒	4（1.4%）	0	0
発熱	4（1.4%）	0	0
末梢腫脹	3（1.1%）	0	0
離脱症候群	3（1.1%）	0	0
胸痛	2（0.7%）	0	0
顔面腫脹	2（0.7%）	0	0
胸部不快感	1（0.4%）	0	0
早期満腹	1（0.4%）	0	0
顔面痛	1（0.4%）	0	0
冷感	1（0.4%）	0	0
びくびく感	1（0.4%）	0	0
インフルエンザ様疾患	1（0.4%）	0	0
限局性浮腫	1（0.4%）	0	0
粘膜の炎症	1（0.4%）	0	0
腫脹	1（0.4%）	0	0
肝胆道系障害			
肝炎	1（0.4%）	0	1（0.4%）
肝細胞損傷	1（0.4%）	1（0.4%）	0
胆汁うっ滞	1（0.4%）	0	0
肝機能異常	1（0.4%）	0	0
免疫系障害			
過敏症	2（0.7%）	1（0.4%）	0
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	1（0.4%）	0	0
口腔真菌感染	1（0.4%）	0	0
咽頭炎	1（0.4%）	0	0
鼻炎	1（0.4%）	0	0
副鼻腔炎	1（0.4%）	0	0
傷害、中毒および処置合併症			
偶発的過量投与	1（0.4%）	0	0
挫傷	1（0.4%）	0	0
皮膚瘢痕拘縮	1（0.4%）	0	0
臨床検査			
ALT増加	65（23.3%）	7（2.5%）	2（0.7%）
AST増加	57（20.4%）	2（0.7%）	1（0.4%）
好中球数減少	22（7.9%）	7（2.5%）	1（0.4%）
白血球数減少	22（7.9%）	0	0
体重増加	21（7.5%）	2（0.7%）	0
リンパ球数減少	15（5.4%）	3（1.1%）	0
血中ALP増加	15（5.4%）	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	統合解析（n=279）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
血中クレアチニン増加	9（3.2%）	0	0
血小板数減少	9（3.2%）	0	0
体重減少	7（2.5%）	0	0
血中コレステロール増加	4（1.4%）	0	0
血中ビリルビン増加	2（0.7%）	1（0.4%）	0
GGT増加	2（0.7%）	1（0.4%）	0
血中アルブミン減少	2（0.7%）	0	0
血中LDH増加	2（0.7%）	0	0
ヘモグロビン増加	2（0.7%）	0	0
総蛋白減少	2（0.7%）	0	0
駆出率減少	1（0.4%）	1（0.4%）	0
心電図QT延長	1（0.4%）	1（0.4%）	0
リパーゼ増加	1（0.4%）	1（0.4%）	0
アミラーゼ増加	1（0.4%）	0	0
血中重炭酸塩減少	1（0.4%）	0	0
血中マグネシウム減少	1（0.4%）	0	0
血中リン減少	1（0.4%）	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1（0.4%）	0	0
血中尿素増加	1（0.4%）	0	0
肝酵素上昇	1（0.4%）	0	0
リンパ球数増加	1（0.4%）	0	0
代謝および栄養障害			
低アルブミン血症	11（3.9%）	1（0.4%）	0
食欲減退	9（3.2%）	1（0.4%）	0
高血糖	8（2.9%）	1（0.4%）	0
食欲亢進	7（2.5%）	0	0
高カリウム血症	6（2.2%）	0	0
低ナトリウム血症	3（1.1%）	0	1（0.4%）
高ナトリウム血症	3（1.1%）	1（0.4%）	0
高トリグリセリド血症	3（1.1%）	0	0
低マグネシウム血症	3（1.1%）	0	0
高マグネシウム血症	2（0.7%）	0	0
低リン酸血症	2（0.7%）	0	0
高カルシウム血症	1（0.4%）	0	0
高クロール血症	1（0.4%）	0	0
高コレステロール血症	1（0.4%）	0	0
高尿酸血症	1（0.4%）	0	0
低カルシウム血症	1（0.4%）	0	0
低血糖	1（0.4%）	0	0
低カリウム血症	1（0.4%）	0	0
低蛋白血症	1（0.4%）	0	0
マグネシウム欠乏	1（0.4%）	0	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	27（9.7%）	2（0.7%）	0
関節痛	16（5.7%）	1（0.4%）	0
筋痙縮	10（3.6%）	0	0
筋力低下	7（2.5%）	0	0
四肢痛	7（2.5%）	0	0
関節腫脹	3（1.1%）	0	0
背部痛	2（0.7%）	0	0
骨痛	2（0.7%）	0	0
頚部痛	2（0.7%）	0	0
顎痛	2（0.7%）	0	0
四肢の変形	1（0.4%）	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	統合解析（n=279）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
筋攣縮	1（0.4%）	0	0
筋骨格不快感	1（0.4%）	0	0
リウマチ性障害	1（0.4%）	0	0
滑液嚢腫	1（0.4%）	0	0
神経系障害			
浮動性めまい	50（17.9%）	1（0.4%）	0
味覚異常	15（5.4%）	0	0
頭痛	12（4.3%）	1（0.4%）	0
錯感覚	11（3.9%）	0	0
末梢性ニューロパチー	6（2.2%）	0	0
味覚障害	6（2.2%）	0	0
記憶障害	5（1.8%）	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5（1.8%）	0	0
運動失調	3（1.1%）	0	0
認知障害	3（1.1%）	0	0
感覚鈍麻	3（1.1%）	0	0
注意力障害	2（0.7%）	0	0
異常感覚	2（0.7%）	0	0
振戦	2（0.7%）	0	0
健忘	1（0.4%）	0	0
自律神経失調	1（0.4%）	0	0
平衡障害	1（0.4%）	0	0
灼熱感	1（0.4%）	0	0
協調運動異常	1（0.4%）	0	0
ジスキネジア	1（0.4%）	0	0
知覚過敏	1（0.4%）	0	0
嗜眠	1（0.4%）	0	0
精神的機能障害	1（0.4%）	0	0
不随意性筋収縮	1（0.4%）	0	0
ミオクローヌス	1（0.4%）	0	0
多発ニューロパチー	1（0.4%）	0	0
下肢静止不能症候群	1（0.4%）	0	0
感覚障害	1（0.4%）	0	0
精神障害			
不眠症	4（1.4%）	0	0
譫妄	3（1.1%）	2（0.7%）	0
易刺激性	3（1.1%）	0	0
錯乱状態	2（0.7%）	0	0
人格変化	1（0.4%）	1（0.4%）	0
激越	1（0.4%）	0	0
不安	1（0.4%）	0	0
抑うつ気分	1（0.4%）	0	0
うつ病	1（0.4%）	0	0
多幸気分	1（0.4%）	0	0
リビドー減退	1（0.4%）	0	0
悪夢	1（0.4%）	0	0
パニック発作	1（0.4%）	0	0
落ち着きのなさ	1（0.4%）	0	0
腎および尿路障害			
蛋白尿	5（1.8%）	0	0
血尿	2（0.7%）	0	0
排尿躊躇	2（0.7%）	0	0
糖尿	1（0.4%）	0	0
尿失禁	1（0.4%）	0	0

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	統合解析（n=279）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
尿閉	1（0.4%）	0	0
生殖系および乳房障害			
陰茎弯曲症	1（0.4%）	0	0
精巣痛	1（0.4%）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	5（1.8%）	0	0
咳嗽	4（1.4%）	0	0
発声障害	2（0.7%）	0	0
労作性呼吸困難	2（0.7%）	0	0
しゃっくり	1（0.4%）	0	0
低酸素症	1（0.4%）	0	0
鼻閉	1（0.4%）	0	0
咽頭の炎症	1（0.4%）	0	0
胸水	1（0.4%）	0	0
変色痰	1（0.4%）	0	0
咽喉刺激感	1（0.4%）	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	10（3.6%）	0	0
発疹	9（3.2%）	0	0
皮膚乾燥	8（2.9%）	0	0
紅斑	4（1.4%）	0	0
皮膚疼痛	4（1.4%）	0	0
斑状丘疹状皮疹	4（1.4%）	0	0
脱毛症	3（1.1%）	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3（1.1%）	0	0
敏感肌	3（1.1%）	0	0
寝汗	2（0.7%）	0	0
爪破損	2（0.7%）	0	0
光線過敏性反応	2（0.7%）	0	0
皮膚不快感	2（0.7%）	0	0
水疱	1（0.4%）	0	0
アレルギー性皮膚炎	1（0.4%）	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1（0.4%）	0	0
毛髪変色	1（0.4%）	0	0
毛髪成長異常	1（0.4%）	0	0
多汗症	1（0.4%）	0	0
爪軟化症	1（0.4%）	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1（0.4%）	0	0
点状出血	1（0.4%）	0	0
斑状皮疹	1（0.4%）	0	0
そう痒性皮疹	1（0.4%）	0	0
皮膚灼熱感	1（0.4%）	0	0
皮膚亀裂	1（0.4%）	0	0
皮膚熱感	1（0.4%）	0	0
血管障害			
ほてり	9（3.2%）	0	0
高血圧	5（1.8%）	1（0.4%）	0
潮紅	2（0.7%）	0	0
低血圧	2（0.7%）	0	0
レイノー現象	1（0.4%）	0	0

グレードはCTCAE Ver.4.03に基づき判定

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 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た。適宜患者に指導すること。

内用液について、2～8℃で保存し、開封後は30日以内に使用し、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することにより、適切に廃棄すること。なお、薬液が皮膚等に付着した場合は、すぐに水で洗い流すよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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日以降にみられたが、幼若ラットよりもC_{max}が3～45倍、$AUC_{0\text{-}24}$が2～48倍高くなる用量を投与しても、投与早期の死亡／安楽死はみられなかった。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倍であった。

現時点ではヒトへの外挿性は明らかではないが、留意が必要である。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [42]

試験項目		動物種（系統）	性別（n/群）	投与量 [投与経路]	試験成績
中枢神経系	体温、行動（Irwin試験）	ラット（SD）	雄（6）	0、10、30、100mg/kg [単回経口投与]	影響なし
	神経筋機能（ロータロッド試験）	ラット（SD）	雌（3）	0、100mg/kg 1日2回 [42日間反復経口投与]	16日目にロータロッドでの持続時間が低下し、この作用は投与期間終了時点まで持続した
		マウス（C3H/HeJ）	雄（最低3）	0、30mg/kg 1日2回 [48日間反復経口投与]	影響なし
	神経行動学的活性（聴覚反射試験、握力試験、瞳孔反射及びオープンフィールド観察）	ラット（SD）	雌雄（雌雄各15）	0、10、30、100mg/kg 1日2回 [4週間反復経口投与]	影響なし
	神経行動学的活性（体温測定を含むFOB評価、自発運動量）	ラット（SD）	雌雄（雌雄各3～10）	雄：0、7.5、25/17.5、75/50/37.5mg/kg 1日2回 雌：0、7.5/5、25/10、75/50/20mg/kg 1日2回 （75mg/kg：23日目の2回目投与から26日目まで休薬し50又は20mg/kg） [13週間反復経口投与]	影響なし
	神経行動学的活性（FOB評価、自発運動量、聴覚驚愕反応、Biel迷路遊泳試験）	幼若ラット（SD）	雌雄（雌雄各45）	生後7～27日：0、0.2、2、7.5mg/kg 1日2回 生後28～70日：0、0.6、6、22.5mg/kg 1日2回 [64日間反復経口投与]	雄2/6mg/kg：投与期間（生後61日）及び回復期間（生後86日）に後肢の着地開足幅の平均値が低下した（いずれも$p<0.01$ vs 媒体投与群、Dunnett's multiple comparison test） 雄7.5/22.5mg/kg：投与期間（生後61日）に後肢の握力及び着地開足幅の平均値が低下し、回復期間（生後86日）に後肢の着地開足幅の平均値が低下した（いずれも$p<0.01$ vs 媒体投与群、Dunnett's multiple

試験項目		動物種 （系統）	性別 （n/群）	投与量 [投与経路]	試験成績
					comparison test） 雌7.5/22.5mg/kg：投与期間（生後61日）のホームケージ内観察時に4/14例に眼瞼下垂（半分閉鎖）、2/14例に眼瞼下垂（軽度）がみられた 雌雄7.5/22.5mg/kg：投与期間（生後61日）のハンドリング観察時に大半の動物に眼瞼下垂（軽度又は半分閉鎖）、又は完全な眼瞼閉鎖がみられ、瞼を大きく開けていたのは雄3/15例、雌1/14例であり、媒体投与群（15例全例）と比較して少なく（p＜0.05 vs 媒体投与群、Fisher's exact test）、この変化は回復期間を通して持続的に観察された。首振り及び旋回が雄3例及び雌2例で生後21～23日の間にそれぞれ1～2回観察された
	神経行動学的活性（FOB評価）	サル（カニクイザル）	雄（3）	0、30、100、300mg/kg 1日1回 [14日間反復経口投与]	影響なし
	神経行動学的活性	サル（カニクイザル）	雌雄（3）	0、10、30、100mg/kg 1日1回 [4週間反復経口投与]	影響なし
心血管系	hERGカリウムチャネル	hERGカリウムチャネル発現ヒト胎児腎臓細胞（HEK293）	（3）	1、10μM [*in vitro*]	hERGカリウム電流に対し阻害作用を示さなかった（阻害作用：10μMで平均0.6%）
			（3）	0、10、30、100、300μM [*in vitro*]	IC_{50}=147μM
	心血行動態パラメータ	覚醒下のテレメーター装着ラット	雄（5）	0、10、30、100、300mg/kg（クロスオーバー法） [単回経口投与]	影響なし
		麻酔下のテレメーター装着イヌ	（3）	0.043、0.217、0.433mg/kg/分（それぞれ1.3、6.5、13.0mg/kgに相当） [30分間隔で静脈内持続投与]	影響なし

試験項目		動物種（系統）	性別（n/群）	投与量［投与経路］	試験成績
		覚醒下のテレメーター装着サル（カニクイザル）	雄（3）	0、200mg/kg［48時間間隔で単回経口投与］	心血行動態パラメータには影響なし 全例に嘔吐がみられ、1例ではC_{max}が16μg/mLの時点において平均動脈血圧の低下（拡張期血圧の最大48%低下）、心拍数の増加（軽度）及び脈圧の低下（動脈の脈圧の約45%低下）がみられた
		テレメーター装着サル（カニクイザル）	雄（6）	0、3、10、30、100mg/kg（漸増投与）［2日～1週間間隔で順次単回経鼻胃内投与］	影響なし
	心電図、血圧	テレメーター非装着サル（カニクイザル）	雌雄（雌雄各5）	0、10、30、100mg/kg 1日1回［4週間反復経口投与］	10mg/kgの拡張期血圧を除き、雄の全用量群で拡張期及び収縮期血圧の一過性の低下がみられた
			雌雄（雌雄各5）	0、10、30、100mg/kg 1日1回［13週間反復経口投与］	雄30、100mg/kg：拡張期及び平均動脈血圧の一過性の低下がみられた
呼吸器系	プレスチモグラフィーを用いた呼吸機能	ラット（SD）	雄（8）	0、10、30、100mg/kg［単回経口投与］	影響なし
	呼吸数	サル（カニクイザル）	雌雄（5）	0、10、30、100mg/kg 1日1回［13週間反復経口投与］	影響なし
胃腸管系	腸管輸送能	ラット（SD）	雄（10）	0、10、30、100mg/kg［単回経口投与］	媒体投与群と比較し用量依存的に腸管輸送を促進し（10、30及び100mg/kgでそれぞれ＋11、＋23及び＋31%）、100mg/kgにおいては有意であった（$p<0.05$ vs 媒体投与群、Dunnett's multiple comparisons test）
			雄（10）	0、10、30、100mg/kg［単回経口投与］	媒体投与群と比較し腸管輸送を促進し（10、30及び100mg/kgでそれぞれ＋27、＋27及び＋66%）、100mg/kgにおいては有意であった（$p=0.0001$ vs 媒体投与群、Dunnett's multiple comparisons test）

試験項目		動物種 （系統）	性別 （n/群）	投与量 [投与経路]	試験成績
	胃に対する刺激作用	ラット （SD）	雄 （10）	0、10、30、100mg/kg [単回経口投与]	影響なし
	胃酸分泌に対する影響	ラット （SD）	雄 （10）	0、10、30、100mg/kg [単回経口投与]	100mg/kg：総胃液分泌量及び分泌胃液の酸性度が媒体投与群と比較し増加した（いずれも$p<0.001$ vs 媒体投与群、Dunnett's multiple comparison test）

(3) その他の薬理試験

〈参考情報〉

1) 種々のキナーゼに対する作用（*in vitro*）[43) 44)]

キナーゼパネルアッセイ（Millipore、KinaseProfiler™）において、229種類のキナーゼに対する阻害作用を検討した結果、ラロトレクチニブは1μMでtyrosine kinase non receptor 2（TNK2）を除くTRK以外のキナーゼ（226種類）に対して50%を超える阻害作用を示さなかった。ラロトレクチニブは1μMでTNK2を介するpoly(Glu-Tyr)のリン酸化を62.445%阻害し、そのIC_{50}値は1188nMと、TRKA、TRKB及びTRKCのIC_{50}値（11.5、5.3、6.4nM）に比し100倍以上高値であった。

2) その他の受容体及び酵素に対する作用（*in vitro*）[45)]

○放射性リガンド結合アッセイにおいて、ラロトレクチニブは10μMで58種類の哺乳類由来のオフターゲット分子（Gタンパク質共役受容体、核内受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを含む）に対して有意※な相互作用を示さなかった。

※：50%以上の阻害が認められた場合、「有意」と判定した。

○各受容体に特異的な放射性リガンドを用いた受容体結合アッセイ、細胞系アッセイ及び酵素分析アッセイにおいて、ラロトレクチニブは10μMで、受容体［ドーパミン（D_{2S}及びD_{2L}）、ムスカリン（M_1、M_2及びM_3）及びシグマ（σ_1及びσ_2）］、並びにドーパミントランスポーターに対してそれぞれの特異的リガンドの結合を阻害せず、30μMでA_1及びMT_1受容体の細胞機能に対してアゴニスト／アンタゴニスト活性のいずれも示さず、10μMでヒトPDE4A_{1A}活性を阻害しなかった。

○ルシフェラーゼ活性を指標にしたレポーター遺伝子アッセイにおいて、11種類の核内受容体［ヒト（PPARα、PPARβ、PPARγ、RXRα、RXRβ、RXRγ、PXR及びCAR）、マウス及びラット（PPARα及びPPARγ）］を介する遺伝子活性化に対して、ラロトレクチニブは検討した最高濃度100μMまで、いずれの核内受容体に対してもアゴニスト／アンタゴニスト活性を示さなかった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [46]

動物種（系統、性別、n/群）	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
ラット（SD、雌雄、雌雄各10）	経口投与	0、100、300、600	＞600
サル※（カニクイザル、雄、3）	経口投与	0、30、100、300	＞300
サル※（カニクイザル、雌雄、雌雄各3）	経口投与	0、25、75、200	

※：サルを用いた単回投与毒性試験は実施していない。反復投与毒性試験の中で最高用量（300mg/kg/日）を投与した14日間反復投与予備試験及び次に高い用量（200mg/kg/日）を投与した7日間反復経口投与用量設定試験の成績から、単回経口投与時の影響を考察した。

(2) 反復投与毒性試験 [47] [48]

動物種（系統、性別、n/群）	投与期間［投与経路］	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット (SD、雌雄、雌雄各15)	4週間［経口］	0、20、60、200 (0、10、30、100mg/kg 1日2回)	＜20 (10×2)	20：皮膚の痂皮、潰瘍等 60～：肝臓単細胞壊死（雌） 200：喘鳴、呼吸困難、膵臓の限局性炎症（雄）及び腺房細胞萎縮（雄）、子宮萎縮（雌）
ラット (SD、雌雄、雌雄各15)	13週間［経口］	雄※：0、15(低用量)、50/35(中用量)、150/100/75(高用量) (0、7.5、25/17.5、75/50/37.5mg/kg 1日2回) 雌※：0、15/10(低用量)、50/20(中用量)、150/100/40(高用量) (0、7.5/5、25/10、75/50/20mg/kg 1日2回)	雄：15 (7.5×2) 雌：15/10 (7.5/5×2)	低用量：毒性所見なし 中用量～：安楽死（雌）、膵臓の膵島線維化（雄） 高用量：死亡・安楽死（雄） 中・高用量群の皮膚の臨床症状（痂疲、びらん等）及び病理組織学的所見（びらん、潰瘍等）は、重篤であり、安楽死及び投与量を減量する要因であった。
幼若ラット (SD、雌雄、雌雄各45)	生後7～70日［経口］	生後7～27日：0、0.4、4、15 (0、0.2、2、7.5mg/kg 1日2回) 生後28～70日：0、1.2、12、45 (0、0.6、6、22.5mg/kg 1日2回)	雄：4/12 (2/6×2) 雌：0.4/1.2 (0.2/0.6×2)	4/12～：死亡・安楽死（雌） 15/45：死亡・安楽死（雄）、体重増加量・摂餌量減少（雄）、脛骨長短小（雄）、亀頭包皮分離完了日の遅延（雄） （安楽死させた雄動物で頭部傾斜及び平衡不全が認められた）
サル (カニクイザル、雌雄、雌雄各3)	4週間［経口］	0、10、30、100	10	10：毒性所見なし 30～：肝臓の実質出血、胆管過形成、リンパ球浸潤及び単細胞壊死（雄） 100：AST及びALT増加（雄）、肝臓の単細胞壊死（雌）

動物種（系統、性別、n/群）	投与期間[投与経路]	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
サル(カニクイザル、雌雄、雌雄各5)	13週間[経口]	0、10、30、100	100	毒性所見なし

※：雌雄の中・高用量群では重篤な皮膚病変のため投与量を減量した。また中・高用量群の減量に伴い、雌の低用量も適切な用量比を維持する目的で投与量を減量した。

(3) 遺伝毒性試験[49)]

ネズミチフス菌及び大腸菌試験菌株WP2*uvr*Aを用いた*in vitro* 復帰突然変異試験（Ames試験）、L5178Y細胞を用いた*in vitro* マウスリンフォーマ試験及び*in vivo* マウス骨髄小核試験のいずれも陰性であり、ラロトレクチニブに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験[50)]

ラロトレクチニブは進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験[51)]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラロトレクチニブが進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。一方、生殖器への影響として、以下の評価を行った。

○雄性生殖器への影響

成体SDラットを用いた13週間反復投与毒性試験及び幼若SDラット毒性試験で評価した。いずれの試験においても、ラロトレクチニブに関連した精子数、密度、運動性及び形態への影響は認められなかった。また、SDラット及びカニクイザルを用いたいずれの反復投与毒性試験においても、雄性生殖器官にラロトレクチニブに関連した病理組織学的所見は認められなかった。

○雌性生殖器への影響

成体SDラット及びカニクイザル反復投与毒性試験で評価した。SDラットを用いた4週間反復投与毒性試験において、中用量（30mg/kg 1日2回）及び高用量（100mg/kg 1日2回）群で子宮重量が減少したが、影響は可逆的であった。子宮重量減少は、子宮の萎縮に関連した変化と考えられた。他の雌性生殖器への影響として、黄体数減少、発情休止期の発現頻度の増加及び乳腺過形成が認められた。乳腺過形成は、13週間反復投与毒性試験でも認められた。4週間及び13週間反復投与毒性試験のいずれも軽微な過形成であり、部分的に回復した。また、過形成の発現頻度及び程度は13週間投与しても進展しなかった。カニクイザルを用いた試験において、雌性生殖器への影響は認められなかった。

○生殖能及び初期胚・胎児発生への影響

幼若SDラットを用いた反復投与試験において、ラロトレクチニブを生後7～70日にかけて1日2回、経口投与した各群の一部の動物を、休薬28日後（生後99日）に交配させたところ、中用量※1及び高用量※2群で、受精率及び受胎率の低下が認められた。これらは背景データの範囲内であり、交配までの期間、発情周期の長さ、精子評価、生殖器の重量及び病理組織、並びに胚の子宮内生存率及び発生に影響は認められなかったが、高用量※2群における受精率及び受胎率の低下は、投薬起因性である可能性を否定できないと考えられた。

※1：［中用量］生後7～27日は2mg/kg 1日2回、生後28～70日は6mg/kg 1日2回

※2：［高用量］生後7～27日は7.5mg/kg 1日2回、生後28～70日は22.5mg/kg 1日2回

2) 胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生試験を妊娠雌SDラット及びNZWウサギを用いて実施した。ラロトレクチニブは、ラット及びウサギにおいて高用量※1で母体毒性を生じたことから、中用量※2を母動物の無毒性量と判断した。また、子宮内発育、生存及び胎児形態（外表、内臓及び骨格）に対するラロトレクチニブ投与の影響は認められなかったため、胚・胎児発生の無毒性量は、それぞれの試験の高用量※1であると判断した。

※1：［高用量］ラット120mg/kg 1日2回、ウサギ75mg/kg 1日2回

※2：［中用量］ラット40mg/kg 1日2回、ウサギ30mg/kg 1日2回

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラロトレクチニブが進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験 [52]

本剤の臨床投与経路は経口であるため、独立した局所刺激性試験は実施していない。ラロトレクチニブ経口投与の忍容性は、SDラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において評価した。肉眼的及び病理組織学的検査の結果、消化管に対する刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

光毒性 [53]

BALB/c 3T3マウス線維芽細胞を用いた、*in vitro* ニュートラルレッド取り込み試験において、ラロトレクチニブは光毒性を示さなかった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：ヴァイトラックビカプセル 25mg・100mg、ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL
劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラロトレクチニブ硫酸塩　劇薬

２．有効期間

カプセル25mg　：36ヵ月
カプセル100mg：36ヵ月
内 用 液：24ヵ月

３．包装状態での貯法

カプセル：室温保存
内 用 液：凍結を避け、2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
・ヴァイトラックビ®内用液の服用方法
（RMPの追加のリスク最小化活動のために作成された資材）
「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない
同　効　薬：エヌトレクチニブ（ロズリートレク®カプセル100mg/200mg）

７．国際誕生年月日

2018年11月26日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヴァイトラックビカプセル25mg	2021年3月23日	30300AMX00251000	2021年5月19日	2021年7月7日
ヴァイトラックビカプセル100mg	2021年3月23日	30300AMX00252000	2021年5月19日	2021年7月7日
ヴァイトラックビ内用液20mg/mL	2021年3月23日	30300AMX00253000	2021年5月19日	2021年8月6日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X．管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2021年3月23日～2031年3月22日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ヴァイトラックビ カプセル25 mg	4291071M1029	4291071M1029	128564201	622856401
ヴァイトラックビ カプセル100 mg	4291071M2025	4291071M2025	128565901	622856501
ヴァイトラックビ 内用液20 mg/mL	4291071S1028	4291071S1028	128566601	622856601

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、*NTRK* 融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

（令和3年5月18日　保医発0518第3号）

XI．文　献

１．引用文献

番号	書誌事項	PMID	資料番号
1)	バイエル薬品社内資料［日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（試験20381、2.7.2.2.2.8）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.2.8
2)	バイエル薬品社内資料［日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（試験20381）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.4
3)	バイエル薬品社内資料［ラロトレクチニブの心室再分極への影響及び薬物動態を評価するための単回投与、用量漸増試験（試験20292）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.2.2
4)	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象とした単回投与試験（試験20292）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.3
5)	バイエル薬品社内資料［成人固形腫瘍患者を対象とした第I相試験（試験20288）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.5
6)	バイエル薬品社内資料［進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験（試験20290、SCOUT試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.11
7)	バイエル薬品社内資料［*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験20289、NAVIGATE試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.10
8)	バイエル薬品社内資料［TRKA、TRKB及びTRKCに対する結合親和性］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.1
9)	バイエル薬品社内資料［TRKA、TRKB、TRKC及び恒常的活性型TRKA導入細胞］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.3.1
10)	バイエル薬品社内資料［*NTRK1* 融合遺伝子導入細胞におけるTRKA、AKT及びERKリン酸化阻害作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.3.2.1
11)	Puig de la Bellacasa R, et al.: Transl Lung Cancer Res., 2; 72-86（2013）	25806218	－
12)	Raeppel SL, et al.: Int J Med Chem., 2012; Article ID 412614（2012）	25954527	－
13)	バイエル薬品社内資料［*NTRK1* 又は*NTRK3* 融合遺伝子発現細胞における増殖抑制作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.3.3.2
14)	バイエル薬品社内資料［*NTRK1* 融合遺伝子導入細胞における増殖抑制作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.3.2.2
15)	バイエル薬品社内資料［リン酸化阻害作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.2.1
16)	バイエル薬品社内資料［ΔTRKA導入細胞移植マウスモデル（用量反応性）］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.2.2.2
17)	バイエル薬品社内資料［TRKA又はTRKC融合タンパク質発現細胞異種移植マウスモデル］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.2.2.3
18)	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験（試験20291）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.2
19)	バイエル薬品社内資料［固形癌患者を対象とした経口TRK阻害薬ラロトレクチニブの第I相試験（試験20288）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.3.1
20)	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（試験20293）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.8

XI．文　献

番号	書誌事項	PMID	資料番号
21)	バイエル薬品社内資料［ラロトレクチニブ及びCYP3A4を介した阻害又は誘導とのDDI予測のための生理学的薬物速度論解析（PBPK）モデル］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.8
22)	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（試験20295）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.9
23)	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（試験20294）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.1
24)	バイエル薬品社内資料［ラロトレクチニブの母集団薬物動態及び薬力学的モデリング（解析20714）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.5
25)	バイエル薬品社内資料［予定される用法用量］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.9
26)	バイエル薬品社内資料［年齢、性別、人種及び民族の影響］（承認時評価資料）	－	2.5.3.2.8.1
27)	バイエル薬品社内資料［マウスにおける脳及び肝臓への移行性］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.1.1
28)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける脳への移行性］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.1.2
29)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー試験］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.1.3
30)	バイエル薬品社内資料［ラットにおける胎児血漿への移行性］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.1.4
31)	バイエル薬品社内資料［ウサギにおける胎児血漿への移行性］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.1.5
32)	バイエル薬品社内資料［*In vitro* 血液／血漿中濃度比］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.1.3
33)	バイエル薬品社内資料［血漿タンパク結合］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.2
34)	バイエル薬品社内資料［*In vitro* 代謝］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.1.4
35)	バイエル薬品社内資料［全体的な薬物動態学的特性］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.1
36)	バイエル薬品社内資料［*In vitro* トランスポーター相互作用］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.1.7
37)	バイエル薬品社内資料［末期腎疾患を有する被験者を対象とした単回投与試験（試験20297）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.7
38)	バイエル薬品社内資料［肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（試験20296）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.6
39)	Smeyne RJ, et al.: Nature., 368; 246-249（1994）	8145823	－
40)	Klein R, et al.: Cell., 75; 113-122（1993）	8402890	－
41)	Klein R, et al.: Nature., 368; 249-251（1994）	8145824	－
42)	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］（承認時評価資料）	－	2.6.2.4
43)	バイエル薬品社内資料［種々のキナーゼに対する作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.3.1.1

XI．文　献

番号	書誌事項	PMID	資料番号
44)	Vaishnavi A, et al.: Nat Med., 19; 1469-1472（2013）	24162815	－
45)	バイエル薬品社内資料［その他の受容体及び酵素に対する作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.3.1.2
46)	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.2
47)	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.3
48)	バイエル薬品社内資料［幼若ラット毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.7.3
49)	バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.4
50)	バイエル薬品社内資料［がん原性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.5
51)	バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.6
52)	バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.8
53)	バイエル薬品社内資料［光毒性］（承認時評価資料）	－	2.6.6.9.7

２．その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

ヴァイトラックビカプセル 25mg及び100mg、並びにヴァイトラックビ内用液 20mg/mLは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を適応症として、2020年10月末現在、米国、欧州連合加盟国等世界42の国及び地域で承認を取得している。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。

国名等	米国（2023年11月時点）
販売名	VITRAKVI® (larotrectinib)
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
承認年月日	2018年11月26日
剤形・含量	Capsules：25 mg、100 mg、Oral Solution：20 mg/mL
効能又は効果	**1 INDICATIONS AND USAGE** VITRAKVI is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that: ・have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) gene fusion without a known acquired resistance mutation, ・are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and ・have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment. Select patients for therapy based on an FDA-approved test. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.
用法及び用量	**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** **2.1 Patient Selection** Select patients for treatment with VITRAKVI based on the presence of a *NTRK* gene fusion in tumor specimens. Information on FDA-approved tests is available at http://www.fda.gov/companiondiagnostics. **2.2 Recommended Dosage** Recommended Dosage in Adult and Pediatric Patients with Body Surface Area of at Least 1 Meter-Squared The recommended dosage of VITRAKVI is 100 mg orally twice daily, with or without food, until disease progression or until unacceptable toxicity. Recommended Dosage in Pediatric Patients with Body Surface Area Less Than 1 Meter-Squared The recommended dosage of VITRAKVI is 100 mg/m^2 orally twice daily, with or without food, until disease progression or until unacceptable toxicity. **2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions** For Grade 2 and higher liver function test abnormalities, refer to Section 2.4, Table 2, Dosage Modifications for Hepatotoxicity. For all other Grade 3 or 4 adverse reactions: ・Withhold VITRAKVI until adverse reaction resolves or improves to baseline or Grade 1. Resume at the next dosage modification if resolution occurs within 4 weeks. ・Permanently discontinue VITRAKVI if an adverse reaction does not resolve within 4 weeks.

用法及び用量（続き）

The recommended dosage reductions for VITRAKVI for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1 Recommended Dosage Reductions for VITRAKVI for Adverse Reactions

Dosage Reduction	Adult and Pediatric Patients with Body Surface Area of 1 m^2 or Greater	Pediatric Patients with Body Surface Area Less Than 1 m^2
First	75 mg orally twice daily	75 mg/m^2 orally twice daily
Second	50 mg orally twice daily	50 mg/m^2 orally twice daily
Third	100 mg orally once daily	25 mg/m^2 orally twice daily[a]

[a]Pediatric patients on 25 mg/m^2 orally twice daily should remain on this dosage even if body surface area becomes greater than 1 m^2 during the treatment. Maximum dose should be 25 mg/m^2 orally twice daily at the third dosage modification.

Permanently discontinue VITRAKVI in patients who are unable to tolerate VITRAKVI after three dose modifications.

2.4 Dosage Modifications for Hepatotoxicity

The recommended dosage modifications for VITRAKVI liver function test abnormalities are provided in Table 2.

For CTCAE Grade 2 ALT and/or AST elevation, monitor liver function frequently as clinically indicated, to establish whether a dose interruption or reduction is required.

Table 2 Recommended Dosage Modifications for VITRAKVI for Hepatotoxicity

Severity[a]	Dosage Modification
AST or ALT ≥ 5 x ULN with bilirubin ≤ 2 x ULN	· Withhold VITRAKVI until recovery to ≤ Grade 1 or return to baseline. · Resume VITRAKVI at the next lower dose level. · Permanently discontinue if a Grade 4 AST and/or ALT elevation occurs after resuming VITRAKVI.
AST or ALT > 3 × ULN with total bilirubin > 2 × ULN in the absence of alternative causes	· Permanently discontinue VITRAKVI.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of normal

[a]Grading defined by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03

2.5 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inhibitors

Avoid coadministration of strong CYP3A4 inhibitors with VITRAKVI. If coadministration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, reduce the VITRAKVI dose by 50%. After the inhibitor has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume the VITRAKVI dose that was used prior to initiating the CYP3A4 inhibitor.

2.6 Dosage Modifications for Coadministration with Strong or Moderate CYP3A4 Inducers

Avoid coadministration of strong CYP3A4 inducers with VITRAKVI. If coadministration of a strong CYP3A4 inducer cannot be avoided, double the VITRAKVI dose. Additionally, for coadministration with a moderate CYP3A4 inducer, double the VITRAKVI dose. After the inducer has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume the VITRAKVI dose that was used prior to initiating the CYP3A4 inducer.

2.7 Dosage Modifications for Patients with Hepatic Impairment

Reduce the starting dose of VITRAKVI by 50% in patients with moderate (Child-Pugh B) to severe (Child-Pugh C) hepatic impairment.

用法及び用量 （続き）	**2.8 Administration** VITRAKVI capsule or oral solution may be used interchangeably. Do not make up a missed dose within 6 hours of the next scheduled dose. If vomiting occurs after taking a dose of VITRAKVI, take the next dose at the scheduled time. <u>Capsules</u> Swallow capsules whole with water. Do not chew or crush the capsules. <u>Oral Solution packaged in one bottle containing 100 mL</u> ・Store the glass bottle of VITRAKVI oral solution in the refrigerator. Discard any unused VITRAKVI oral solution remaining after 90 days of first opening the bottle. ・Prior to preparing an oral dose for administration, refer to the Instructions for Use. <u>Oral Solution packaged in two bottles each containing 50 mL</u> ・Store the glass bottles of VITRAKVI oral solution in the refrigerator. Discard any unused VITRAKVI oral solution remaining after 31 days of first opening the bottle. ・Prior to preparing an oral dose for administration, refer to the Instructions for Use.

国名等	欧州（2024年8月時点）
販売名	VITRAKVI
会社名	Bayer AG
承認年月日	2019年9月19日
剤形・含量	Hard capsules：25 mg、100 mg、Oral solution：20 mg/mL
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** VITRAKVI as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (*NTRK*) gene fusion, - who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and - who have no satisfactory treatment options.
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Treatment with VITRAKVI should be initiated by physicians experienced in the administration of anticancer therapies. The presence of an *NTRK* gene fusion in a tumour specimen should be confirmed by a validated test prior to initiation of treatment with VITRAKVI. <u>Posology</u> *Adults* The recommended dose in adults is 100 mg larotrectinib twice daily, until disease progression or until unacceptable toxicity occurs. *Paediatric population* Dosing in paediatric patients is based on body surface area (BSA). The recommended dose in paediatric patients is 100 mg/m^2 larotrectinib twice daily with a maximum of 100 mg per dose until disease progression or until unacceptable toxicity occurs. *Missed dose* If a dose is missed, the patient should not take two doses at the same time to make up for a missed dose. Patients should take the next dose at the next scheduled time. If the patient vomits after taking a dose, the patient should not take an additional dose to make up for vomiting.

用法及び用量（続き）

Dose modification

For all grade 2 adverse reactions, continued dosing may be appropriate, though close monitoring to ensure no worsening of the toxicity is advised.
For all grade 3 or 4 adverse reactions not referring to liver function test abnormalities:

- VITRAKVI should be withheld until the adverse reaction resolves or improves to baseline or grade 1. Resume at the next dose modification if resolution occurs within 4 weeks.
- VITRAKVI should be permanently discontinued if an adverse reaction does not resolve within 4 weeks.

The recommended dose modifications for VITRAKVI for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended dose modifications for VITRAKVI for adverse reactions

Dose modification	Adult and paediatric patients with body surface area of at least 1.0 m^2	Paediatric patients with body surface area less than 1.0 m^2
First	75 mg twice daily	75 mg/m^2 twice daily
Second	50 mg twice daily	50 mg/m^2 twice daily
Third	100 mg once daily	25 mg/m^2 twice daily[a]

[a] Paediatric patients on 25 mg/m^2 twice daily should remain on this dose even if body surface area becomes greater 1.0 m^2 during the treatment. Maximum dose should be 25 mg/m^2 twice daily at the third dose modification.

VITRAKVI should be permanently discontinued in patients who are unable to tolerate VITRAKVI after three dose modifications.

The recommended dose modifications in case of liver function tests abnormalities during treatment with VITRAKVI are provided in Table 2.

Table 2: Recommended dose modifications and management for VITRAKVI for liver function test abnormalities

Laboratory parameters	Recommended measures
Grade 2 ALT and/or AST (>3x ULN and ≤5x ULN)	- Conduct serial laboratory evaluations frequently after the observation of grade 2 toxicity, until resolved, to establish whether a dose interruption or reduction is required.
Grade 3 ALT and/or AST (>5x ULN and ≤20x ULN) or Grade 4 ALT and/or AST (>20x ULN), with bilirubin <2x ULN	- Withhold treatment until the adverse reaction resolves or improves to baseline. Monitor liver function frequently until resolution or return to baseline. Permanently discontinue treatment if an adverse reaction does not resolve. - Resume at the next dose modification if adverse reactions resolve. Treatment should only be resumed in patients where the benefit outweighs the risk. - Permanently discontinue treatment if a grade 4 ALT and/or AST elevation occurs after resuming treatment.
ALT and/or AST ≥3x ULN with bilirubin ≥2x ULN	- Withhold treatment and monitor liver function frequently until resolution or return to baseline. - Consider permanent treatment discontinuation. - Treatment should only be resumed in patients where the benefit outweighs the risk. - If resumed, start at the next lower dose. Monitor liver function frequently upon restart. - Permanently discontinue treatment if adverse reaction recurs after resuming treatment.

ALT Alanine aminotransferase
AST Aspartate aminotransferase
ULN upper limit of normal

用法及び用量 （続き）	Special populations *Elderly* No dose adjustment is recommended in elderly patients. *Hepatic impairment* The starting dose of VITRAKVI should be reduced by 50% in patients with moderate (Child-Pugh B) to severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. No dose adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). *Renal impairment* No dose adjustment is required for patients with renal impairment. *Co-administration with strong CYP3A4 inhibitors* If co-administration with a strong CYP3A4 inhibitor is necessary, the VITRAKVI dose should be reduced by 50%. After the inhibitor has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, VITRAKVI should be resumed at the dose taken prior to initiating the CYP3A4 inhibitor. Method of administration VITRAKVI is for oral use. VITRAKVI is available as a capsule or oral solution with equivalent oral bioavailability and may be used interchangeably. Capsules The patient should be advised to swallow the capsule whole with a glass of water. Due to the bitter taste, the capsule should not be opened, chewed or crushed. The capsules can be taken with or without food but should not be taken with grapefruit or grapefruit juice. Oral solution The oral solution should be administered by mouth using an oral syringe of 1 mL or 5 mL volume or enterally by using a nasogastric feeding tube. - For doses below 1 mL a 1 mL oral syringe should be used. The calculated dose volume should be rounded to the nearest 0.1 mL. - For doses of 1 mL and higher a 5 mL oral syringe should be used. The dose volume should be calculated to the nearest 0.2 mL. - VITRAKVI should not be mixed with feeding formulas, if administered via nasogastric feeding tube. Mixing with the feeding formulas could lead to tube blockages. - For instructions for use of oral syringes and feeding tubes see section 6.6. The oral solution can be taken with or without food but should not be taken with grapefruit or grapefruit juice.

XⅡ．参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果 *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 6. 用法及び用量 通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100mg/m²（体表面積）を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

「5. 効能又は効果に関連する注意」は「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」、「7. 用法及び用量に関連する注意」は「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリア分類）

米国の添付文書及びオーストラリア分類の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023年11月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on literature reports in human subjects with congenital mutations leading to changes in TRK signaling, findings from animal studies, and its mechanism of action, VITRAKVI can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on VITRAKVI use in pregnant women. Administration of larotrectinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in malformations at maternal exposures that were approximately 11- and 0.7-times, respectively, those observed at the clinical dose of 100 mg twice daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Human Data* Published reports of individuals with congenital mutations in TRK pathway proteins suggest that decreases in TRK-mediated signaling are correlated with obesity, developmental delays, cognitive impairment, insensitivity to pain, and anhidrosis. *Animal Data* Larotrectinib crosses the placenta in animals. Larotrectinib did not result in embryolethality at maternally toxic doses [up to 40 times the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 100 mg twice daily] in embryo-fetal development studies in pregnant rats dosed during the period of organogenesis; however, larotrectinib was associated with fetal anasarca in rats from dams treated at twice-daily doses of 40 mg/kg [11 times the human exposure (AUC) at the clinical dose of 100 mg twice daily]. In pregnant rabbits, larotrectinib administration was associated with omphalocele at twice-daily doses of 15 mg/kg (0.7 times the human exposure at the clinical dose of 100 mg twice daily). **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of larotrectinib or its metabolites in human milk and no data on its effects on the breastfed child or on milk production.

	Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with larotrectinib and for 1 week after the last dose. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** Pregnancy Testing Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating VITRAKVI. Contraception VITRAKVI can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. *Females* Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VITRAKVI and for 1 week after the last dose. *Males* Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VITRAKVI and for 1 week after the last dose. Infertility *Females* Based on histopathological findings in the reproductive tracts of female rats in a 1-month repeated-dose study, VITRAKVI may reduce fertility.

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）
C（2024年11月）
Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、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[39-41]。［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、乳汁移行の可能性がある。［15.2参照］

小児等に関する記載

日本の電子添文では、「9.7 小児等」の項は、設定されていない。

海外の添付文書等の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023年11月）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of VITRAKVI in pediatric patients was established based upon data from three multicenter, open-label, single-arm clinical trials in adult or pediatric patients 28 days and older. The efficacy of VITRAKVI was evaluated in 12 pediatric patients and is described in the Clinical Studies section. The safety of VITRAKVI was evaluated in 92 pediatric patients who received VITRAKVI. Of these 92 patients, 36% were <1 month to < 2 years (n = 33), 41% were 2 years to < 12 years (n = 38), and 23% were 12 years to < 18 years (n = 21); 29% had metastatic disease, 42% had locally advanced disease, and 27% had primary CNS; and 86% had received prior treatment for their cancer, including surgery, radiotherapy, or systemic therapy. The most common cancers were infantile fibrosarcoma (37%), primary CNS tumors (27%), soft tissue sarcoma (24%), and thyroid cancer (7%). The median duration of exposure was 7.4 months (range: 0.4 months to 39 months). Due to the small number of pediatric and adult patients, the single arm design of clinical studies of VITRAKVI, and confounding factors such as differences in susceptibility to infections between pediatric and adult patients, it is not possible to determine whether differences in the incidence of adverse reactions to VITRAKVI are related to patient age or other factors. Adverse reactions occurring more frequently (at least a 10% increase in per-patient incidence) in pediatric patients compared to adult patients were pyrexia (45% versus 13%), vomiting (42% versus 17% in adults), diarrhea (35% versus 23% in adults), rash (28% versus 15% in adults), upper respiratory tract infection (23% versus 8% in adults), nasopharyngitis (16% versus 6% in adults), and otitis media and rhinitis (each 14% versus 0.5% in adults). Laboratory abnormalities occurring more frequently (at least a 10% increase in per-patient incidence) in pediatric patients compared to adult patients were AST increased (63% versus 49% in adults), neutrophil count decrease (60% versus 16% in adults), leukocyte count decrease (39% versus 27% in adults), hyperkalemia (36% versus 15%), and lymphocyte increase (24% versus 0.5%). Two of the 92 pediatric patients discontinued VITRAKVI due to an adverse reaction (Grade 3 increased ALT and Grade 3 decreased neutrophil count). The pharmacokinetics of VITRAKVI in the pediatric population were similar to those seen in adults. <u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> Larotrectinib was administered in a juvenile toxicity study in rats at twice daily doses of 0.2, 2 and 7.5 mg/kg from postnatal day (PND) 7 to 27 and at twice daily doses of 0.6, 6 and 22.5mg/kg between PND 28 and 70. The dosing period was equivalent to human pediatric populations from newborn to adulthood. The doses of 2/6 mg/kg twice daily [approximately 0.7 times the human exposure (AUC) at the clinical dose of 100 mg twice daily] and 7.5/22.5 mg/kg twice daily (approximately 4 times the human exposure at the clinical dose of 100 mg twice daily) resulted in mortality between PND 9 to 99; a definitive cause of death was not identified in the majority of cases. The main findings were transient central nervous system-related signs

	including head flick, tremor, and circling in both sexes. An increase in the number of errors in a maze swim test occurred in females at exposures of approximately 4 times the human exposure (AUC) at the clinical dose of 100 mg twice daily. Decreased growth and delays in sexual development occurred in the mid- and high-dose groups. Mating was normal in treated animals, but a reduction in pregnancy rate occurred at the high-dose of 7.5/22.5 mg/kg twice daily (approximately 4 times the human exposure at the clinical dose of 100 mg twice daily).

出典	記載内容
欧州の製品概要 (2024年8月時点)	**4.2 Posology and method of administration** Posology *Paediatric population* Dosing in paediatric patients is based on body surface area (BSA). The recommended dose in paediatric patients is 100 mg/m^2 larotrectinib twice daily with a maximum of 100 mg per dose until disease progression or until unacceptable toxicity occurs.

XIII．備　考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

⑴ 粉砕

該当資料なし

⑵ 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

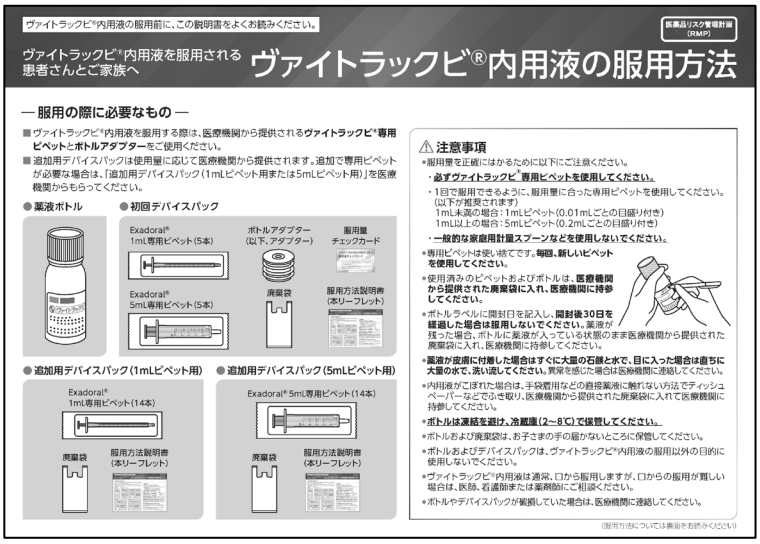
該当資料なし

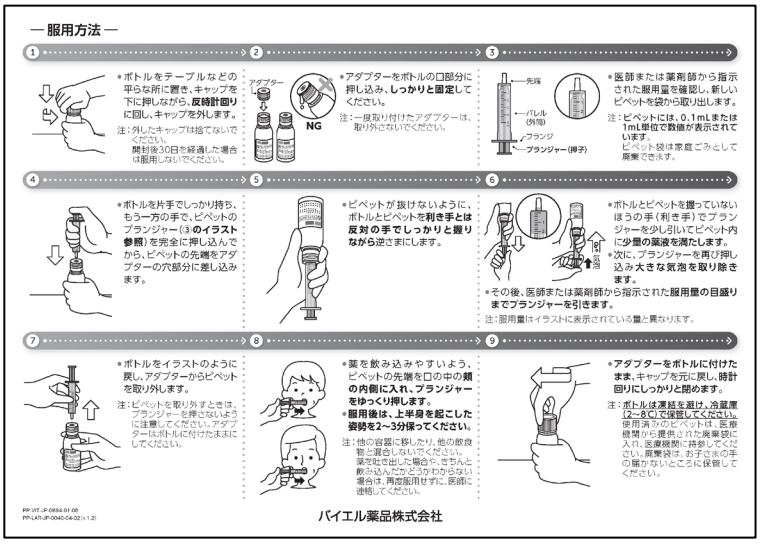
２．その他の関連資料

患者向け資材：

ヴァイトラックビ®内用液の服用方法（RMPの追加のリスク最小化活動のために作成された資材、「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

バイエル薬品株式会社 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/vitrakvi 参照





XIII. 備　考

医療従事者向け資材：

適正使用ガイド

バイエル薬品株式会社 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/vitrakvi 参照

＜参考情報＞

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験20290：SCOUT試験）における内用液の投与量の調整方法：

SCOUT試験（国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験、試験20290）における内用液の投与量は以下のように設定されていた。

＜SCOUT試験における内用液の投与量＞

- 1.0mL未満の経口液剤の投与量は、最も近い0.1mLに調整（四捨五入）する。
- 1.0mL以上の経口液剤の投与量は、最も近い0.2mLに調整（四捨五入）する。次の調整表を使用して、患者に必要な投与量を計算する。

投与量（mL）	調整投与量（mL）
1.0 - 1.1	1.0
>1.1 - 1.3	1.2
>1.3 - 1.5	1.4
>1.5 - 1.7	1.6
>1.7 - 1.9	1.8
>1.9 - 2.1	2.0
>2.1 - 2.3	2.2
>2.3 - 2.5	2.4
>2.5 - 2.7	2.6
>2.7 - 2.9	2.8
>2.9 - 3.1	3.0
>3.1 - 3.3	3.2
>3.3 - 3.5	3.4
>3.5 - 3.7	3.6
>3.7 - 3.9	3.8
>3.9 - 4.1	4.0
>4.1 - 4.3	4.2
>4.3 - 4.5	4.4
>4.5 - 4.7	4.6
>4.7 - 4.9	4.8
>4.9 - 5.0	5.0

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

ヴァイトラックビカプセル・内用液
電子添文

(01)14987341113817

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

https://pharma.bayer.jp

［コンタクトセンター］

0120-106-398

＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日･当社休日を除く）

PP-VIT-JP-1057-18-04

(202505)VIT-0.1(SZ/HH)

資材記号 VIT252802