日本標準商品分類番号：874291

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

2026年9月改訂

抗悪性腫瘍剤／トロポミオシン受容体キナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ヴァイトラックビ® カプセル 25mg 100mg 内用液 20mg/mL

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

劇薬，処方箋医薬品注）

ラロトレクチニブ硫酸塩カプセル／内用液

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

バイエル薬品株式会社

INDEX

開発の経緯 …… 04

特徴 …… 05

製品情報(ドラッグインフォメーション) …… 06

1. 警告 …… 06
2. 禁忌 …… 06
3. 組成・性状 …… 06
4. 効能又は効果 …… 07
5. 効能又は効果に関連する注意 …… 07
6. 用法及び用量 …… 07
7. 用法及び用量に関連する注意 …… 07
8. 重要な基本的注意 …… 08
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 08
10. 相互作用 …… 08
11. 副作用 …… 09
14. 適用上の注意 …… 09
15. その他の注意 …… 09

臨床成績 …… 10

1. 国際共同第Ⅱ相試験：NAVIGATE試験 …… 10
2. 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験：SCOUT試験(海外データ) …… 18
3. 副作用集計 …… 24

薬物動態 …… 30

1. 血中濃度 …… 30
2. 吸収 …… 36
3. 分布 …… 36
4. 代謝 …… 38
5. 排泄 …… 39
6. 薬物相互作用 …… 40

薬効薬理 …… 42
1. 作用機序 …… 42
2. 非臨床試験 …… 46
安全性薬理試験及び毒性試験 …… 52
1. 安全性薬理試験 …… 52
2. 毒性試験 …… 54
有効成分に関する理化学的知見 …… 57
製剤学的事項 …… 57
取扱い上の注意 …… 58
包装 …… 58
関連情報 …… 59
主要文献 …… 60
製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（文献請求先及び問い合わせ先を含む） …… 62

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ます。

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ます。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ます。*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ます。

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ました。
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ました。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）が開始されました。

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）に指定されています。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月に承認を取得しました。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ます（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）が実施されました。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ました。

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/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。

特徴

1 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阻害剤です。

2 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しませんでした（*in vitro*）。(p.47～48参照)

3 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す。(p.6～7参照)

4 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）（主要評価項目、検証的解析結果）でした[*2]。(p.12参照)

5 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）でした[*4]。(p.20参照)

6 重大な副作用として、肝機能障害（ALT増加、AST増加など）、骨髄抑制（好中球減少、白血球減少など）、中枢神経系障害（浮動性めまい、錯感覚など）が報告されています。
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%）などでした。
詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

＊1：日本人患者3例を含む（データカットオフ時点）
＊2：特徴4のNAVIGATE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：特徴5のSCOUT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：特徴6の好中球減少、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

製品情報（ドラッグインフォメーション）

2026年8月改訂（第11版）

1. 警告

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

2. 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

〈カプセル〉

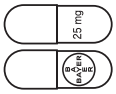
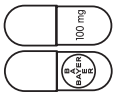
販売名	ヴァイトラックビカプセル25mg	ヴァイトラックビカプセル100mg
有効成分	1カプセル中ラロトレクチニブ25mg含有 （ラロトレクチニブ硫酸塩として30.7mg）	1カプセル中ラロトレクチニブ100mg含有 （ラロトレクチニブ硫酸塩として122.9mg）
添加剤	カプセル内容物：なし カプセル本体中：ゼラチン、酸化チタン	

〈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、 クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

3.2 製剤の性状

〈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
剤形	硬カプセル剤	
色調	乳白色	
外形		
号数	2号	0号
識別コード	25 mg BAYER	100 mg BAYER

〈内用液〉

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

4. 効能又は効果

*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

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]

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/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 原則として、経口液剤はカプセル剤の投与が困難な場合に使用し、カプセル剤と経口液剤の切換えを行う場合には患者の状態をより慎重に観察すること。[16.2.3参照]

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

用量調節基準*1

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

*1:3段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。
*2:3段階減量により1回25mg/m^{2}を1日2回経口投与している小児は、体表面積が1.0m^{2}を超えた場合でも、この投与量で継続すること。

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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[1)-3)]。[9.4参照]

9.6 授乳婦

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な又は中程度のCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

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

11.1.2 骨髄抑制

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

11.1.3 中枢神経系障害

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

11.2 その他の副作用

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

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。

15. その他の注意

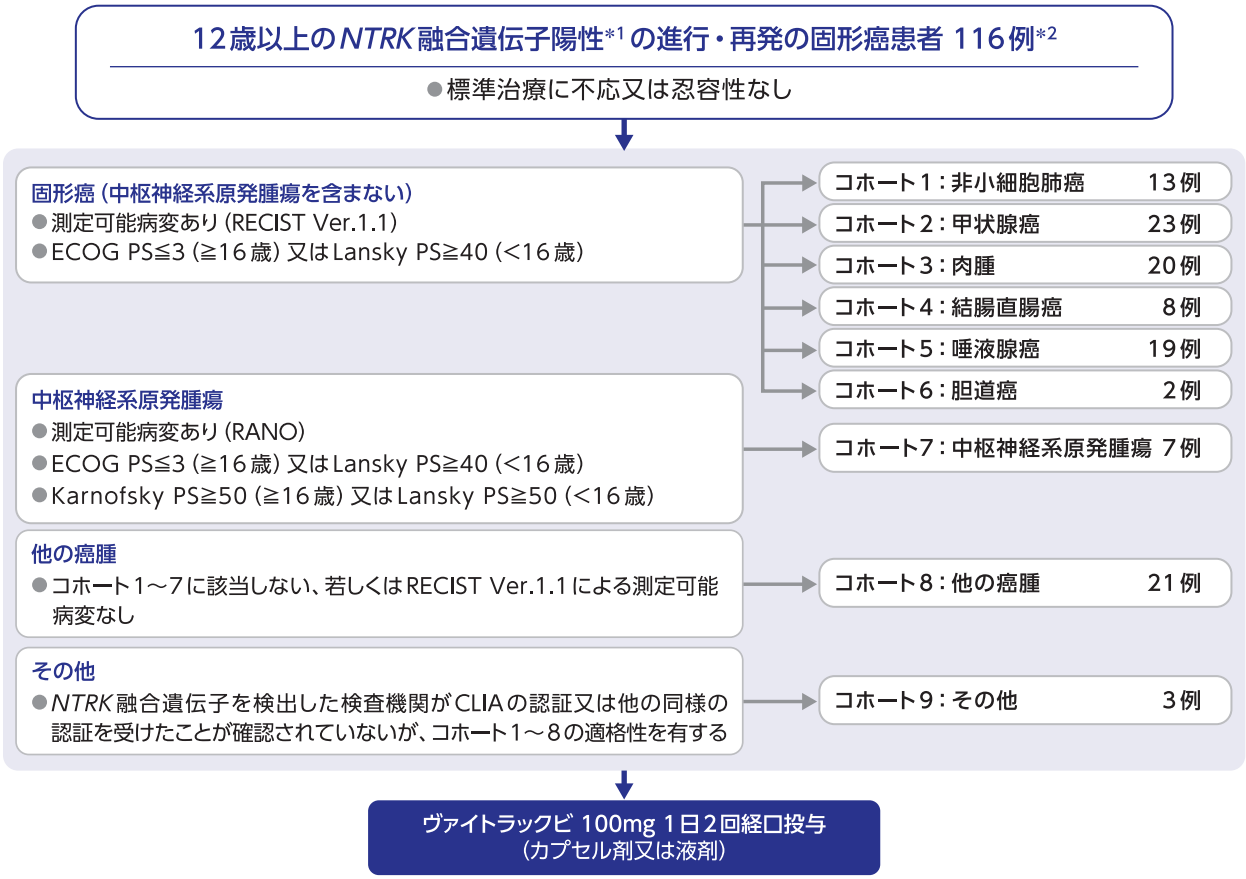
15.2 非臨床試験に基づく情報

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

臨床成績

1. 国際共同第Ⅱ相試験：NAVIGATE試験[4)]

試験方法（抜粋）



*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確認
*2：日本人患者3例を含む（データカットオフ時点）

（治験実施計画書Ver.8.0に基づく）

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

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験（バスケット試験）

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

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

評価項目：[主要評価項目] RECIST Ver.1.1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）など
[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
[安全性の評価項目] 有害事象、臨床検査 など

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

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

4）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）

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

6. 用法及び用量

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

解析計画 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）ずつを組み入れることとした。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法を用いて信頼区間（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。

患者背景

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

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

		全体（n=116）
原発巣の初回診断から試験組み入れまでの期間 中央値（範囲）		26.45ヵ月（1.4～378.4）
ECOG PS	0	36（31.0%）
	1	60（51.7%）
	2	16（13.8%）
	3	3（2.6%）
診断時の病期	IA	5（4.3%）
	IB	2（1.7%）
	IIA	3（2.6%）
	IIB	5（4.3%）
	III	21（18.1%）
	IV	40（34.5%）
	不明	37（31.9%）
測定可能病変	あり	112（96.6%）
	なし	4（3.4%）
試験登録時の転移巣	あり	100（86.2%）
	なし	16（13.8%）
融合遺伝子の種類	*NTRK1*	51（44.0%）
	NTRK2	9（7.8%）
	NTRK3	56（48.3%）
前治療歴	全身療法	88（75.9%）
	放射線療法	74（63.8%）
	手術	107（92.2%）
全身療法の前治療レジメン数	中央値（範囲）	1.0（0～9）
	0	28（24.1%）
	1～2	55（47.4%）
	3以上	33（28.4%）

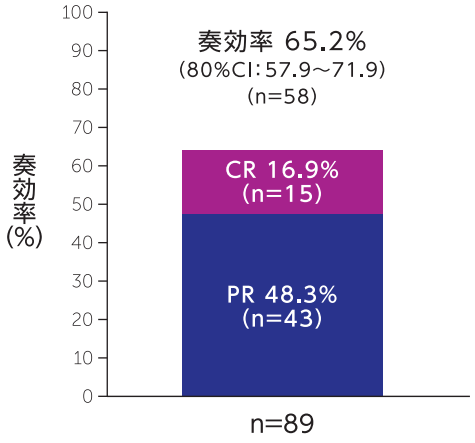
*：一部の国において21歳以下の進行・再発の固形癌患者を対象としたSCOUT試験が実施されておらず、*NTRK*融合遺伝子陽性の小児固形癌患者に本剤の投与機会を提供するため、治験実施計画書の改訂（local amendment）により組み入れられた

奏効率［主要評価項目：中間解析（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*1におけるRECIST Ver.1.1に基づく奏効率は65.2%（58/89例）（80%CI：57.9～71.9）でした。
コホート別解析における癌腫別の奏効例数は、非小細胞肺癌が7/9例、甲状腺癌が13/19例、肉腫が15/19例、結腸直腸癌が3/8例、唾液腺癌が14/16例、胆道癌が0/2例、中枢神経系原発腫瘍が1/7例*2、固形癌*3が6/14例でした。

*1：*NTRK*融合遺伝子が検出された検査機関のCLIA認証取得の有無が未確認であったその他（コホート9）の2例（甲状腺癌及び膵癌）を含む。また、中枢神経系原発腫瘍（コホート7）は含まない
*2：RANOに基づく治験責任医師判定
*3：他の癌腫（コホート8）

奏効率



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

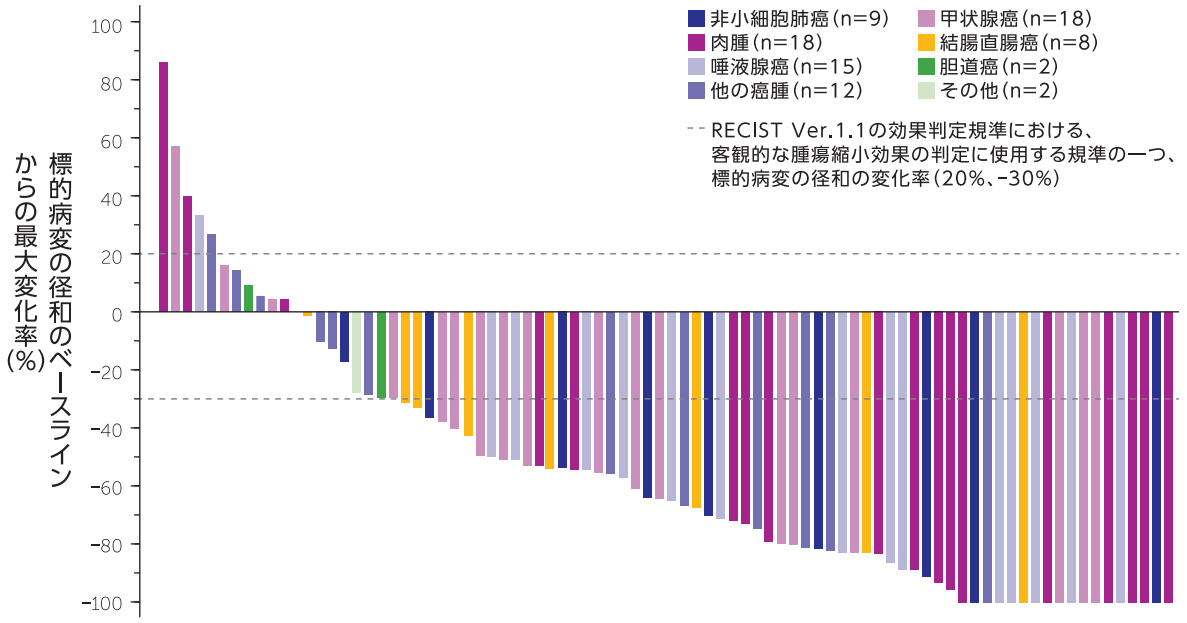
RECIST Ver.1.1に基づく判定
*：CRの15例中1例は外科的処置を受け病理学的CRが確認された

癌腫別の奏効率（コホート別解析）

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

RECIST Ver.1.1に基づく判定
*1：検証的解析結果
*2：RANOに基づく治験責任医師判定
*3：他の癌腫（コホート8）

標的病変サイズの最大変化率のWaterfallプロット*



RECIST Ver.1.1に基づく判定
*：独立評価判定が行われた89例のうち、ベースライン後における標的病変の径和の記録のない5例［肉腫1例（PD）、唾液腺癌1例（PD）、甲状腺癌1例（評価不能）、他の癌腫2例（評価不能）］を除いた84例。また、中枢神経系原発腫瘍（コホート7）は含まない

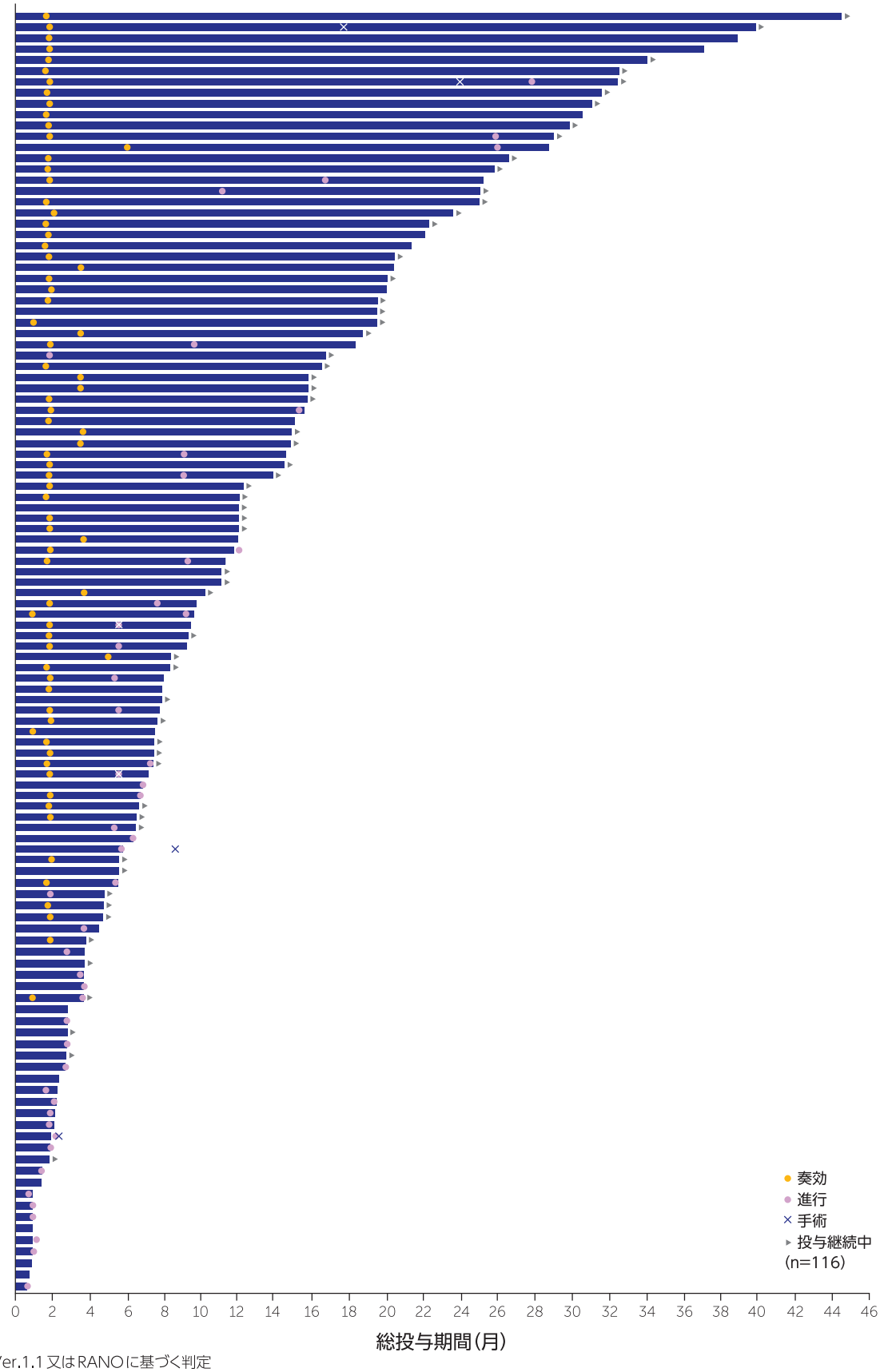
奏効期間［副次評価項目：中間解析（独立評価判定）］

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）でした。

RECIST Ver.1.1に基づく判定
*：*NTRK*融合遺伝子が検出された検査機関のCLIA認証取得の有無が未確認であったその他（コホート9）の2例（甲状腺癌及び膵癌）を含む。また、中枢神経系原発腫瘍（コホート7）は含まない

投与期間［中間解析（治験責任医師判定）］

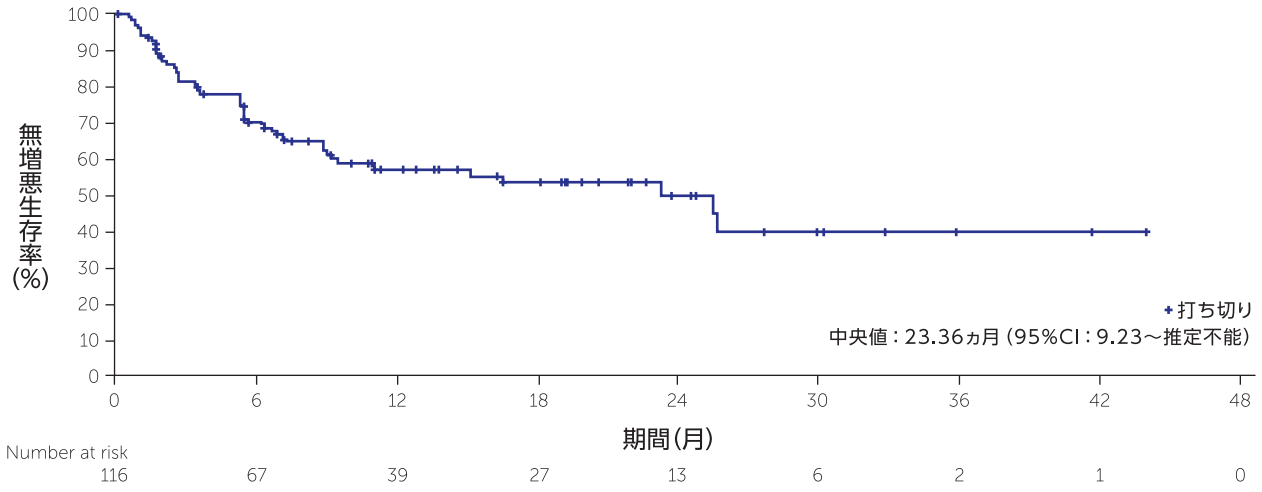
有効性解析集団116例における投与期間のSwimmerプロットは以下のとおりでした。



RECIST Ver.1.1 又はRANOに基づく判定

無増悪生存期間（PFS）［副次評価項目：中間解析（治験責任医師判定）］

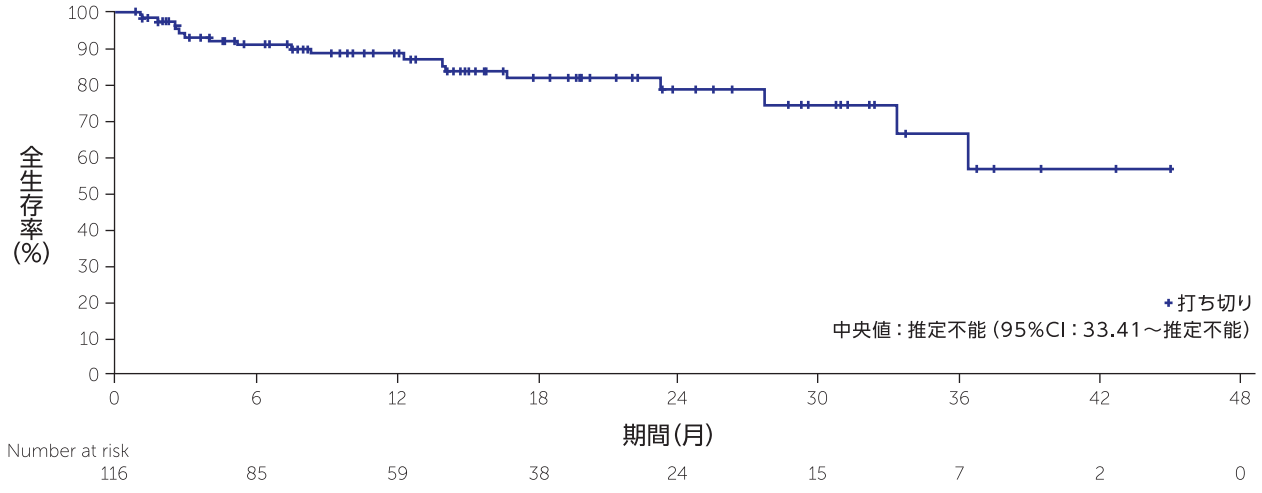
有効性解析集団116例におけるPFSの中央値は23.36ヵ月（95%CI：9.23～推定不能）でした。



観察期間の中央値：13.83ヵ月（95%CI：11.07～19.25、Inverse Kaplan-Meier法）
RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく判定

全生存期間（OS）［副次評価項目：中間解析］

有効性解析集団116例におけるOSの中央値は推定不能（95%CI：33.41～推定不能）でした。



観察期間の中央値：15.01ヵ月（95%CI：11.96～17.91、Inverse Kaplan-Meier法）

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

6. 用法及び用量

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

副作用

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

主な副作用（安全性解析集団116例、全グレードの発現率5%以上）

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

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

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

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはラ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。

臨床成績

2. 国際共同第I/II相試験：SCOUT試験（海外データ）[5)]

試験方法（抜粋）

21歳以下の進行・再発の固形癌患者 88例[*1]

- 再発、進行又は既存治療に不応で、標準的治療又は根治的全身療法のない局所進行又は遠隔転移を伴う固形癌又は中枢神経系原発腫瘍、若しくは外観を損なう手術又は肢切断を要すると判断された乳児線維肉腫
- 測定可能病変あり（RECIST Ver.1.1、RANO又はINRC）
- Karnofsky PS（≧16歳）又はLansky PS（<16歳）≧50
- 生後0日～21歳

第I相用量漸増パート（Rolling-6デザイン）	第I相拡大パート	第II相パート
*NTRK*融合遺伝子陽性又は非陽性 24例（陽性15例、非陽性9例）	*NTRK*融合遺伝子陽性 14例	*NTRK*融合遺伝子陽性[*6] 50例

開始用量及び用法	
9.6～55.0mg/m² 1日2回[*2]	4例
17.3～120.0mg/m² 1日2回[*3]	11例
100mg/m² 1日2回[*4]	9例

推奨用量を決定[*5]

ヴァイトラックビ 100mg/m²（最大100mg）1日2回経口投与（カプセル剤又は液剤）

*1：日本人患者0例（データカットオフ時点）
*2：9.6～55.0mg/m² 1日2回：成人での100mg 1日2回投与時の曝露量相当用量
*3：17.3～120.0mg/m² 1日2回：成人での150mg 1日2回投与時の曝露量相当用量
*4：最大100mg 1日2回
*5：用量漸増により1サイクル（28日間）でヴァイトラックビの用量制限毒性（DLT）を評価
*6：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確認

（治験実施計画書Ver.8.0に基づく）

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

試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照、第I/II相試験

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

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

評価項目：[第I相パートの有効性] 奏効率、奏効期間 など
[第II相パートの有効性] 主要評価項目：RECIST Ver.1.1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、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）など
[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
[安全性の評価項目] 有害事象、臨床検査 など（第I相パートの主要評価項目）

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

解析計画：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、点推定値並びに信頼区間（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。また、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。

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

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

患者背景

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

		*NTRK*融合遺伝子陽性患者（n=79）	全体（n=88）
年齢	中央値（範囲）	3.4歳（0.1～19.9）	3.5歳（0.1～19.9）
	1ヵ月未満	2（2.5%）	2（2.3%）
	1ヵ月～1歳未満	24（30.4%）	24（27.3%）
	1歳	7（8.9%）	7（8.0%）
	2～5歳	18（22.8%）	20（22.7%）
	6～11歳	16（20.3%）	17（19.3%）
	12～15歳	8（10.1%）	12（13.6%）
	16歳以上	4（5.1%）	6（6.8%）
性別	男性	39（49.4%）	44（50.0%）
	女性	40（50.6%）	44（50.0%）
人種	白人	61（77.2%）	63（71.6%）
	黒人	2（2.5%）	3（3.4%）
	アジア人	3（3.8%）	4（4.5%）
	混血/その他/不明	13（16.5%）	18（20.5%）
民族	非ヒスパニック系	65（82.3%）	69（78.4%）
	ヒスパニック系/ラテン系	9（11.4%）	13（14.8%）
	その他/不明	5（6.3%）	6（6.8%）
原発巣	乳児線維肉腫	34（43.0%）	34（38.6%）
	軟部肉腫	20（25.3%）	21（23.9%）
	中枢神経系原発腫瘍	17（21.5%）	22（25.0%）
	甲状腺癌	5（6.3%）	5（5.7%）
	骨肉腫	1（1.3%）	2（2.3%）
	悪性黒色腫	1（1.3%）	—
	先天性間葉芽腎腫	1（1.3%）	—
	その他	—	4（4.5%）

		*NTRK*融合遺伝子陽性患者（n=79）	全体（n=88）
診断からの期間 中央値（範囲）		0.6年（0.02～13.0）	—
Lansky又はKarnofsky PS	50	2（2.5%）	2（2.3%）
	60	2（2.5%）	3（3.4%）
	70	7（8.9%）	9（10.2%）
	80	6（7.6%）	9（10.2%）
	90	20（25.3%）	22（25.0%）
	100	42（53.2%）	43（48.9%）
融合遺伝子の種類	*NTRK1*	25（31.6%）	—
	NTRK2	14（17.7%）	—
	NTRK3	31（39.2%）	—
	推定 *NTRK3*	9（11.4%）	—
前治療歴	あり	67（84.8%）	75（85.2%）
	手術	38（48.1%）	42（47.7%）
	放射線療法	12（15.2%）	19（21.6%）
	全身療法	57（72.2%）	64（72.7%）
全身療法の前治療レジメン数	中央値（範囲）	1.0（0～4）	1（0～9）
	0	22（27.8%）	24（27.3%）
	1～2	45（57.0%）	47（53.4%）
	3以上	12（15.2%）	17（19.3%）

本試験の最大の解析集団88例には、*NTRK*融合遺伝子非陽性及び承認用量よりも低用量又は高用量が使用された患者が含まれます。

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。

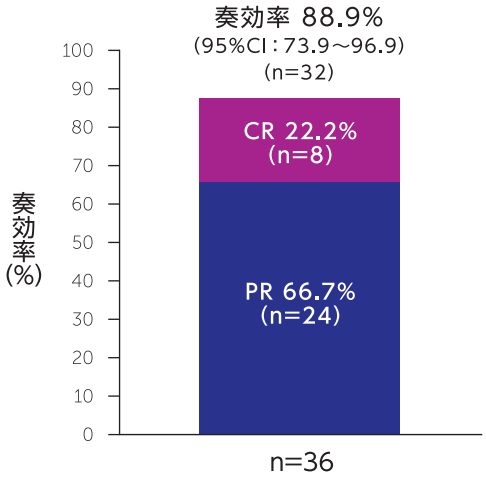
通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

奏効率［主要評価項目：中間解析（独立評価判定）］

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

*1：中枢神経系原発腫瘍は含まない
*2：RANOに基づく治験責任医師判定

奏効率



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

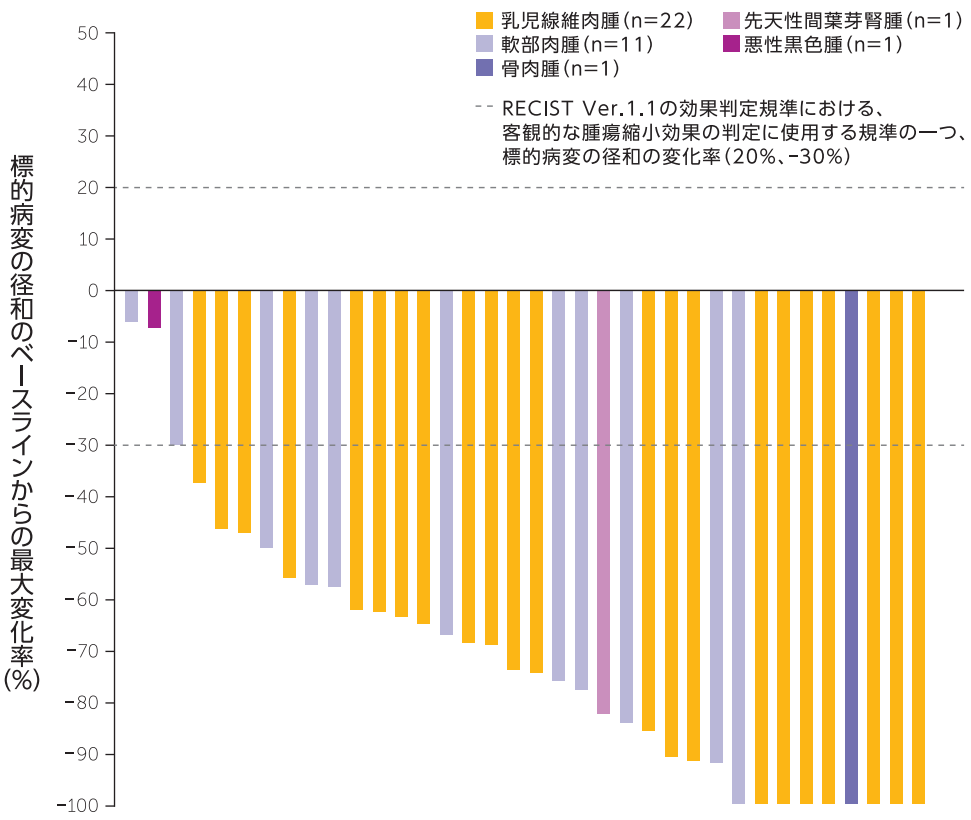
RECIST Ver.1.1に基づく判定
*：PRの24例中4例及びSDの3例中1例は外科的処置を受け病理学的CRが確認された

癌腫別の奏効率（サブグループ解析）

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

RECIST Ver.1.1に基づく判定
*：RANOに基づく治験責任医師判定

標的病変サイズの最大変化率のWaterfallプロット*



RECIST Ver.1.1に基づく判定
*：独立評価判定が行われた36例。中枢神経系原発腫瘍は含まない

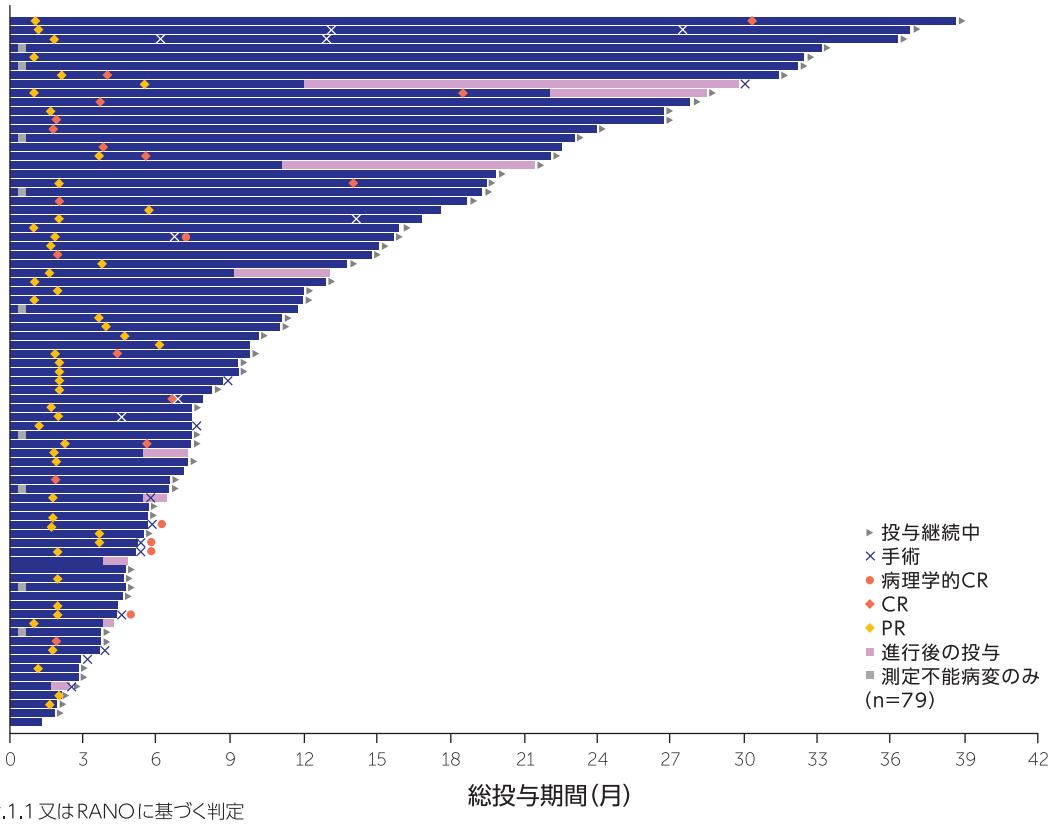
奏効期間［副次評価項目：中間解析（独立評価判定）］

第Ⅱ相パートで有効性解析集団とした*NTRK*融合遺伝子陽性患者36例*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）でした。

RECIST Ver.1.1に基づく判定
*：独立評価判定が行われた36例。中枢神経系原発腫瘍は含まない

投与期間［中間解析（治験責任医師判定）］

*NTRK*融合遺伝子陽性患者79例における投与期間のSwimmerプロットは以下のとおりでした。



RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく判定

無増悪生存期間（PFS）［副次評価項目：中間解析（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した（範囲：1.1～35.8ヵ月）（観察期間の中央値：10.9ヵ月）。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）でした。

RECIST Ver.1.1又はRANOに基づく判定

全生存期間（OS）［副次評価項目：中間解析］

*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した（範囲：1.8～38.6ヵ月）（観察期間の中央値：12.9ヵ月）。全生存率は、12ヵ月時点で94%（95%CI：87～100）でした。

*NTRK*融合遺伝子陽性患者79例には、承認用量よりも低用量又は高用量が使用された患者が含まれます。

6. 用法及び用量

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

副作用

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

主な副作用（安全性解析集団88例、全グレードの発現率5%以上）

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

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

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

本試験の最大の解析集団88例には、*NTRK*融合遺伝子非陽性及び承認用量よりも低用量又は高用量が使用された患者が含まれます。

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/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。

3. 副作用集計

1）国際共同第Ⅱ相試験（NAVIGATE試験）における全副作用

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

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

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

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

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

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

6. 用法及び用量

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

2）国際共同第I/II相試験（SCOUT試験）における全副作用（海外データ）

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相試験において、88例中62例（70.5%）に副作用が確認されました。このうち、グレード3又は4の副作用は17例（19.3%）であり、グレード5の副作用は認められませんでした。

MedDRA Ver.22.0 器官別大分類/基本語	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
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

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

3）統合解析（試験20288、NAVIGATE試験及びSCOUT試験）における全副作用

データカットオフ時点で、試験20288*、NAVIGATE試験及び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（試験20288：75例、NAVIGATE試験：116例、SCOUT試験：88例）中216例（77.4%）に副作用が確認されました。このうち、グレード3又は4の副作用は43例（15.4%）であり、グレード5の副作用は認められませんでした。

*：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

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
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

試験20288、NAVIGATE試験及びSCOUT試験には、*NTRK*融合遺伝子非陽性及び承認用量よりも低用量又は高用量が使用された患者が含まれます。

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/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。

臨床成績

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(%)
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
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
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
尿閉	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(%)
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

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

試験20288、NAVIGATE試験及びSCOUT試験には、*NTRK*融合遺伝子非陽性及び承認用量よりも低用量又は高用量が使用された患者が含まれます。

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

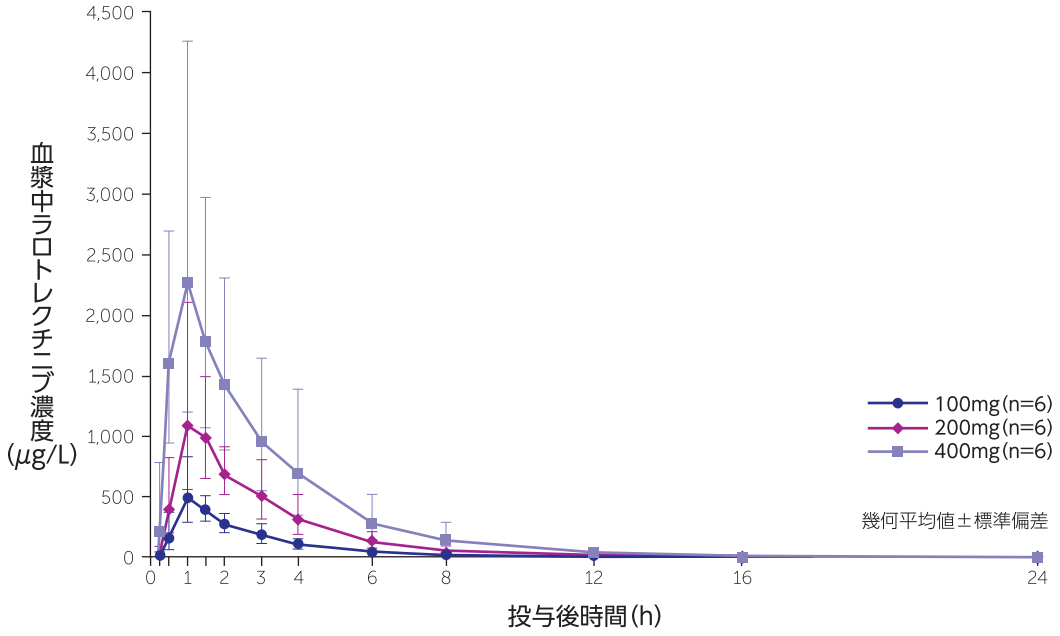
通常、成人にはラロトレクチニブとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
通常、小児にはラロトレクチニブとして1回100mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与する。ただし、1回100mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

1. 血中濃度

1）単回投与（日本人健康成人）[6,7]

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したときのラロトレクチニブの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

単回投与時の血漿中濃度の推移



ラロトレクチニブの薬物動態パラメータ（単回投与時）

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）	1,220（23.9）	1.88（14.8）
200	6	1,250（47.3）	1.25（1.0～3.0）	3,280（33.8）	2.55（18.6）
400	6	2,730（35.1）	1.00（0.5～4.0）	7,210（42.2）	2.78（14.1）

幾何平均値（幾何CV%）　*：中央値（範囲）

2）反復投与（外国人データ）[8,9]

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した。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ました。本剤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でした。

ラロトレクチニブの薬物動態パラメータ（反復投与時）

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）	2,040（92.6）	1.68（32.3）
	第8日目	37	788（80.6）	1.00（0.500～9.37）	2,180（97.2）	2.73（50.8）*2
150	第1日目	7	923（51.6）	0.920（0.530～1.00）	2,240（47.0）	1.55（16.0）
	第8日目	6	815（52.0）	0.760（0.500～2.00）	2,370（59.6）	2.16（39.5）*3
200	第1日目	6	1,210（122）	0.760（0.500～1.95）	3,760（114）*4	1.67（25.6）*4
	第8日目	6	929（175）	1.03（0.500～4.00）	3,040（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

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/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。

3）食事の影響（外国人データ）[10)]

健康成人18例に、本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与したとき、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でした。

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	1,369	1,346*1	334.0
空腹時	18	1,265	1,271*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

4）カプセル剤に対する液剤の相対的バイオアベイラビリティ（外国人データ）[10)]

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

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	1,320	1,333	692.0
カプセル剤	18	1,265	1,271*	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

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/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。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
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]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
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]

5）腎機能障害患者（外国人データ）[11)]

本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与したとき、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でした。

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	1,680	1,701	534.0
腎機能正常	8	1,204	1,167*	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

6）肝機能障害患者（外国人データ）[12)]

肝機能障害軽度（Child-Pugh分類A）、中等度（Child-Pugh分類B）又は重度（Child-Pugh分類C）を有する成人患者に、本剤100mg（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

・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でした。
・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でした。
・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でした。

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)	1,410	1,070	131%(92.8～185)	0.1815
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	1,390	1,060	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)	2,320	1,170	199%(146～270)	0.0038
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	2,300	1,160	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)	3,530	1,100	320%(195～526)	0.0030
AUC(0-t_{last}) (ng･h/mL)	3,500	1,100	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）

7）小児（外国人データ）[5)]

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/m^2（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した。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した。

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

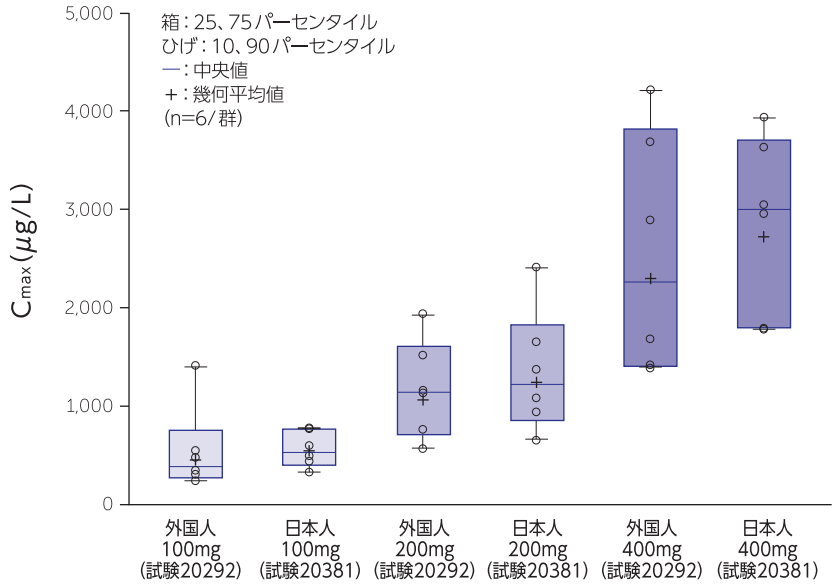
測定日	n	C_{max} (μg/L)	t_{max}*1 (h)	AUC_{12h} (μg·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
第1サイクル 第1日目	15	867 (51.1)	1.00 (0.03～2.22)	2,220 (76.4)	2.12 (35.9)*2
第4サイクル 第1日目	6	854 (43.9)	0.500 (0.480～1.98)	1,470 (28.1)	2.30 (15.4)*3

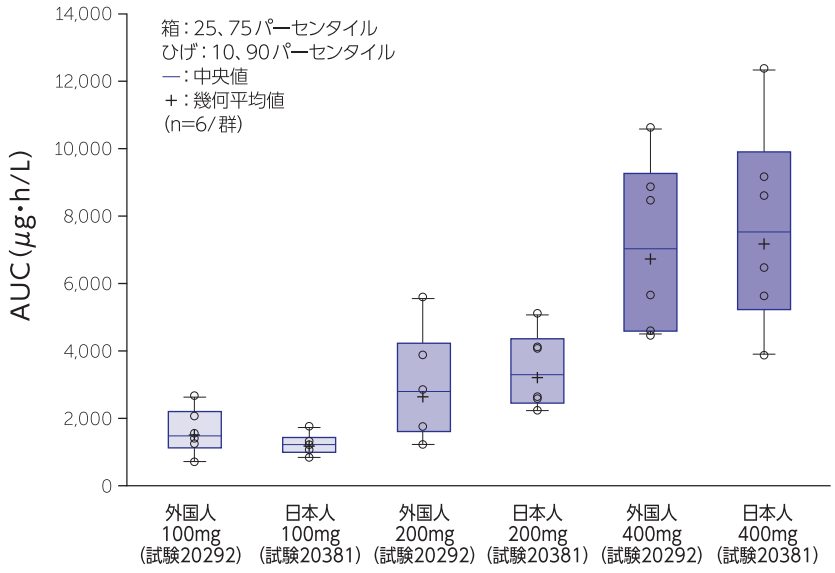
幾何平均値（幾何CV%）　*1：中央値（範囲）　*2：n=10　*3：n=3

8）人種（民族）の影響（外国人データを含む）[13)]

日本人健康成人及び外国人健康成人に、本剤100～400mg（カプセル剤）を単回経口投与したとき、ラロトレクチニブのC_{max}及びAUCは以下のとおりでした。

日本人及び外国人におけるラロトレクチニブのC_{max}及びAUCの分布





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/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。

2. 吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）[14)]

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

3. 分布

1）分布容積（外国人データ）[14)]

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を単回静脈内投与したとき、ラロトレクチニブの分布容積は48Lでした。

2）血漿タンパク結合率（*in vitro*）[15)]

*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%でした。

3）血液／血漿中濃度比（*in vitro*）[16)]

*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でした。

4）血液—脳関門通過性（マウス、ラット）[17-19)]

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／血漿中濃度比は約0.03～0.23*1及び<0.0762*2でした。
また、ラット*3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脳／血漿中濃度比は約0.01～0.02でした。
ラット*4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ませんでした。

*1：野生型の雄CF-1マウス　*2：野生型の雄FVBマウス　*3：雄Sprague Dawley（SD）ラット　*4：雄Long Evans（LE）有色ラット

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/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。

5）血液―胎盤関門通過性（ラット、ウサギ）[20,21]

ラット*1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、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でした。
ウサギ*2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、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でした。

*1：SDラット　*2：New Zealand White (NZW) ウサギ

6）肝臓への移行性（マウス）[17]

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、平均で約6～10でした。

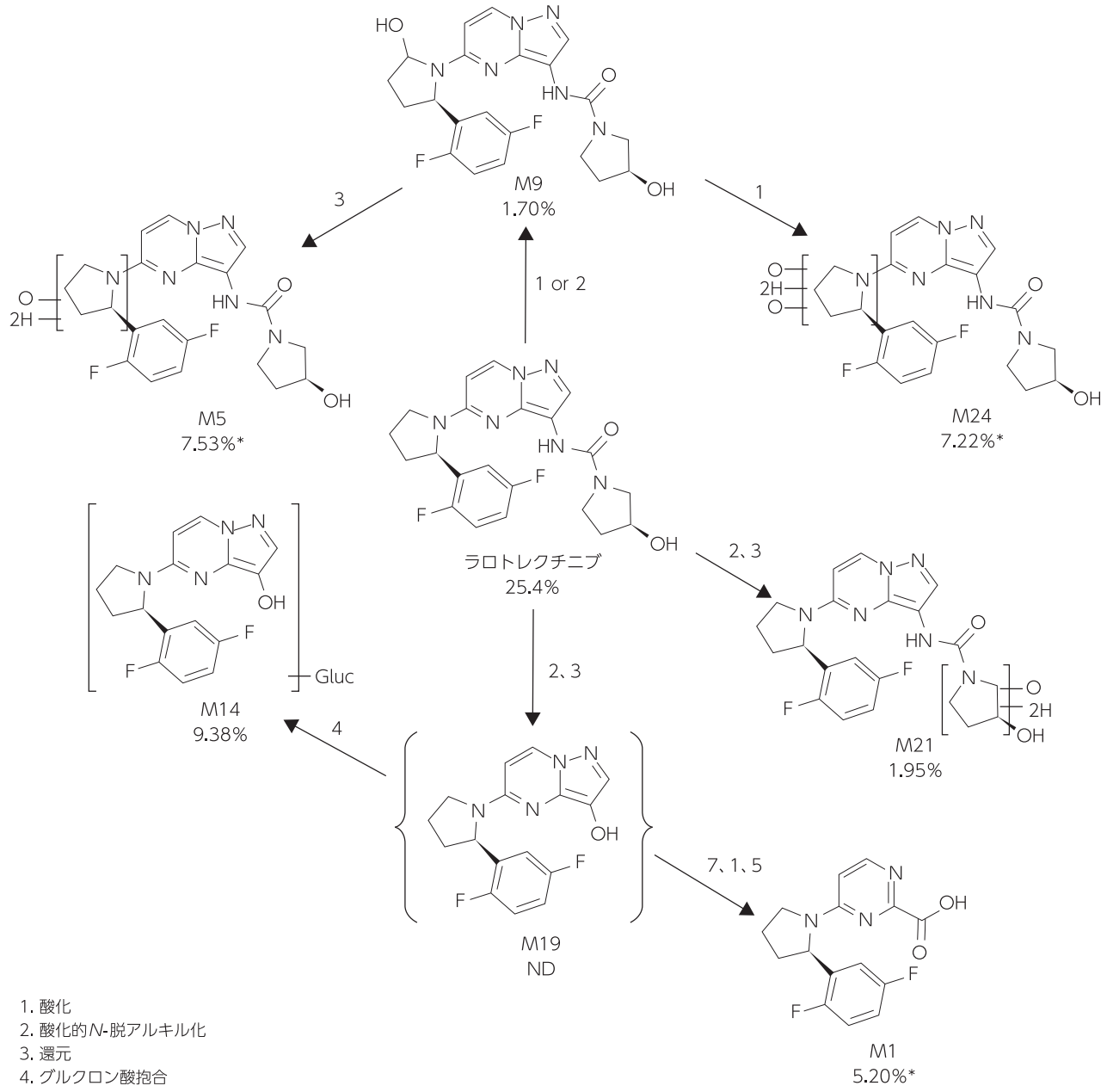
*：野生型の雄FVBマウス

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）
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。[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]

4. 代謝（*in vitro*、外国人データ）[14,22,23)]

*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ました。
健康成人6例に、[^{14}C]ラロトレクチニブ100mg（液剤）を単回経口投与したとき、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）が検出されました（血漿中の総放射能AUCに対する割合は、それぞれ19及び26%）。

ラロトレクチニブの主要代謝経路



1. 酸化
2. 酸化的*N*-脱アルキル化
3. 還元
4. グルクロン酸抱合
5. 加水分解
7. システイン抱合

＊共溶出：最大%
パーセンテージは排泄物中放射能量に占める割合を表す

5. 排泄（外国人データ）[14)]

健康成人6例に、[^{14}C] ラロトレクチニブ100mg（液剤）を単回経口投与したとき、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ました。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ました。

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/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。

6. 薬物相互作用

1）イトラコナゾール（外国人データ）[24)]

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でした。

イトラコナゾール併用及び非併用時のラロトレクチニブの薬物動態パラメータ

	n	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
イトラコナゾール併用	12	5,484	5,521	1,395
イトラコナゾール非併用	12	1,266	1,280	496.8
幾何平均値比（90%CI）	—	433.14% (377.01～497.62)	431.42% (375.90～495.14)	280.73% (225.56～349.40)
患者内CV%	—	19.10	18.96	30.52

幾何最小二乗平均値　ANOVA

試験方法　健康成人12例を対象に第1期の第1日（全期を通した第1日）に本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与後、4日間の休薬期間を設けた。第2期の第−4日から第3日（第5日から第11日）までイトラコナゾール200mgを1日1回7日間反復経口投与し、第1日（第9日）に本剤100mgを単回経口投与にて併用した。

2）フルコナゾール、ジルチアゼム[25)]

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でした。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でした。

3）リファンピシン（反復投与）（外国人データ）[24)]

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でした。

リファンピシン（反復投与）併用及び非併用時のラロトレクチニブの薬物動態パラメータ

	n	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
リファンピシン併用	12	255.2	259.4	132.8
リファンピシン非併用	12	1,331	1,343	453.3
幾何平均値比（90%CI）	—	19.17% (15.61～23.55)	19.32% (15.72～23.73)	29.30% (23.47～36.58)
患者内CV%	—	28.61	28.62	30.98

幾何最小二乗平均値　ANOVA

試験方法　健康成人12例を対象に第1期に本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与後、4日間以上の休薬期間を設けた。第2期にリファンピシン600mgを1日1回11日間反復経口投与し、第1日及び第10日に本剤100mgを単回経口投与にて併用した。

4) エファビレンツ[25)]

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でした。

5) ミダゾラム（外国人データ）[26)]

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でした。

本剤併用及び非併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータ

	n	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
本剤併用	14	40.5	42.5	15.1
本剤非併用	16	22.8	24.4*	8.97
幾何平均値比（90%CI）	—	177.4% (155.4～202.5)	174.2% (151.9～199.7)	168.4% (147.0～192.9)
CVw%	—	20.0	19.9	20.9

幾何最小二乗平均値　ANOVA　CVw%：Within-subject coefficients of variation　*：n=15

試験方法　健康成人16例を対象に第1日にミダゾラム2mgを単回経口投与した。第3日から第12日までラロトレクチニブ100mgを1日2回10日間反復経口投与後、第12日にミダゾラム2mgの単回経口投与を併用した。

6) トランスポーター相互作用（*in vitro*、外国人データ）[24,27)]

*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ました。
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（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1.79及び1.68でした。

リファンピシン（単回投与）併用及び非併用時のラロトレクチニブの薬物動態パラメータ

	n	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
リファンピシン併用	12	2,239	2,246	813.2
リファンピシン非併用	12	1,331	1,343	453.3
幾何平均値比（90%CI）	—	168.19% (152.72～185.22)	167.28% (152.11～183.97)	179.42% (146.92～219.11)
患者内CV%	—	13.22	13.02	27.77

幾何最小二乗平均値　ANOVA

試験方法　健康成人12例を対象に第1期に本剤100mg（カプセル剤）を単回経口投与後、4日間以上の休薬期間を設けた。第2期にリファンピシン600mgを1日1回11日間反復経口投与し、第1日及び第10日に本剤100mgを単回経口投与にて併用した。

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/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。

1. 作用機序

1）*NTRK*遺伝子の正常組織及び*NTRK*融合遺伝子のがん組織での作用[28,29)]

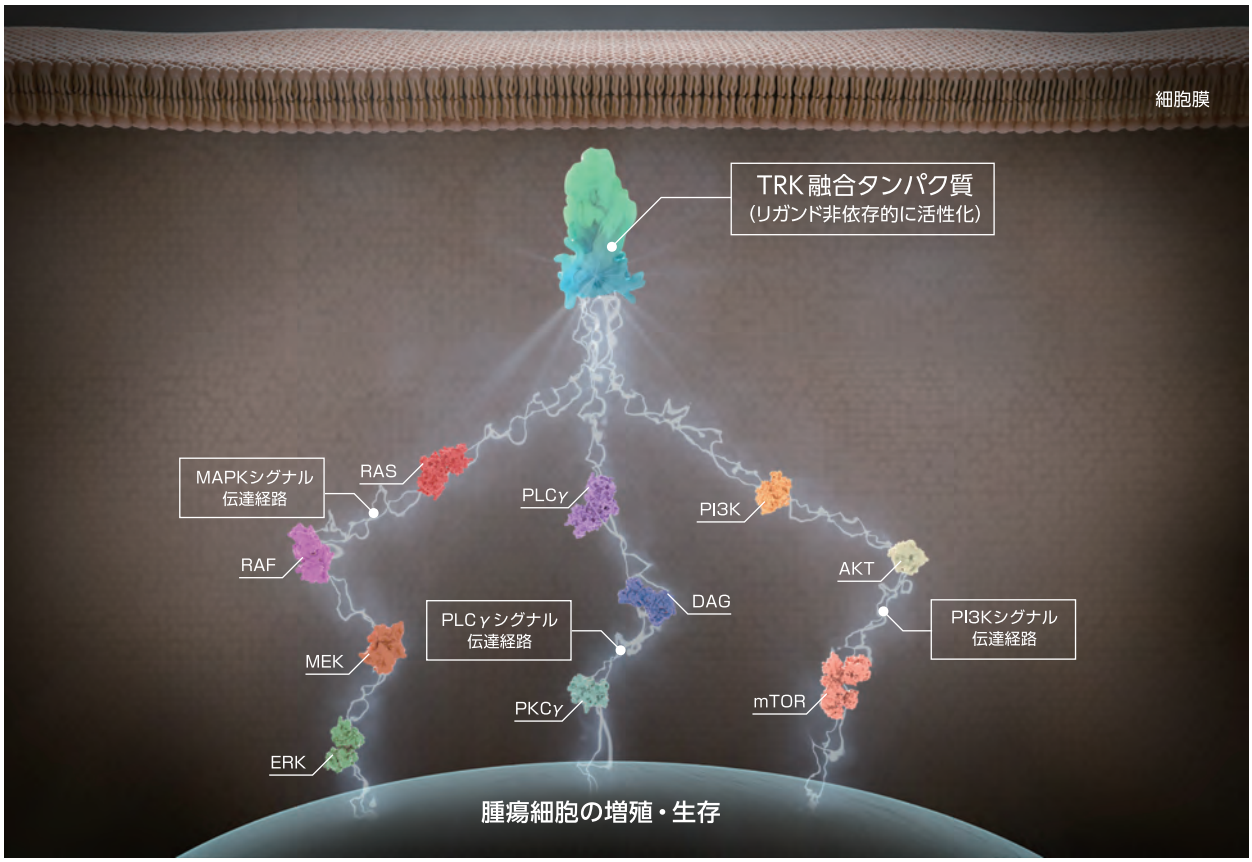
(1) *NTRK*遺伝子の機能

トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）であるTRKA、TRKB及びTRKC膜貫通型受容体は、それぞれ神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）遺伝子*NTRK1*、*NTRK2*及び*NTRK3*にコードされており、各受容体はそれぞれに対応するニューロトロフィン（リガンド）により活性化されます。すなわち、TRKAは神経成長因子（NGF）、TRKBは脳由来神経栄養因子（BDNF）及びニューロトロフィン-4/5（NT-4/5）、TRKCはニューロトロフィン-3（NT-3）によって活性化されます。リガンド結合後、TRK受容体は隣接するTRK受容体と二量体を形成し、細胞内キナーゼドメイン内のチロシン残基がリン酸化され、細胞の増殖、分化及び生存を促すシグナル伝達経路が活性化されます。

(2) *NTRK*融合遺伝子とがん

*NTRK*に関わる遺伝子変化は融合であることが多く、発がん性及び形質転換の可能性を持つことが知られています。*NTRK*の遺伝子融合は、染色体内又は染色体間の再構成によりキナーゼドメインの3’末端領域と融合パートナー遺伝子の5’末端配列が並列することで引き起こされます。その結果生じたTRK融合タンパク質は異常に発現し、キナーゼドメインが恒常的に活性化することにより発がん性の下流シグナル伝達経路が活性化します。

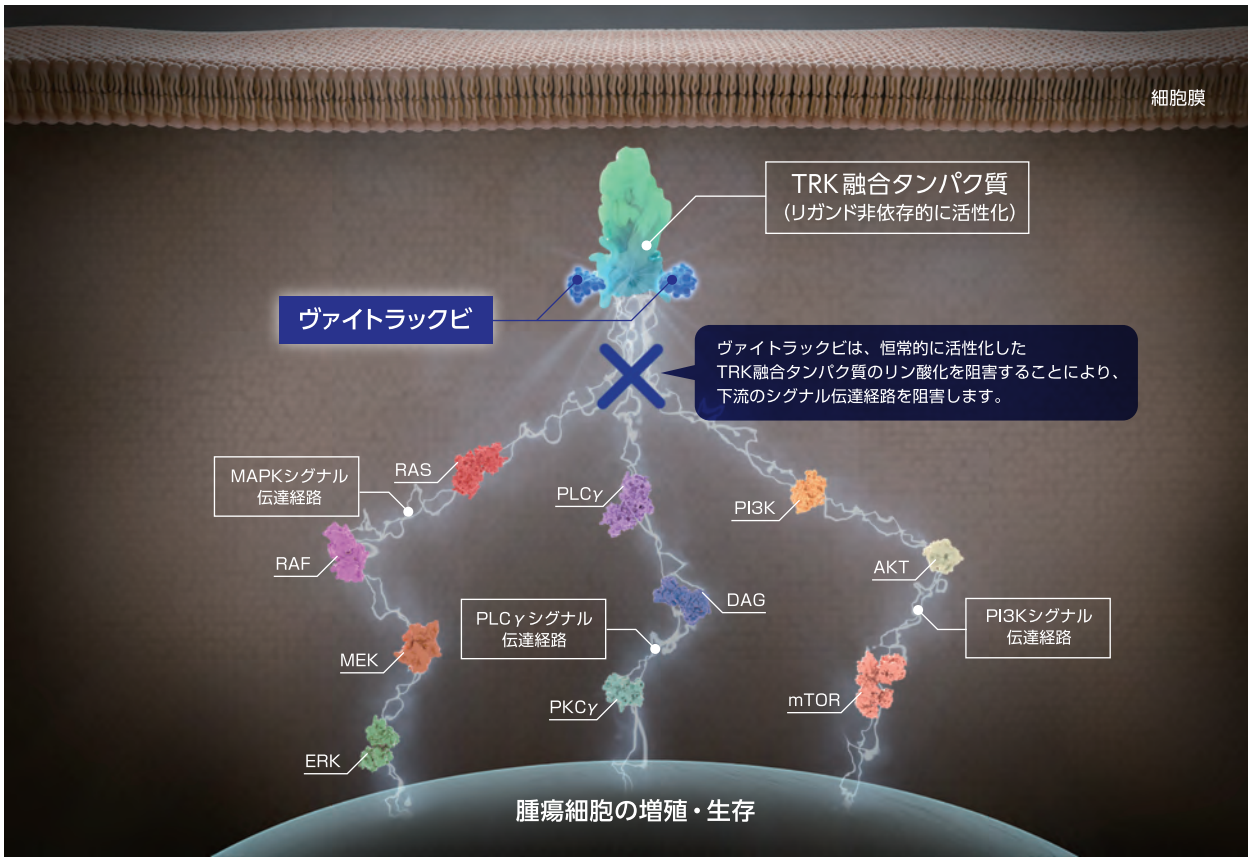
TRK融合タンパク質による腫瘍細胞の増殖・生存のメカニズム



2）ヴァイトラックビの作用機序

ヴァイトラックビは、*NTRK*遺伝子がコードする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す。ヴァイトラックビは、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ます。

ヴァイトラックビの作用機序



*NTRK*融合遺伝子の発生頻度[30)]

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

成人がん（サンプル数500例以上）における*NTRK*融合遺伝子の発生頻度

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

小児がん（サンプル数100例以上）における*NTRK*融合遺伝子の発生頻度

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

Yoshino T, et al.: Ann Oncol., 31, 861-872 (2020)
本論文の著者にバイエルよりコンサルタント料、顧問料等を受領している者が含まれる

バイエル社が独自に文献を検索し*NTRK*融合遺伝子陽性率を病型別に纏めたものを以下に示します。文献によると、乳児線維肉腫、分泌性乳癌、唾液腺の乳腺相似分泌癌など一部の希少がんでは、*NTRK*融合遺伝子は90%以上の頻度で認められています。なお、症例数が少ないことに留意が必要です。また、各文献において用いられている検査方法は統一されたものではなく、検査方法によって検出力に差がある点にも留意が必要です。これらの文献データは欧米人がん患者のデータが主ではありますが、*NTRK*融合遺伝子陽性腫瘍は日本人がん患者においても総じて希少であると考えられます。

*NTRK*融合遺伝子の発生頻度

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

*1：本邦では肝癌に分類　*2：肝内及び肝外含む

2. 非臨床試験

1) TRKA/B/Cに対する結合親和性（*in vitro*）[31)]

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でした。

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。

2) TRKA/B/C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（*in vitro*）[32)]

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でした。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でした。

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）*NTRK*融合遺伝子発現細胞における増殖抑制作用（*in vitro*）[33)]

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でした。

*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。

4）各種キナーゼに対する阻害作用（*in vitro*）[34,35)]

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において、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しませんでした。
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1,188nMと、TRKA、TRKB及びTRKCのIC$_{50}$値（11.5、5.3、6.4nM）と比べて100倍以上高い値でした。

試験方法 **キナーゼプロファイリング**：キナーゼパネルアッセイ（Millipore、KinaseProfiler™）により、TRKA及びTRKBを含む229種類のキナーゼに対するラロトレクチニブの阻害作用を検討した。結果は、ラロトレクチニブ非存在下におけるタンパク質（キナーゼ）を介するリン酸化の割合（100%とする）に対するラロトレクチニブ存在下でのリン酸化の割合としてpercent of control（POC）を、キナーゼアッセイを2回行った平均値で示した。
TNK2アッセイ：TNK2の活性は、γ-^{33}P-ATPからpoly（Glu-Tyr）（Sigma）へのγ-^{33}P-リン酸の取り込みを測定し評価した。ラロトレクチニブ、1.5nM TNK2および100ug/mL poly（Glu-Tyr）、アッセイバッファー（25mM Hepes、pH 7.4、10mM $MgCl_2$、0.01% Triton X-100および1mM DTT）に溶解した35μM ATP（3μCi γ-^{33}P-ATP/ウェル）および最終濃度2% DMSO（v/v）を、96ウェル丸底ポリプロピレンプレートで22℃で45分間インキュベートした。等量の25% TCA（50μL）を添加し反応を停止し、タンパク質を沈殿させた。沈殿したタンパク質をグラスファイバー Bフィルタープレートに捕捉し、Tomtec MACH Ⅲ ハーベスターを用いて余分な標識ATPを0.5%リン酸で洗い流した。フィルタープレートを風乾してから35μL/ウェルのBio-Safe Ⅱ 生分解性シンチレーション液を加え、PerkinElmer TopCountを用いてカウントした。POC値は4パラメータのロジスティック曲線にあてはめ、IC$_{50}$値は曲線が50 POCと交差する点とした。

229種類のキナーゼに対するラロトレクチニブの活性

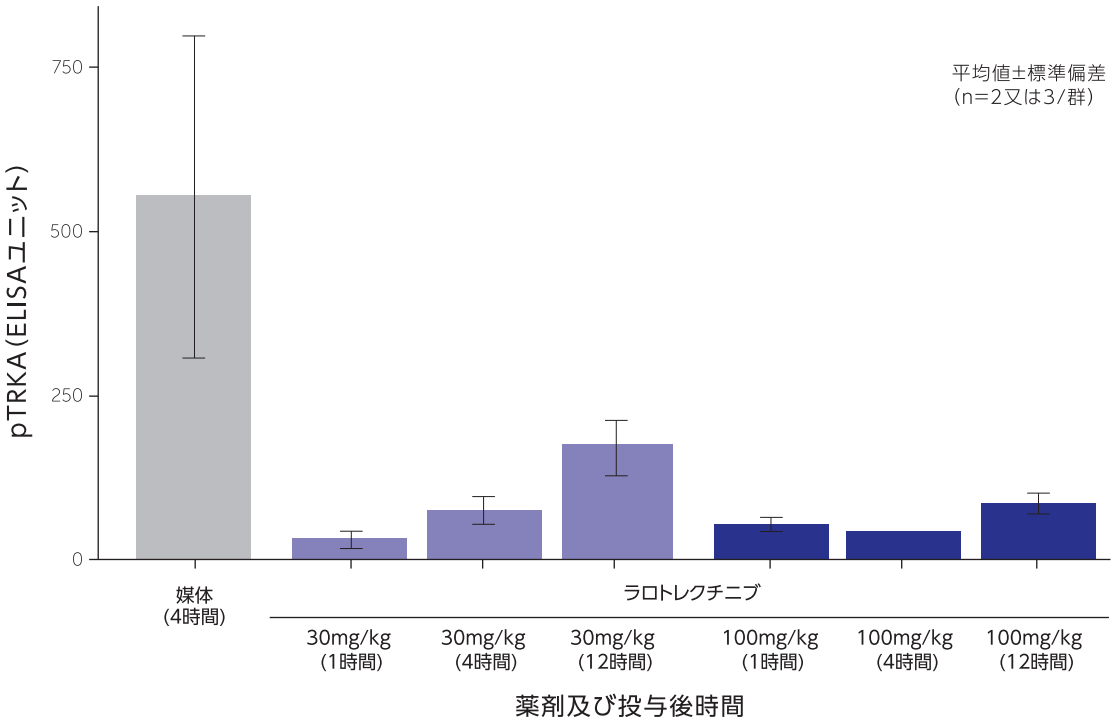
キナーゼ	POC	キナーゼ	POC	キナーゼ	POC	キナーゼ	POC	キナーゼ	POC
AKT1	101.45	CAMK2d	93.065	DYRK2	109.93	MST2	104.085	IGF-1R	97.38
AKT2	115.66	CAMK2g	88.5	ERK1	104.98	MST3	103.155	IGF-1R Activated	98.855
AKT3	100.835	CAMK4	93.015	ERK2	101.095	PAK2	104.99	IR	103.885
DMPK	100.67	CHK1	101.35	GSK3α	104.575	PAK3	102.545	IR Activated	99.065
GRK5	100.835	CHK2	102.18	GSK3β	105.985	PAK4	104.32	IRR	105.935
GRK6	97.335	DAPK1	100.98	HIPK1	104.325	PAK5	95.655	ITK	147.495
GRK7	98.955	DAPK2	97.5	HIPK2	101.29	PAK6	104.93	JAK2	90.94
MRCKα	100.525	DAPK3	114.36	HIPK3	97.495	TAO1	102.87	JAK3	88.08
MRCKβ	96.335	DCAMKL2	110.065	JNK1α1	103.315	TAO2	96.615	KDR	99.805
MSK1	92.46	DRAK1	93.67	JNK2α2	100.06	TAO3	96.61	KIT	105.75
MSK2	104.345	LKB1	100.83	JNK3	110.46	Abl2	95.79	Lck	96.895
p70S6K	100.055	MAPKAP-K2	103.92	MSSK1	109.22	Abl-P	96.205	Lyn	110.305
PDK1	105.815	MAPKAP-K3	95.93	NLK	93.925	ALK	99.905	Mer	93.615
PKAC-α	100.3	MAPKAP-K5	99.865	p38α	101.135	Axl	115.77	Met	83.205
PKCα	94.06	MARK1	94.1	P38β	96.085	BLK_m	115.855	MuSK	76.225
PKCβI	98.075	MARK2	102.425	P38δ	99.985	Bmx	78.825	PDGFRα	102.675
PKCβII	97.57	MELK	113.285	P38γ	100.19	BTK	138.485	PDGFRβ	102.795
PKCδ	92.015	MKNK2	100.745	SRPK1	93.835	CSK	98.795	PTK5	110.57
PKCε	98.87	MYLK	99.175	SRPK2	91.16	DDR2	105.43	PTK6	107.02
PKCη	91.5	PASK	92.025	AURKA	111.1	EGFR	93.435	Ret	96.75
PKCγ	96.185	PhKγ2	104.99	CK2α2	95.6725	EphA1	99.62	Ron	101.795
PKCι	100.335	Pim-1	92.395	Haspin	92.685	EphA2	99.06	Ros	98.05
PKCθ	104.395	Pim-2	103.3	IKKα	93.215	EphA3	98.56	Rse	101.59
PKCζ	110.035	Pim-3	102.99	IKKβ	94.02	EphA4	101.94	Src	99.75
PRK2	87.225	PKD1	102.27	NEK11	102.065	EphA5	126.735	Syk	100.52
PRKG1α	88.8	PKD2	100.86	NEK2	120.855	EphA7	94.415	TEC Activated	95.525
PRKG1β	99.47	SIK	95.59	NEK3	95.765	EphA8	95.62	Tie2	106.135
PrKX	100.375	STK33	101.92	NEK6	100.685	EphB1	90	TNK2	37.555
ROCK-I	102.165	TSSK1	97.31	NEK7	104.04	EphB2	95.65	TrkA	0.37
ROCK-II	103.17	TSSK2	95.69	Plk1	100.1	EphB3	109.665	TrkB	-0.285
Rsk1	114.845	CK1_y	96.52	Plk2	88.78	EphB4	98.635	Txk	77.51
Rsk2	106.405	CK1δ	106.93	Plk3	100.35	ErbB4	102.855	Yes	99.185
Rsk3	100.59	CK1γ1	100.375	TBK1	98.015	FAK	98.295	ZAP-70	102.515
Rsk4	134.92	CK1γ2	97.04	TLK2	96.47	Pyk2	95	ALK4	100.41
SGK1	105.9	CK1γ3	83.625	ULK2	107.155	Fer	91.62	c-RAF	104.1
SGK2	109.6	CK2	99	ULK3	96.71	Fes	113.79	IRAK1	96.68
SGK3	99.295	VRK2	105.69	WNK2	77.675	FGFR1	102.08	IRAK4	102.78
eEF-2K	97.175	CDK1/cyclinB	112.195	WNK3	106.275	FGFR2	100.655	LIMK1	80.97
mTOR	101.29	CDK2/cyclinA	108.725	LOK	96.85	FGFR3	95.54	MLK1	97.895
mTOR/FKBP12	100.56	CDK2/cyclinE	95.43	MAP3K5	97.095	FGFR4	113.45	RIPK2	97.765
AMPK_r	90.815	CDK3/cyclinE	108.705	MAP4K2	103.975	Fgr	97.42	TAK1-TAB1	95.435
ARK5	95.115	CDK5/p25	94.17	MEK1	102.21	Flt1	93.75		
BrSK1	91.37	CDK5/p35	104.35	MINK	103.58	Flt3	107.035		
BrSK2	105.755	CDK7/cyclinH/MAT1	97.87	MKK4_m	97.575	Flt4	93.605		
CAMK1	97.04	CDK9/cyclinT1	112.505	MKK6	97.98	Fms	99.135		
CAMK1d	97.845	CLK2	104.185	MKK7	89.27	Fyn	92.17		
CAMK2b	99.385	CLK3	95.925	MST1	96.6	Hck	97.59		

POC：percent of control（被験薬のキナーゼ阻害作用が強ければ値は低く、キナーゼ阻害作用が弱ければ値が高い）

5）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）[36)]

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、以下のとおりでした。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でした。

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

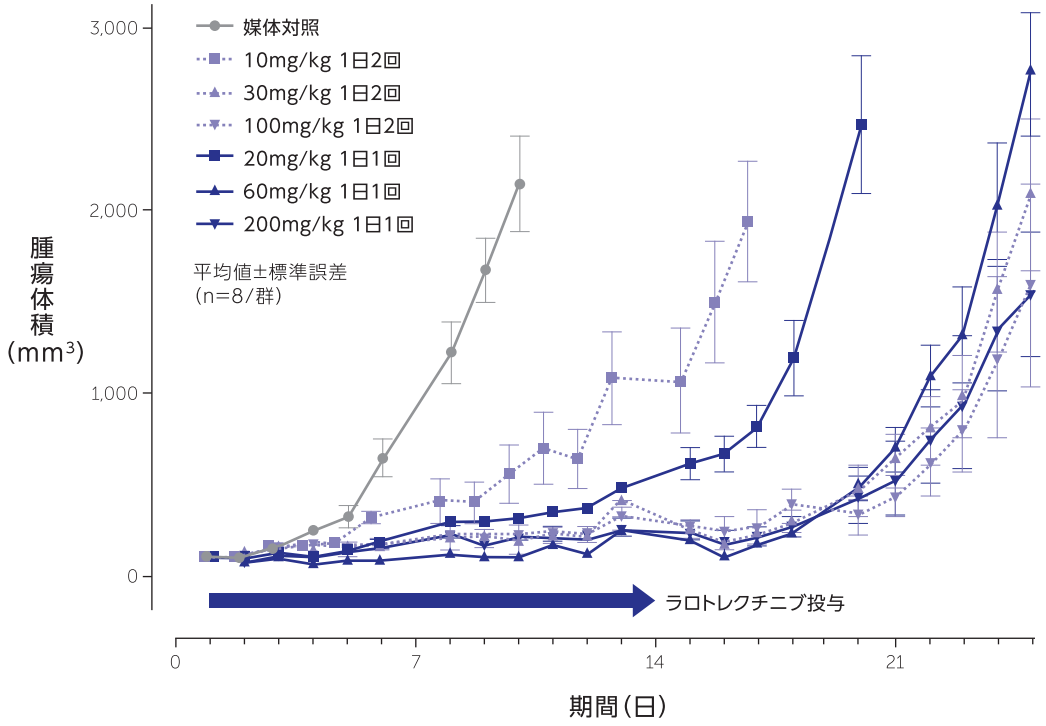


試験方法 ΔTRKA導入細胞（NIH-3T3）を7～9週齢の雌性ヌードマウス（Ncr：Nu/Nu）の右側腹部皮下に移植し、平均腫瘍体積が各群で約500mm^{3}となるようにランダム化した。ラロトレクチニブを30及び100mg/kgの用量で、あるいは媒体（Labrafac™ lipophile WL1349）を単回経口投与した。ラロトレクチニブ投与後1、4及び12時間において血液及び腫瘍検体を採取し、また媒体投与後4時間において腫瘍検体を採取した。LC-MSを用いて血漿中のラロトレクチニブ濃度を、またELISA法を用いて腫瘍内のpTRKAをそれぞれ測定した。

6）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）[37)]

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した。

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

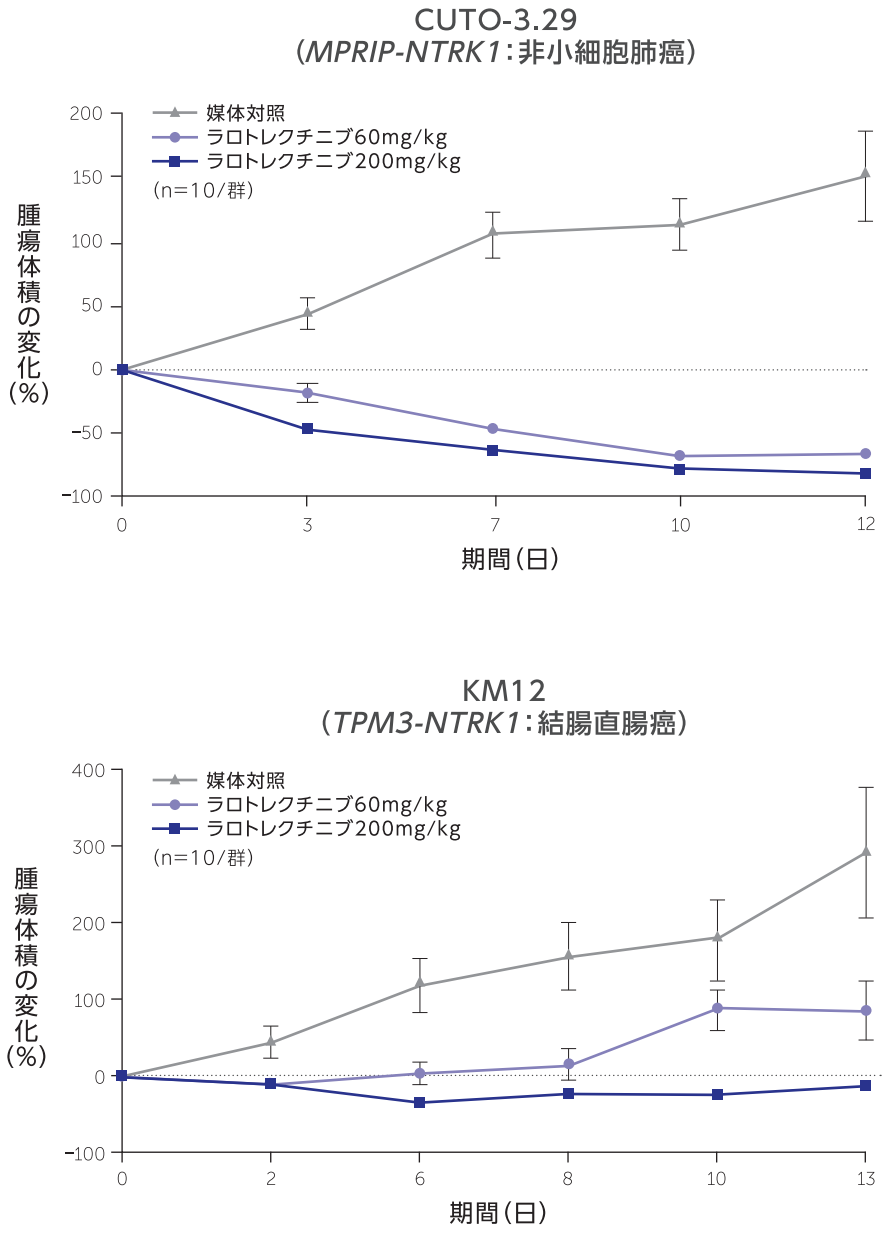


試験方法　ΔTRKA導入細胞を雌性ヌードマウス（Ncr：Nu/Nu）の右側腹部皮下に移植し、腫瘍の体積が約100mm³となるまで増殖させた。その後、ラロトレクチニブ（10、30及び100mg/kgを1日2回、あるいは20、60及び200mg/kgを1日1回）又は媒体（Labrafac™ lipophile WL1349、1日2回）を14日間反復経口投与し、その後11日間の観察期間を通して腫瘍体積を測定した。

7）TRK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）[38)]

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した。

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。

1. 安全性薬理試験[39)]

	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 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

試験項目		動物種(系統)	性別(n/群)	投与量[投与経路]	試験成績
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、0.433 mg/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
		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)
	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)

2. 毒性試験

1）単回投与毒性試験（ラット、サル）[40)]

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（ラット、サル）[41,42)]

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、潰瘍など 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、びらんなど）及び病理組織学的所見（びらん、潰瘍など）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）
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）生殖発生毒性試験（ラット、サル、ウサギ）[43)]

（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、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ません。一方、生殖器への影響として、以下の評価を行いました。

●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ました。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ませんでした。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ませんでした。

●雌性生殖器への影響

成体SDラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価しました。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ましたが、影響は可逆的でした。子宮重量減少は、子宮の萎縮に関連した変化と考えられました。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ました。乳腺過形成は、13週間反復投与毒性試験でも認められました。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、部分的に回復しました。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ませんでした。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ませんでした。

●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ました。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ませんでしたが、高用量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ました。

*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ました。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ました。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であると判断しました。

*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

4）その他の特殊毒性試験

（1）遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス）[44)]

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ませんでした。

（2）局所刺激性試験（ラット、サル）[45)]

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ません。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ました。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ませんでした。

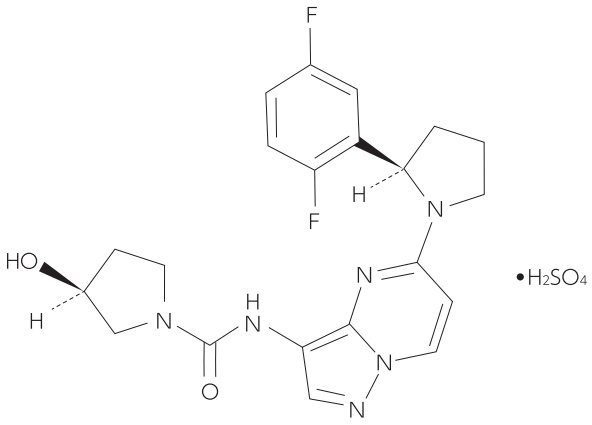
（3）光毒性試験（*in vitro*）[46)]

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しませんでした。

有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラロトレクチニブ硫酸塩 (Larotrectinib Sulfate)
化　学　名：(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
分　子　式：$C_{21}H_{22}F_2N_6O_2 \cdot H_2SO_4$
分　子　量：526.51
性　　状：本品は白色～黄色又は淡紅みの黄色の粉末である。
化学構造式：



製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性[47)]

〈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/m^2	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

取扱い上の注意/包装

取扱い上の注意

規制区分：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

貯　　法：室温保存（カプセル）
凍結を避け、2～8℃で保存（内用液）

有効期間：48ヵ月（カプセル25mg）
48ヵ月（カプセル100mg）
24ヵ月（内用液）

包装

包装単位

〈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］



*：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］は在庫がなくなり次第販売終了

関連情報

関連情報

承認番号：カプセル25mg　：30300AMX00251000
カプセル100mg：30300AMX00252000
内用液20mg/mL：30300AMX00253000

承認年月：2021年3月

薬価基準収載年月：2021年5月

販売開始年月：2021年7月（カプセル）
2021年8月（内用液）

国際誕生年月：2018年11月

再審査期間満了年月：2031年3月（10年）

承認条件：21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 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。

主要文献

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

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

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

4) 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)

5) 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)

6) 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)

7) 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)

8) 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)

9) 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)

10) 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)

11) 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)

12) 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)

13) 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)

14) 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)

15) 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)

16) 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)

17) 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)

18) 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)

19) 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)

20) 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)

21) 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)

22) バイエル薬品社内資料 [*In vitro*代謝] (承認時評価資料)

23) 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)

24) 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)

25) 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)

26) 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)

27) 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)

28) Amatu A, et al.: ESMO Open., 1, e000023 (2016)

29) Vaishnavi A, et al.: Cancer Discov., 5, 25-34 (2015)

30) Yoshino T, et al.: Ann Oncol., 31, 861-872 (2020)

31) 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)

32) 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)

33) 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)
34) 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)
35) Vaishnavi A, et al.: Nat Med., 19, 1469-1472 (2013)
36) 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)
37) 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)
38) 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)
39) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] (承認時評価資料)
40) 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)
41) 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)
42) 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)
43) 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)
44) バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験] (承認時評価資料)
45) バイエル薬品社内資料 [局所刺激性試験] (承認時評価資料)
46) バイエル薬品社内資料 [光毒性] (承認時評価資料)
47) バイエル薬品社内資料 [安定性] (承認時評価資料)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売元：バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目４番９号

文献請求先：バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目４番９号

お問い合わせ先：バイエル薬品株式会社・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）

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

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

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）

FSC ミックス 紙 FSC® C000000

2026年9月改訂
資材番号 VIT262801

(202609)VIT-0.08(HH/HH)
PP-VIT-JP-1058-25-08