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 100 mg
ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　開発の経緯 2
1.5.2.1　品質の概要 2
1.5.2.2　非臨床試験の概要 3
1.5.2.3　臨床試験の概要 4
1.5.2.3.1　国外における臨床開発 4
1.5.2.3.2　本邦における臨床開発 5
1.5.2.4　医薬品製造販売承認申請 6

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ラロトレクチニブは、LOXO 社により開発された経口投与可能な 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）競合型阻害剤であり、原薬は硫酸塩として開発された〔larotrectinib（INN）、ラロトレクチニブ硫酸塩（JAN）〕。ラロトレクチニブは、標的以外のキナーゼ阻害を回避するように設計されている。

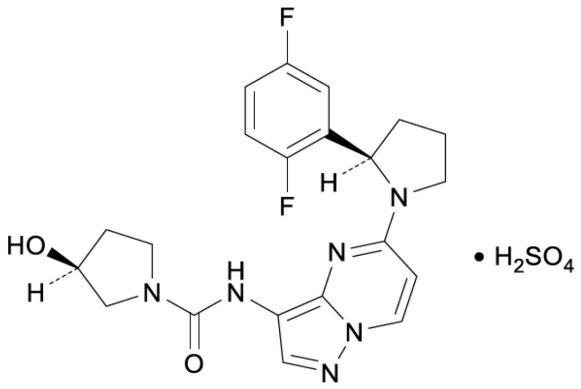


図 1.5-1　ラロトレクチニブ硫酸塩の構造式

1.5.2 開発の経緯

ラロトレクチニブの開発の経緯を、図 1.5-2 に示す。

1.5.2.1 品質の概要

参照項目：1.13.2、2.3.S.7、2.3.P.8（カプセル剤）、2.3.P.8（経口液剤）、2.7.1.1.1

原薬に関して、化学構造の確認及び物理化学的性質の評価を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性の検討等を行った。製剤に関して、製剤設計、製造工程、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。

原薬の安定性について、長期保存試験で 18 ヵ月間、加速試験で 6 ヵ月間、それぞれ安定であった。したがって、室温で保存した場合のリテスト期間を 24 ヵ月と設定した。なお、長期保存試験は継続中である。

製剤としては、ラロトレクチニブとして 25mg 又は 100mg を含有するカプセル剤、及び 1mL 中ラロトレクチニブとして 20mg を含有する経口液剤を開発した。なお、初期処方の液剤には添加剤[redacted]が含まれていたが、各国共通に規制用件を満たせるよう、添加剤 [redacted]を含まない液剤（市販予定の液剤）の開発を行った。

カプセル剤の安定性について、25mg カプセル（[redacted] カプセル／[redacted] ボトル）及び 100mg カプセル（[redacted] カプセル／[redacted] ボトル）を市販用包装容器（HDPE ボトル包装）で保存したときの長期保存試験、加速試験、使用時安定性試験及び光安定性試験を実施した。長期保存試験では 24 ヵ月間、加速試験では 6 ヵ月間、それぞれ安定であった。また、光による影響を受けなかった。

100mg カプセルについて、[redacted] カプセル入りの HDPE ボトル（[redacted] ボトル）の長期保存試験及び加速試験を実施した。その結果、長期保存試験で 9 又は 12 ヵ月間、加速試験で 6 ヵ月間、それぞれ安定であり、[redacted] カプセル入り HDPE ボトルとの結果に差は認められなかった。

以上の結果より、市販予定包装品（25mg カプセル：56 カプセル、100mg カプセル：28 カプセル又は 56 カプセル）の室温保存における有効期間を 24 ヵ月と設定した。なお、長期保存試験は継続中である。

経口液剤の安定性について、最終包装（褐色ガラス瓶、ポリプロピレン製キャップ）で保存したときの長期保存試験、加速試験、苛酷試験を実施した。これらの試験より、2～8℃でパイロットスケールで製造したロットは 12 ヵ月間、実験室スケールで製造したロットは 15 カ月間、それぞれ安定であった。また、光による影響を受けなかった。

また、20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した[redacted]相談（オーファン）において、[redacted]について相談を行い、[redacted]については、[redacted]、[redacted]、[redacted]との助言を得た。

以上を踏まえ、経口液剤の 2～8℃保存における貯蔵方法及び有効期間を「気密容器、12 ヵ月」と設定した。なお、長期保存試験が継続中である。また、承認申請時の安定性試験に使用した試験プロトコールに従い、実生産スケールで製造した最初の 3 ロットについて長期保存試験を 24 ヵ月以上、加速試験を 6 ヵ月まで実施する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

参照項目：2.4、2.6.2、2.6.6

ラロトレクチニブの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的プロファイルを明らかにするため、一連の非臨床試験を実施した。

ラロトレクチニブの薬理学的特性に関して、抗腫瘍効果に加え、生化学的及び細胞における活性を種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討し、評価を行った。

効力を裏付ける試験では、*in vitro* 試験において、ヒト TRKA 受容体に対し高い結合親和性を示した。細胞系アッセイにおいて、ラロトレクチニブは TRKA のリン酸化及び恒常的活性型 TRKA の自己リン酸化を阻害した。また、ラロトレクチニブは、TRKA とほぼ同程度に TRKB 及び TRKC のキナーゼ活性を阻害した。癌患者由来の TRKA 又は TRKC 融合タンパク質を発現する細胞をマウスに移植した異種移植モデルにおいて、ラロトレクチニブは 14 日間反復経口投与により、いずれの動物モデルにおいても顕著な腫瘍増殖抑制作用を示した。当該マウスモデルにおける試験成績から臨床でのラロトレクチニブの有効性が期待された。

副次的薬理試験において、ラロトレクチニブの *in vitro* でのオフターゲット活性を検討した。229 種類（TRK を含む）のキナーゼパネルを用いたキナーゼ阻害アッセイにおいて、ラロトレクチニブは TNK2 に対し弱い阻害作用を示したものの、そのほかの 226 種類のキナーゼに対しては阻害作用を示さなかった。受容体、酵素及び核内ターゲットに対する 80 種類の広範なスクリーニングを実施した結果、ラロトレクチニブはこれらのターゲット分子に対し相互作用を示さなかった。

安全性薬理試験では、生命維持に重要な器官系（心電図を含む心血管系、中枢神経系、呼吸器系）及び胃腸管系に及ぼす影響を検討するため、*in vitro* 及び複数の動物種を用いた *in vivo* 試験を実施した。加えて、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の安全性薬理エンドポイントを組

み込んだ反復投与毒性試験を実施した。これらの試験成績より、QT 間隔延長による催不整脈リスクを有する可能性は極めて低いと考えられた。なお、全身血圧及び心拍数に対し影響を及ぼす可能性が示唆されたため、臨床においてモニターすることが推奨された。また、中枢神経系に関連する所見が、幼若ラット、妊娠ラット及び妊娠ウサギで認められたため、これらについても臨床においてモニターすることが推奨された。

また、毒性試験では、ラロトレクチニブの非臨床安全性評価に適していると考えられるラット及びサルを用いた単回投与及び反復投与毒性試験において毒性プロファイルを検討し、遺伝毒性、生殖毒性、代謝物及び不純物の影響についても検討を行った。これらの試験成績より、ラロトレクチニブの毒性プロファイルが確認された。生理学的に問題となる血行動態及び心電図の影響はみられなかった。また、ラロトレクチニブは呼吸機能に影響を及ぼさなかった。総じて、ラット及びサルにおける反復投与時の所見は、可逆性であるか、あるいはその傾向が認められた。ラット及びウサギにおいて、ラロトレクチニブに胚・胎児毒性は認められなかったが、その作用機序及びノックアウト動物における結果から、ラロトレクチニブを妊娠女性に投与した時の胎児の障害リスクは否定できない。ラロトレクチニブの雄性生殖器への影響はなかったが、雌性生殖器にはいくつかの変化がみられた。幼若動物における交配試験で、高用量群でみられた生殖能への影響は、投薬起因性を否定できなかった。ラロトレクチニブに、遺伝毒性あるいは光毒性は認められなかった。

以上、一連の非臨床試験によって、ラロトレクチニブの特性が広範囲に確認された。これらの試験結果は、ラロトレクチニブの作用機序に一致するものであり、臨床使用を妨げるような非臨床安全性上の問題はないと判断した。

1.5.2.3 臨床試験の概要

参照項目：1.13.2、2.5.1.3、2.7.3.1、2.7.6.11

ラロトレクチニブの臨床開発は、米国 LOXO 社により 2014 年から開始された。2017 年 12 月に Bayer 社と LOXO 社でラロトレクチニブの共同開発契約が締結された。Bayer 社は、2019 年 2 月にラロトレクチニブの開発・販売に関する独占的なライセンス権を取得した。

1.5.2.3.1 国外における臨床開発

2014 年 5 月より、米国において、進行固形腫瘍を有する 18 歳以上の患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照第Ⅰ相試験を開始し、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の検討を行った。ラロトレクチニブの用量は、50mg 1 日 1 回から 200mg 1 日 2 回であった。用量漸増パートにおける評価の結果、ラロトレクチニブの 100mg 1 日 2 回投与により、*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人固形腫瘍患者で有効性が認められたこと、概して良好な安全性プロファイルであったこと、及び薬物動態が前臨床モデルより予測した目標範囲に入っていたことから、更なる臨床評価のための推奨用量を 100mg 1 日 2 回と決定した。

その後、2015 年 10 月より、ラロトレクチニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有する、12 歳以上の患者を対象とした国際共同、非盲検、第Ⅱ相バスケット試験（試験 20289）を開始した。本試験には、*NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された、非小細胞肺癌、甲状腺癌、肉腫、結腸直腸癌、唾液腺癌、胆道癌、中枢神経系原発腫瘍、その他のすべての組織型の患者又は測定可能な病変のない患者、及び CLIA 等の認証が得られていない検査期間で *NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された患者からなる 9 つのコホートを設けた。主要評価項目は、RECIST Ver 1.1 又は RANO に基づく奏効率とし、主な副次評価項目は、奏効期間、病勢コントロール率〔安定（SD）以上〕、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）とした。20[redacted] 年 [redacted] 月データカットオフ時点で、133 例が組入れられ、うち、ラロトレクチニブの投与を受

けたのは 116 例であった。当該データカットオフ時点までの解析結果より、*NTRK* 融合遺伝子陽性の青年期及び成人進行固形腫瘍患者に対してラロトレクチニブを投与することにより、癌腫を問わず、臨床的に意味のある、持続的な腫瘍縮小効果が得られた。また、最もよくみられたラロトレクチニブと関連のある有害事象は、神経学的有害事象及びトランスアミナーゼ増加であったが、いずれも可逆的で管理可能であった。ラロトレクチニブの 100mg 1 日 2 回の投与は、良好な安全性プロファイルを示した。

また、2015 年 12 月より、進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する、21 歳以下の患者を対象とした、用量漸増、非盲検、第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 20290）を開始した。本試験の第Ⅰ相用量漸増パートでは小児患者におけるラロトレクチニブの推奨用量の検討を、第Ⅰ相拡大パートでは推奨用量のラトロレクチニブを *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者に投与した際の薬物動態等の検討を、また第Ⅱ相パートでは *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者におけるラロトレクチニブの有効性及び安全性の検討をそれぞれ行った。第Ⅰ相用量漸増パート及び第Ⅰ相拡大パートの結果から、第Ⅱ相パートで用いるラロトレクチニブの用量を体表面積（m^2）あたり 100mg 1 日 2 回（ただし、1 回 100mg を超えないこと）と決定した。20■ 年 ■ 月データカットオフ時点で、88 例が組入れられ、ラロトレクチニブの投与を受けた。当該データカットオフ時点での解析の結果、有効な治療が限られている又はない、局所進行性又は転移性の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有する小児患者において、ラロトレクチニブは、臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。また、よくみられた治験薬投与下で発現した有害事象は、発熱、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、咳嗽、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球減少であった。治験薬投与下で発現した有害事象は、概して軽度から中等度で可逆的であり、管理可能であった。

NTRK 融合遺伝子陽性の被験者における腫瘍縮小効果について、3 試験（試験 20288、試験 20289、試験 20290）の併合解析を実施した。主要評価は、3 試験で最初に組入れられた、中枢神経系原発腫瘍以外の腫瘍かつ測定可能病変を有する *NTRK* 融合遺伝子陽性被験者 55 例（primary analysis set：PAS）を対象に実施した。この結果に基づき、米国において 2018 年 3 月に承認申請を行い、同年 11 月に承認を得た。また、20■ 年 ■ 月にデータカットオフを行い、当該結果に基づき、欧州連合において 2019 年 9 月に承認を得た。

20■ 年 ■ 月データカットオフ時点で、3 試験において、*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人又は小児の被験者 208 例がラロトレクチニブの投与を受けていた。本併合解析の結果、ラロトレクチニブ投与により、迅速かつ高い腫瘍縮小効果並びに持続的な病勢コントロールが、年齢、前治療歴、癌腫、及び *NTRK* 融合遺伝子のアイソフォーム又は *NTRK* 融合遺伝子パートナーを問わず認められた。また、治験薬投与下で発現した有害事象は、概して軽度及び管理可能であり、ラロトレクチニブの良好な安全性プロファイルが示された。

1.5.2.3.2 本邦における臨床開発

本邦においては、20■ 年 ■ 月に ■■■■■により■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■相談（オーファン以外）が実施され、当該相談での助言を踏まえ、2016 年 9 月より試験 20289 に参加した。なお、試験 20289 への参加にあたっては、日本人におけるラロトレクチニブの安全性及び薬物動態の検討を目的とした第Ⅰ相パートを設け、本試験で設置している安全性評価委員会において第Ⅰ相パートより得られたデータを評価した上で、第Ⅱ相パートに日本人患者を組入れることとした。また、20■ 年 ■ 月より試験 20290 に参加した。20■ 年 ■ 月までに、試験 20289 に 4 例、試験 20290 に 2 例の日本人患者が組入れられている。加えて、日本人におけるラロトレクチニブの薬物動態を評価するため、日本人健康成人を対象として、ラロトレクチニブ 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）を計画し、20■ 年 ■ 月より開始し、20■ 年 ■ 月までに目標被験者数である 18 例が組入れられた。

20[redacted] 年 [redacted] 月データカットオフの成績に基づき、希少疾病用医薬品の申請を行い、2019 年 5 月に、予定される効能・効果を「*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」として希少疾病用医薬品に指定されている〔指定番号（31 薬）第 436 号〕。

20[redacted] 年 [redacted] 月時点で、得られている日本人データは限られているものの、ラロトレクチニブの有効性について日本人患者と全体集団で顕著な差は認められておらず、安全性についても日本人と非日本人で著しく異なることは示唆されていない。また、日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（試験 20381）及び非日本人の健康成人を対象とした臨床薬理試験（試験 20292）の結果から、ラロトレクチニブの薬物動態は日本人と非日本人で差がないことから、これまでに得られた日本人データと海外データを含む臨床データパッケージにより、国際共同試験の全体集団の結果をもって日本人患者の有効性及び安全性を評価することは可能であると考え、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談（オーファン）を実施し、[redacted]及び[redacted]等について相談を行った。

[redacted]について、[redacted]等より、[redacted]ため、[redacted]との見解を得た。また、[redacted]から、[redacted]、[redacted]との助言を踏まえ、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談を実施した。本相談では、[redacted]の確認を行い、[redacted]との見解を得た。

以上より、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阻害剤であり、臨床試験成績より高い奏効率及び持続的な奏効を含む有効性、並びに良好な安全性プロファイルが示された。ラロトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍を含む固形癌患者に対する治療薬として有用な治療選択肢となり得ると考え、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータカットオフ日とした併合解析を含む臨床試験成績をもって、本邦において承認申請を行うこととした。

1.5.2.4 医薬品製造販売承認申請

非臨床試験成績及び臨床試験成績から、本剤の有効性及び安全性が確認され、有用性が示されたことから、表 1.5-1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果、用法・用量にてラロトレクチニブの製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ヴァイトラックビカプセル 25mg、同カプセル 100mg、同内用液 20mg/mL
一般名	ラロトレクチニブ硫酸塩
効能・効果	*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
用法・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、投与量は 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。


試験
項目
品質
物理化学的性質
規格及び試験方法
安定性
原薬
製剤
薬理
効力薬理
副次的薬理
安全性薬理
薬物動態
分析方法
吸収
分布
代謝
排泄
毒性
単回投与毒性
反復投与毒性
遺伝毒性
生殖発生毒性
その他
臨床試験
生物薬剤学に関連する試験
ヒト生体試料を用いた試験
第Ⅰ相
第Ⅰ/Ⅱ相
第Ⅱ相

図 1.5-2　開発の経緯

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

ヴァイトラックビカプセル 25 mg及び 100 mg、並びにヴァイトラックビ内用液 20 mg/mL は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を適応症として、米国で 2018 年 11 月 26 日に最初の承認を取得（販売名：VITRAKVI）したことを始めとして、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（表 1.6.1-1）。

表 1.6.1-1　本剤の承認国（2020 年 10 月末日時点）

国・地域名	承認許可申請日	承認日
米国	2018 年 3 月 26 日	2018 年 11 月 26 日
ブラジル	2018 年 8 月 8 日	2019 年 7 月 1 日
欧州連合（27 ヵ国）*	2018 年 8 月 24 日	2019 年 9 月 19 日
英国 *	2018 年 8 月 24 日	2019 年 9 月 19 日
アイスランド *	2018 年 8 月 24 日	2019 年 9 月 19 日
ノルウェー *	2018 年 8 月 24 日	2019 年 9 月 19 日
リヒテンシュタイン *	2018 年 8 月 24 日	2019 年 9 月 19 日
カナダ	2018 年 9 月 18 日	2019 年 7 月 10 日
スイス	2018 年 9 月 28 日	2020 年 5 月 28 日
台湾	2018 年 11 月 30 日	2020 年 1 月 15 日
韓国	2019 年 6 月 14 日	2020 年 5 月 11 日
イスラエル	2019 年 7 月 1 日	2020 年 4 月 19 日
香港	2019 年 7 月 10 日	2019 年 12 月 17 日
シンガポール	2019 年 7 月 19 日	2020 年 8 月 17 日
オーストラリア	2019 年 7 月 26 日	2020 年 9 月 7 日
サウジアラビア	2019 年 8 月 20 日	2020 年 2 月 29 日

*：中央認可方式による承認申請

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書及び欧州製品概要（summary of product characteristics：SmPC）の原文及び翻訳、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VITRAKVI safely and effectively. See full prescribing information for VITRAKVI.

VITRAKVI® (larotrectinib) capsules, for oral use
VITRAKVI® (larotrectinib) oral solution
Initial U.S. Approval: 2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------

VITRAKVI is a kinase inhibitor 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.

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 (1,14).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Select patients for treatment with VITRAKVI based on the presence of a *NTRK* gene fusion (2.1, 14).
- Recommended Dosage in Adult and Pediatric Patients with Body Surface Area of at Least 1.0 Meter-Squared: 100 mg orally twice daily (2.2)
- Recommended Dosage in Pediatric Patients with Body Surface Area of Less Than 1.0 Meter-Squared: 100 mg/m^2 orally twice daily (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Capsules: 25 mg, 100 mg (3)
- Oral Solution: 20 mg/mL (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Neurotoxicity: Advise patients and caretakers of the risk of neurologic adverse reactions. Advise patients not to drive or operate hazardous machinery if experiencing neurotoxicity. Withhold and modify dosage, or permanently discontinue VITRAKVI based on severity. (2.3, 5.1)
- Hepatotoxicity: Monitor liver tests including ALT and AST every 2 weeks during the first month of treatment, then monthly thereafter and as clinically indicated. Withhold and modify dosage, or permanently discontinue VITRAKVI based on severity. (2.6, 5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females with reproductive potential of potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥ 20%) with VITRAKVI were fatigue, nausea, dizziness, vomiting, increased AST, cough, increased ALT, constipation, and diarrhea. (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Strong CYP3A4 Inhibitors: Avoid coadministration of strong CYP3A4 inhibitors with VITRAKVI. If coadministration cannot be avoided, reduce the VITRAKVI dose. (2.4, 7.1)
- Strong CYP3A4 Inducers: Avoid coadministration of strong CYP3A4 inducers with VITRAKVI. If coadministration cannot be avoided, increase the VITRAKVI dose. (2.5, 7.1)
- Sensitive CYP3A4 Substrates: Avoid coadministration of sensitive CYP3A4 substrates with VITRAKVI. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Hepatic Impairment: Reduce the starting dose of VITRAKVI in patients with moderate (Child-Pugh B) to severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. (2.6, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 11/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inhibitors
2.5 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inducers
2.6 Dosage Modifications for Patients with Hepatic Impairment
2.7 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Neurotoxicity
5.2 Hepatotoxicity
5.3 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on VITRAKVI
7.2 Effects of VITRAKVI on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

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 *[see Clinical Studies (14)]*. An FDA-approved test for the detection of *NTRK* gene fusion is not currently available.

2.2 Recommended Dosage

Recommended Dosage in Adult and Pediatric Patients with Body Surface Area of at Least 1.0 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 1.0 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 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.

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

Table 1 Recommended Dosage Modifications for VITRAKVI for Adverse Reactions

Dosage Modification	Adult and Pediatric Patients with Body Surface Area of at Least 1.0 m^2	Pediatric Patients with Body Surface Area Less Than 1.0 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

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

2.4 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 taken prior to initiating the CYP3A4 inhibitor *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.5 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inducers

Avoid coadministration of strong CYP3A4 inducers with VITRAKVI. If coadministration of a strong CYP3A4 inducer cannot be avoided, double the VITRAKVI dose. After the inducer has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume the VITRAKVI dose taken prior to initiating the CYP3A4 inducer *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.6 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 *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.7 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.

Capsules
Swallow capsules whole with water. Do not chew or crush the capsules.

Oral Solution
- 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.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules

- 25 mg: white opaque hard gelatin capsule, size 2, with blue printing of "LOXO" and "LARO 25 mg" on body of capsules. 25 mg larotrectinib is equivalent to 30.7 mg larotrectinib sulfate.
- 100 mg: white opaque hard gelatin capsule, size 0, with blue printing of "LOXO" and "LARO 100 mg" on body of capsule. 100 mg larotrectinib is equivalent to 123 mg larotrectinib sulfate.

Oral Solution

- 20 mg/mL: clear yellow to orange solution. 20 mg/mL larotrectinib is equivalent to 24.6 mg/mL larotrectinib sulfate.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Neurotoxicity

Among the 176 patients who received VITRAKVI, neurologic adverse reactions of any grade occurred in 53% of patients, including Grade 3 and Grade 4 neurologic adverse reactions in 6% and 0.6% of patients, respectively *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The majority (65%) of neurologic adverse reactions occurred within the first three months of treatment (range: 1 day to 2.2 years). Grade 3 neurologic adverse reactions included delirium (2%), dysarthria (1%), dizziness (1%), gait disturbance (1%), and paresthesia (1%). Grade 4 encephalopathy (0.6%) occurred in a single patient. Neurologic adverse reactions leading to dose modification included dizziness (3%), gait disturbance (1%), delirium (1%), memory impairment (1%), and tremor (1%).

Advise patients and caretakers of these risks with VITRAKVI. Advise patients not to drive or operate hazardous machinery if they are experiencing neurologic adverse reactions. Withhold or permanently discontinue VITRAKVI based on the severity. If withheld, modify the VITRAKVI dosage when resumed *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Hepatotoxicity

Among the 176 patients who received VITRAKVI, increased transaminases of any grade occurred in 45%, including Grade 3 increased AST or ALT in 6% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. One patient (0.6%) experienced Grade 4 increased ALT. The median time to

onset of increased AST was 2 months (range: 1 month to 2.6 years). The median time to onset of increased ALT was 2 months (range: 1 month to 1.1 years). Increased AST and ALT leading to dose modifications occurred in 4% and 6% of patients, respectively. Increased AST or ALT led to permanent discontinuation in 2% of patients.

Monitor liver tests, including ALT and AST, every 2 weeks during the first month of treatment, then monthly thereafter, and as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue VITRAKVI based on the severity. If withheld, modify the VITRAKVI dosage when resumed *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

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 fetal harm when administered to a pregnant woman. Larotrectinib resulted in malformations in rats and rabbits at maternal exposures that were approximately 11- and 0.7-times, respectively, those observed at the clinical dose of 100 mg twice daily. Advise women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception during treatment and for 1 week after the final dose of VITRAKVI *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Neurotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Data in WARNINGS AND PRECAUTIONS and below reflects exposure to VITRAKVI in 176 patients, including 70 (40%) patients exposed for greater than 6 months and 35 (20%) patients exposed for greater than 1 year. VITRAKVI was studied in one adult dose-finding trial [LOXO-TRK-14001 (n = 70)], one pediatric dose-finding trial [SCOUT (n = 43)], and one single arm trial [NAVIGATE (n = 63)]. All patients had an unresectable or metastatic solid tumor and no satisfactory alternative treatment options or disease progression following treatment.

Across these 176 patients, the median age was 51 years (range: 28 days to 82 years); 25% were 18 years or younger; 52% were male; and 72% were White, 11% were Hispanic/Latino, 8% were Black, and 3% were Asian. The most common tumors in order of decreasing frequency were soft tissue sarcoma (16%), salivary gland (11%), lung (10%), thyroid (9%), colon (8%), infantile fibrosarcoma (8%), primary central nervous system (CNS) (7%), or melanoma (5%). *NTRK* gene fusions were present in 60% of VITRAKVI-treated patients. Most adults (80%) received VITRAKVI 100 mg orally twice daily and 68% of pediatrics (18 years or younger) received VITRAKVI 100 mg/m^2 twice daily up to a maximum dose of 100 mg twice daily. The dose ranged from 50 mg daily to 200 mg twice daily in adults and 9.6 mg/m^2 twice daily to 120 mg/m^2 twice daily in pediatrics *[see Pediatric Use (8.4)]*.

The most common adverse reactions (≥ 20%) in order of decreasing frequency were fatigue, nausea, dizziness, vomiting, anemia, increased AST, cough, increased ALT, constipation, and diarrhea.

The most common serious adverse reactions (≥ 2%) were pyrexia, diarrhea, sepsis, abdominal pain, dehydration, cellulitis, and vomiting. Grade 3 or 4 adverse reactions occurred in 51% of patients; adverse reactions leading to dose interruption or reduction occurred in 37% of patients and 13% permanently discontinued VITRAKVI for adverse reactions.

The most common adverse reactions (1-2% each) that resulted in discontinuation of VITRAKVI were brain edema, intestinal perforation, pericardial effusion, pleural effusion, small intestinal obstruction, dehydration, fatigue, increased ALT, increased AST, enterocutaneous fistula, increased amylase, increased lipase, muscular weakness, abdominal pain, asthenia, decreased appetite, dyspnea, hyponatremia, jaundice, syncope, vomiting, acute myeloid leukemia, and nausea.

The most common adverse reactions (≥ 3%) resulting in dose modification (interruption or reduction) were increased ALT (6%), increased AST (6%), and dizziness (3%). Most (82%) adverse reactions leading to dose modification occurred during the first three months of exposure.

Adverse reactions of VITRAKVI occurring in ≥ 10% of patients and laboratory abnormalities worsening from baseline in ≥ 5% of patients are summarized in Table 2 and Table 3, respectively.

Table 2 Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients Treated with VITRAKVI

Adverse Reaction	**VITRAKVI N = 176**	
	All Grades* (%)	**Grade 3-4** (%)**
General		
Fatigue	37	3
Pyrexia	18	1
Edema peripheral	15	0
Gastrointestinal		
Nausea	29	1
Vomiting	26	1
Constipation	23	1
Diarrhea	22	2
Abdominal pain	13	2
Nervous System		
Dizziness	28	1
Headache	14	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal		
Cough	26	0
Dyspnea	18	2
Nasal congestion	10	0

Adverse Reaction	VITRAKVI N = 176	
	All Grades* (%)	Grade 3-4** (%)
Investigations		
Increased weight	15	4
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Arthralgia	14	1
Myalgia	14	1
Muscular weakness	13	0
Back pain	12	1
Pain in extremity	12	1
Metabolism and Nutrition		
Decreased appetite	13	2
Vascular		
Hypertension	11	2
Injury, Poisoning and Procedural Complications		
Fall	10	1

* National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v 4.03.
** One Grade 4 adverse reaction of pyrexia.

Table 3 Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 5% Patients Treated with VITRAKVI

Laboratory Abnormality	VITRAKVI*	
	All Grades** (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistry		
Increased ALT	45	3
Increased AST	45	3
Hypoalbuminemia	35	2
Increased alkaline phosphatase	30	3
Hematology		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

*Denominator for each laboratory parameter is based on the number of patients with a baseline and post-treatment laboratory value available which ranged from 170 to 174 patients.
** NCI-CTCAE v 4.03.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on VITRAKVI

Strong CYP3A4 Inhibitors

Coadministration of VITRAKVI with a strong CYP3A4 inhibitor may increase larotrectinib plasma concentrations, which may result in a higher incidence of adverse reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of VITRAKVI with strong CYP3A4 inhibitors, including grapefruit or grapefruit juice. If coadministration of strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, modify VITRAKVI dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Strong CYP3A4 Inducers

Coadministration of VITRAKVI with a strong CYP3A4 inducer may decrease larotrectinib plasma concentrations, which may decrease the efficacy of VITRAKVI *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of VITRAKVI with strong CYP3A4 inducers, including St. John's wort. If coadministration of strong CYP3A4 inducers cannot be avoided, modify VITRAKVI dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

7.2 Effects of VITRAKVI on Other Drugs

Sensitive CYP3A4 Substrates

Coadministration of VITRAKVI with sensitive CYP3A4 substrates may increase their plasma concentrations, which may increase the incidence or severity of adverse reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of VITRAKVI with sensitive CYP3A4 substrates. If coadministration of these sensitive CYP3A4 substrates cannot be avoided, monitor patients for increased adverse reactions of these drugs.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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 *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, 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 *(see Data)*. 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 final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating VITRAKVI *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

VITRAKVI can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least 1 week after the final dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VITRAKVI and for 1 week after the final 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 *[See Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

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 *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14)]*.

The efficacy of VITRAKVI was evaluated in 12 pediatric patients and is described in the Clinical Studies section *[see Clinical Studies (14)]*. The safety of VITRAKVI was evaluated in

44 pediatric patients who received VITRAKVI. Of these 44 patients, 27% were 1 month to < 2 years (n = 12), 43% were 2 years to < 12 years (n = 19), and 30% were 12 years to < 18 years (n = 13); 43% had metastatic disease and 57% had locally advanced disease; and 91% had received prior treatment for their cancer, including surgery, radiotherapy, or systemic therapy. The most common cancers were infantile fibrosarcoma (32%), soft tissue sarcoma (25%), primary CNS tumors (20%), and thyroid cancer (9%). The median duration of exposure was 5.4 months (range: 9 days to 1.9 years).

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 and laboratory abnormalities of Grade 3 or 4 severity occurring more frequently (at least a 5% increase in per-patient incidence) in pediatric patients compared to adult patients were increased weight (11% vs. 2%) and neutropenia (20% vs. 2%). One of the 44 pediatric patients discontinued VITRAKVI due to an adverse reaction (Grade 3 increased ALT).

The pharmacokinetics of VITRAKVI in the pediatric population were similar to those seen in adults *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Juvenile Animal Toxicity Data

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).

8.5 Geriatric Use

Of 176 patients in the overall safety population who received VITRAKVI, 22% of patients were ≥ 65 years of age and 5% of patients were ≥ 75 years of age. Clinical studies of VITRAKVI did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). Larotrectinib clearance was reduced in subjects with moderate (Child-Pugh B) to severe

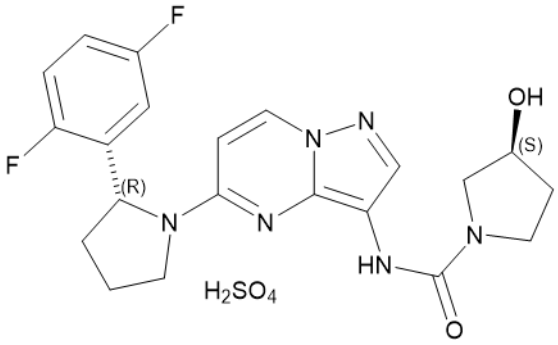
(Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Reduce VITRAKVI dose as recommended *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with renal impairment of any severity *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Larotrectinib is a kinase inhibitor. VITRAKVI (larotrectinib) capsules and oral solution are formulated using larotrectinib sulfate. The molecular formula for larotrectinib sulfate is $C_{21}H_{24}F_2N_6O_6S$ and the molecular weight is 526.51 g/mol for the sulfate salt and 428.44 g/mol for the free base. The chemical name is (3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-difluorophenyl)-1-pyrrolidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxamide sulfate. Larotrectinib sulfate has the following chemical structure:



Larotrectinib sulfate is an off-white to pinkish yellow solid that is not hygroscopic. The aqueous solubility of larotrectinib at 37^{O}C is pH dependent (very soluble at pH 1.0 and freely soluble at pH 6.8, according to USP descriptive terms of solubility).

VITRAKVI (larotrectinib) capsules and oral solution are for oral use. Each capsule contains 25 mg or 100 mg larotrectinib (30.7 mg and 123 mg larotrectinib sulfate, respectively) in a hard gelatin capsule. The capsule is composed of gelatin, titanium dioxide, and edible ink.

The oral solution contains 20 mg/mL larotrectinib (24.6 mg/mL larotrectinib sulfate) and the following inactive ingredients: purified water, hydroxypropyl betadex, sucrose, glycerin, sorbitol, citric acid, sodium phosphate, sodium citrate dihydrate, propylene glycol and flavoring. Preserved with methylparaben and potassium sorbate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Larotrectinib is an inhibitor of the tropomyosin receptor kinases (TRK), TRKA, TRKB, and TRKC. In a broad panel of purified enzyme assays, larotrectinib inhibited TRKA, TRKB, and TRKC with IC_{50} values between 5-11 nM. One other kinase TNK2 was inhibited at approximately 100-fold higher concentration. TRKA, B, and C are encoded by the genes *NTRK1, NTRK2,* and *NTRK3.*Chromosomal rearrangements involving in-frame fusions of these

genes with various partners can result in constitutively-activated chimeric TRK fusion proteins that can act as an oncogenic driver, promoting cell proliferation and survival in tumor cell lines.

In in vitro and in vivo tumor models, larotrectinib demonstrated anti-tumor activity in cells with constitutive activation of TRK proteins resulting from gene fusions, deletion of a protein regulatory domain, or in cells with TRK protein overexpression. Larotrectinib had minimal activity in cell lines with point mutations in the TRKA kinase domain, including the clinically identified acquired resistance mutation, G595R. Point mutations in the TRKC kinase domain with clinically identified acquired resistance to larotrectinib include G623R, G696A, and F617L.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At a dose 9-fold higher than the recommended adult dose, VITRAKVI does not prolong QTc intervals to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of larotrectinib were studied in healthy subjects and adult and pediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumors. In healthy subjects who received a single dose of VITRAKVI capsules, systemic exposure (C_{max} and AUC) of larotrectinib was dose proportional over the dose range of 100 mg to 400 mg (1 to 4 times the recommended adult dose) and slightly greater than proportional at doses of 600 mg to 900 mg (6 to 9 times the recommended adult dose). In adult patients who received VITRAKVI capsules 100 mg twice daily in Study LOXO-TRK-14001, peak plasma levels (C_{max}) of larotrectinib were achieved at approximately 1 hour after dosing and steady-state was reached within 3 days. Mean steady-state larotrectinib [coefficient of variation (CV%)] for C_{max} was 788 (81%) ng/mL and $AUC_{0\text{-}24hr}$ was 4351 (97%) ng*h/mL.

Absorption

The mean absolute bioavailability of VITRAKVI capsules was 34% (range: 32% to 37%). In healthy subjects, the AUC of VITRAKVI oral solution was similar to that of the capsules and the C_{max} was 36% higher with the oral solution.

Effect of Food

The AUC of larotrectinib was similar and the C_{max} was reduced by 35% after oral administration of a single 100 mg capsule of VITRAKVI to healthy subjects taken with a high-fat meal (approximately 900 calories, 58 grams carbohydrate, 56 grams fat and 43 grams protein) compared to the C_{max} and AUC in the fasted state.

Distribution

The mean (CV%) volume of distribution (V_{ss}) of larotrectinib is 48 (38%) L following intravenous administration of larotrectinib in healthy subjects.

Larotrectinib is 70% bound to human plasma proteins in vitro and binding is independent of drug concentrations. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.9.

Elimination

The mean (CV%) clearance (CL/F) of larotrectinib is 98 (44%) L/h and the half-life is 2.9 hours following oral administration of VITRAKVI in healthy subjects.

Metabolism

Larotrectinib is metabolized predominantly by CYP3A4. Following oral administration of a single [^{14}C] radiolabeled 100 mg dose of larotrectinib to healthy subjects, unchanged larotrectinib constituted 19% and an O-linked glucuronide constituted 26% of the major circulating radioactive drug components in plasma.

Excretion

Following oral administration of a single [^{14}C] radiolabeled 100 mg dose of larotrectinib to healthy subjects, 58% (5% unchanged) of the administered radioactivity was recovered in feces and 39% (20% unchanged) was recovered in urine.

Specific Populations

Age (range: 28 days to 82 years), sex, and body weight (range: 3.8 kg to 179 kg) had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of larotrectinib.

Pediatric Patients

In pediatric patients, the larotrectinib geometric mean (%CV) $AUC_{0\text{-}24hr}$ by age subgroup was: 3348 (66%) ng*h/mL in patients 1 month to < 2 years (n = 9), 4135 (36%) ng*h/mL in patients 2 to < 12 years (n = 15), and 3108 (69%) ng*h/mL and in patients 12 to < 18 years (n = 9).

Patients with Renal Impairment

Following oral administration of a single 100 mg dose of VITRAKVI capsules in subjects with end-stage renal disease (e.g., subjects who required dialysis), the $AUC_{0\text{-}INF}$ of larotrectinib increased 1.5-fold and C_{max} increased 1.3-fold as compared to that in subjects with normal renal function (creatinine clearance ≥ 90 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault). The pharmacokinetics of VITRAKVI in patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 60 mL/min) have not been studied.

Patients with Hepatic Impairment

Following oral administration of a single 100 mg dose of VITRAKVI capsules, the $AUC_{0\text{-}INF}$ of larotrectinib increased 1.3-fold in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), 2-fold in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) and 3.2-fold in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) as compared to that in subjects with normal hepatic function. The C_{max} was similar in subjects with mild and moderate hepatic impairment and the C_{max} of larotrectinib increased 1.5-fold in subjects with severe hepatic impairment as compared to that in subjects with normal hepatic function *[see Dosage and Administration (2.6), Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of Strong CYP3A Inhibitors: Coadministration of a single 100 mg dose of VITRAKVI capsules with a strong CYP3A inhibitor (itraconazole) increased the $AUC_{0\text{-}INF}$ of larotrectinib by 4.3-fold and the C_{max} by 2.8-fold as compared to VITRAKVI administered alone *[see Dosage and Administration (2.4), Drug Interactions (7.1)]*. The effects of CYP3A moderate and weak inhibitors on the pharmacokinetics of larotrectinib have not been studied.

Effect of Strong CYP3A Inducers: Coadministration of a single 100 mg dose of VITRAKVI capsules with a strong CYP3A inducer (rifampin) decreased the $AUC_{0\text{-}INF}$ of larotrectinib by 81% and of C_{max} by 71% as compared to VITRAKVI administered alone *[see Dosage and Administration (2.5), Drug Interactions (7.1)]*. The effects of CYP3A weak and moderate inducers on the pharmacokinetics of larotrectinib have not been studied.

Effect of Strong P-glycoprotein (P-gp) Inhibitors: Coadministration of a single 100 mg dose of VITRAKVI capsules with a P-gp inhibitor (rifampin) increased the $AUC_{0\text{-}INF}$ of larotrectinib by 1.7-fold and the C_{max} by 1.8-fold as compared to VITRAKVI administered alone.

Effect of Larotrectinib on CYP3A4 Substrates: Coadministration of VITRAKVI capsules 100 mg twice daily with a sensitive CYP3A4 substrate (midazolam) increased both the $AUC_{0\text{-}INF}$ and C_{max} of midazolam by 1.7-fold as compared to midazolam administered alone. The $AUC_{0\text{-}INF}$ and C_{max} of 1-hydroxymidazolam, the main metabolite of midazolam, were both increased 1.4-fold as compared to when midazolam was administered alone *[see Drug Interactions (7.2)]*.

In Vitro Studies

Effect of Transporter on Larotrectinib: Larotrectinib is a substrate for P-gp and BCRP. Larotrectinib is not a substrate of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, or OATP1B3.

Effect of Larotrectinib on Transporters: Larotrectinib is not an inhibitor of BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K at clinically relevant concentrations.

Effect of Larotrectinib on CYP Substrates: Larotrectinib is not an inhibitor or inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with larotrectinib. Larotrectinib was not mutagenic in the in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assays, with or without metabolic activation, or in the in vitro mammalian mutagenesis assays, with or without metabolic activation. In vivo, larotrectinib was negative in the mouse micronucleus test.

Fertility studies with larotrectinib have not been conducted. In a 3-month repeat-dose toxicity study in the rat, larotrectinib had no effects on spermatogenesis at 75 mg/kg/day (approximately 7 times the human exposure at the 100 mg twice daily dose). Additionally, larotrectinib had no histological effects on the male reproductive tract in rats or monkeys at doses resulting in exposures up to 10 times the human exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$) at the 100 mg twice daily clinical dose.

In a 1-month repeat-dose study in the rat, decreased uterine weight and uterine atrophy were seen at 200 mg/kg/day [approximately 45 times the human exposure (AUC) at the 100 mg twice daily dose]. Fewer corpora lutea and increased incidence of anestrus were also noted at doses ≥ 60 mg/kg/day (approximately 10 times the human exposure at the 100 mg twice daily dose). Decreased fertility occurred in a juvenile animal study *[see Use in Specific Populations (8.4)]*. There were no findings in female reproductive organs in repeat-dose studies in monkeys at exposures up to 22 times the human exposure at the 100 mg twice daily dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In general toxicology studies conducted in rats and monkeys and in reproductive toxicology studies conducted in rats and rabbits, administration of larotrectinib led to increased food consumption and increased body weight at doses resulting in exposures 0.6 times the human exposure at the 100 mg twice daily clinical dose. Obesity has also been one phenotypic outcome of some human syndromes resulting from congenital mutations in *NTRK2* resulting in altered TRK signaling.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VITRAKVI was evaluated in pediatric and adult patients with unresectable or metastatic solid tumors with a *NTRK* gene fusion enrolled in one of three multicenter, open-label, single-arm clinical trials: Study LOXO-TRK-14001 (NCT02122913), SCOUT (NCT02637687), and NAVIGATE (NCT02576431). All patients were required to have progressed following systemic therapy for their disease, if available, or would have required surgery with significant morbidity for locally advanced disease.

Adult patients received VITRAKVI 100 mg orally twice daily and pediatric patients (18 years or younger) received VITRAKVI 100 mg/m^2 up to a maximum dose of 100 mg orally twice daily until unacceptable toxicity or disease progression. Identification of positive *NTRK* gene fusion status was prospectively determined in local laboratories using next generation sequencing (NGS) or fluorescence in situ hybridization (FISH). *NTRK* gene fusions were inferred in three patients with infantile fibrosarcoma who had a documented *ETV6* translocation identified by FISH. The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), as determined by a blinded independent review committee (BIRC) according to RECIST v1.1.

The assessment of efficacy was based on the first 55 patients with solid tumors with an *NTRK* gene fusion enrolled across the three clinical trials. Baseline characteristics were: median age 45 years (range 4 months to 76 years); 22% <18 years of age, and 78% ≥18 years of age; 53% male; 67% White; 7% Hispanic/Latino, 4% Asian, 4% Black; and ECOG performance status 0-1 (93%) or 2 (7%). Eighty-two percent of patients had metastatic disease and 18% had locally advanced, unresectable disease. Ninety-eight percent of patients had received prior treatment for their cancer, including surgery, radiotherapy, or systemic therapy. Of these, 82% (n = 45) received prior systemic therapy with a median of two prior systemic regimens and 35% (n = 19) received three or more prior systemic regimens. The most common cancers were salivary gland tumors (22%), soft tissue sarcoma (20%), infantile fibrosarcoma (13%), and thyroid cancer (9%). A total of 50 patients had *NTRK* gene fusions detected by NGS and 5 patients had *NTRK* gene fusions detected by FISH.

Efficacy results are summarized in Tables 4, 5, and 6.

Table 4 Efficacy Results for Patients with Solid Tumors Harboring *NTRK* Gene Fusions

Efficacy Parameter	**VITRAKVI N = 55**
Overall response rate (95% CI)	75% (61%, 85%)
Complete response rate	22%
Partial response rate[*]	53%
Duration of response[**]	**N = 41**
Range (months)	1.6+, 33.2+
% with duration ≥ 6 months	73%
% with duration ≥ 9 months[***]	63%
% with duration ≥ 12 months[****]	39%

+ Denotes ongoing response.

[*]Includes one pediatric patient with unresectable infantile fibrosarcoma who underwent resection following partial response and who remained disease-free at data cutoff.

[**]Median duration of response not reached at time of data cutoff.

[***]3 patients with an ongoing response were followed < 9 months from onset of response.

[****]10 patients with an ongoing response were followed < 12 months from onset of response.

Table 5 Efficacy Results by Tumor Type

Tumor Type	**Patients (N=55)**	**ORR**		**DOR**
		%	**95% CI**	**Range (months)**
Soft tissue sarcoma	11	91%	(59%, 100%)	3.6, 33.2+
Salivary gland	12	83%	(52%, 98%)	7.7, 27.9+
Infantile fibrosarcoma	7	100%	(59%, 100%)	1.4+, 10.2+
Thyroid	5	100%	(48%, 100%)	3.7, 27.0+
Lung	4	75%	(19%, 99%)	8.2, 20.3+
Melanoma	4	50%	NA	1.9, 17.5+[*]
Colon	4	25%	NA	5.6[*]
Gastrointestinal stromal tumor	3	100%	(29%, 100%)	9.5, 17.3
Cholangiocarcinoma	2	SD, NE	NA	NA
Appendix	1	SD	NA	NA
Breast	1	PD	NA	NA
Pancreas	1	SD	NA	NA

NA = not applicable due to small numbers or lack of response; CR = complete response; PR = partial response; NE = not evaluable; SD = stable disease; PD = progressive disease.
+ Denotes ongoing response.
* Observed values at data cutoff, not a range.

Table 6 Efficacy Results by NTRK Fusion Partner

		ORR		DOR
NTRK* Partner	**Patients (N=55)**	**%**	**95% CI**	**Range (months)**
ETV6-NTRK3	25	84%	(64%, 96%)	3.7, 27.9+
TPM3-NTRK1	9	56%	(21%, 86%)	3.7, 10.3+
LMNA-NTRK1	5	40%	NA	5.6, 33.2+
Inferred ETV6-NTRK3	3	100%	(29%, 100%)	1.4+, 2.7**
IRF2BP2-NTRK1	2	CR, PR	NA	3.7, 20.3+
SQSTM1-NTRK1	2	PR, PR	NA	9.9, 12.9+
PDE4DIP-NTRK1	1	PR	NA	3.6+ ***
PPL-NTRK1	1	CR	NA	12.0+ ***
STRN-NTRK2	1	PR	NA	5.6 ***
TPM4-NTRK3	1	CR	NA	23.6 ***
TPR-NTRK1	1	PR	NA	8.2 ***
TRIM63-NTRK1	1	PR	NA	1.9+ ***
CTRC-NTRK1	1	SD	NA	NA
GON4L-NTRK1	1	NE	NA	NA
PLEKHA6-NTRK1	1	SD	NA	NA

CR = complete response; PR = partial response; NE = not evaluable; SD = stable disease; NA = not applicable.
+ Denotes ongoing response.
* Fusion partners identified in the primary analysis set (N=55) may not represent all potential fusion partners.
** Duration of response censored at the time of surgery for one pediatric patient with unresectable infantile fibrosarcoma who underwent resection following partial response and who remained disease-free at data cutoff.
***Observed values at data cutoff, not a range.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Capsules

25 mg: Hard gelatin opaque white capsule size #2 with blue printing of “LOXO” and “LARO 25 mg” on the body of the capsule.

- 60 count bottle NDC# 71777-390-01

100 mg: Hard gelatin opaque white capsule size #0 with blue printing of “LOXO” and “LARO 100 mg” on the body of the capsule.

- 60 count bottle NDC# 71777-391-01

Store capsules at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); temperature excursions between 15°C and 30°C (59°F to 86°F) are permitted [see USP Controlled Room Temperature].

Oral Solution

20 mg/mL: Clear yellow to orange solution.

- 100 mL bottle NDC# 71777-392-01

Refrigerate oral solution at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Neurotoxicity

Advise patients to notify their healthcare provider if they experience new or worsening neurotoxicity. Advise patients not to drive or operate hazardous machinery if they are experiencing neurologic adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients that they will need to undergo laboratory tests to monitor liver function *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise males and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus *[see Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy and to use effective contraception during the treatment with VITRAKVI and for at least 1 week after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least 1 week after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with VITRAKVI and for 1 week following the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise females of reproductive potential that VITRAKVI may impair fertility *[See Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Drug Interactions

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Inform patients to avoid St. John's wort, grapefruit or grapefruit juice while taking VITRAKVI *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

Manufactured for:

Loxo Oncology, Inc.
Stamford, CT 06901

PATIENT INFORMATION

VITRAKVI (vi trak vee)
(larotrectinib)
capsules and oral solution

What is VITRAKVI?

VITRAKVI is a prescription medicine that is used to treat adults and children with solid tumors (cancer) that:

- are caused by certain abnormal NTRK genes **and**
- have spread or if surgery to remove their cancer is likely to cause severe complications, **and**
- there is no acceptable treatment option **or** the cancer grew or spread on other treatment.

Your healthcare provider will perform a test to make sure that VITRAKVI is right for you.

It is not known if VITRAKVI is safe and effective in children younger than 1 month of age.

Before taking VITRAKVI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have nervous system (neurological) problems
- are pregnant or plan to become pregnant. VITRAKVI can harm your unborn baby. You should not become pregnant during treatment with VITRAKVI.
  - If you are able to become pregnant, your healthcare provider may do a pregnancy test before you start treatment with VITRAKVI.
  - **Females who are able to become pregnant** should use effective birth control (contraception) during treatment and for at least **1 week** after the final dose of VITRAKVI. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - **Males with female partners who are able to become pregnant** should use effective birth control during treatment with VITRAKVI and for at least **1 week** after the final dose of VITRAKVI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VITRAKVI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose of VITRAKVI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Certain other medicines may affect how VITRAKVI works. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take VITRAKVI?

- Take VITRAKVI exactly as your healthcare provider tells you.
- Your healthcare provider may stop treatment or change your dose of VITRAKVI if you have side effects. Do not change your dose or stop taking VITRAKVI unless your healthcare provider tells you.
- VITRAKVI comes in capsules and as an oral solution.
- If your healthcare provider prescribes VITRAKVI oral solution:
  - Your healthcare provider will provide you with the VITRAKVI oral solution and oral syringes or send you to a pharmacy that can provide you with VITRAKVI oral solution and oral syringes.
  - Your healthcare provider should show you how to correctly measure and give a dose of VITRAKVI oral solution.
  - See the detailed Instructions for Use that comes with VITRAKVI oral solution for information about the correct way to measure and give a dose of VITRAKVI oral solution. If you have any questions, talk to your healthcare provider or pharmacist.
- VITRAKVI is usually taken by mouth 2 times a day.
- Swallow VITRAKVI capsules whole. Do not chew or crush the capsules.
- Take VITRAKVI with or without food.
- If you vomit after taking a dose of VITRAKVI, wait and take the next dose at your scheduled time
- If you miss a dose of VITRAKVI, take it as soon as you remember unless your next scheduled dose is due within 6 hours. Take the next dose at your regular time.

If you take too much VITRAKVI, call your healthcare provider.

What should I avoid while taking VITRAKVI?

- VITRAKVI can make you feel dizzy. Do not drive or operate machinery until you know how VITRAKVI affects you.
- Avoid taking St. John's wort, eating grapefruit, or drinking grapefruit juice during treatment with VITRAKVI.

What are the possible side effects of VITRAKVI?

VITRAKVI may cause serious side effects, including:

- **Nervous system problems**. Tell your healthcare provider if you develop any symptoms such as confusion, difficulty speaking, dizziness, coordination problems, tingling, numbness, or burning sensation in your hands and feet. Your healthcare provider may temporarily stop treatment, decrease your dose, or permanently stop VITRAKVI if you develop symptoms of a nervous system problem with VITRAKVI.
- **Liver problems**. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function during treatment with VITRAKVI. Tell your healthcare provider right away if you develop symptoms of liver problems including: loss of appetite, nausea or vomiting, or pain on the upper right side of your stomach area. Your healthcare provider may

temporarily stop treatment, decrease your dose, or permanently stop VITRAKVI if you develop liver problems with VITRAKVI.

The most common side effects of VITRAKVI include:

- tiredness
- nausea
- dizziness
- vomiting
- cough
- constipation
- diarrhea

VITRAKVI may affect fertility in females and may affect your ability to become pregnant. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all the possible side effects with VITRAKVI. Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VITRAKVI?

- Store VITRAKVI capsules at room temperature between 68˚F to 77˚F (20˚C to 25˚C).
- Store VITRAKVI oral solution in the refrigerator between 36° F to 46° F (2° C to 8° C). Do not freeze.
- Throw away (dispose of) any unused VITRAKVI oral solution remaining after 90 days of first opening the bottle.

Keep VITRAKVI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of VITRAKVI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use VITRAKVI for a condition for which it was not prescribed. Do not give VITRAKVI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information about VITRAKVI that is written for health professionals.

What are the ingredients in VITRAKVI?

Active ingredient: larotrectinib

Inactive ingredients:

Capsule: gelatin, titanium dioxide and edible ink

Oral Solution: purified water, hydroxypropyl betadex, sucrose, glycerin, sorbitol, citric acid, sodium phosphate, sodium citrate dihydrate, propylene glycol and flavoring. Preserved with methylparaben and potassium sorbate.

Manufactured for: Loxo Oncology, Inc., Stamford, CT 06901
For more information, go to www.VITRAKVI.com or call 1-888-842-2937
This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 11/2018

1. 効能又は効果

成人及び小児の固形癌で以下の条件を満たすもの。

- 神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子を有し、耐性獲得が認められていない。
- 転移性又は外科的切除により重度の障害を呈する可能性が高い。
- 他に有効な治療選択肢がない又は治療後に増悪した。

上記適応症は、奏効率及び奏効期間に基づいて迅速承認によって承認された［参照：臨床試験（14）］。当適応症の承認は、検証的試験で臨床的有用性の確認を行う条件付きである。

2. 用法及び用量

2.1 投与患者の選択

本剤の投与は、腫瘍検体に*NTRK*融合遺伝子が確認された場合に行うこと［参照：臨床試験（14）］。*NTRK*融合遺伝子を検出するためのFDAに承認された検査法は現在、存在しない。

2.2 推奨用量

成人及び体表面積1.0m^2以上の小児への推奨用量は、100 mgを1日2回、食前食後を問わず、疾患進行又は忍容できない毒性があらわれるまで経口投与する。

体表面積1.0m^2未満の小児への推奨用量は、100 mg/m^2を1日2回、食前食後を問わず、疾患進行又は忍容できない毒性があらわれるまで経口投与する。

2.3 副作用に対する用量調節

グレード3又はグレード4の副作用の発現時：

- 副作用の症状が消失、又はベースラインもしくはグレード1に回復するまで本剤を休薬する。4週間以内に症状が消失した場合は、1段階減量して投与を再開する。
- 4週間以内に消失しない場合は本剤の投与を中止する。

本剤の副作用に対する推奨用量調節を表1に示す。

表1 副作用に対する用量調節の目安

用量調節	成人及び体表面積1.0m^2以上の小児	体表面積1.0m^2未満の小児
1段階減量	75 mg （経口、1日2回）	75 mg/m^2 （経口、1日2回）
2段階減量	50 mg （経口、1日2回）	50 mg/m^2 （経口、1日2回）
3段階減量	100 mg （経口、1日1回）	25 mg/m^2 （経口、1日2回）

3段階減量までの用量調節を行っても、本剤が忍容不能である患者は、本剤の投与を中止すること。

2.4　強いCYP3A4阻害薬と併用する場合の用量調節

強いCYP3A4阻害薬と本剤の併用は避けること。強いCPY3A4阻害薬との併用が避けられない場合、本剤の用量を半量にすること。同阻害薬の投与終了から半減期の3～5倍の期間が経過後、本剤の減量前の用量で再開すること［参照：相互作用（7.1）、臨床薬理（12.3）］。

2.5　強いCYP3A4誘導薬と併用する場合の用量調節

強いCYP3A4誘導薬と本剤の併用は避けること。強いCYP3A4誘導薬との併用が避けられない場合、本剤の用量を倍量にすること。同誘導薬の投与終了から半減期の3～5倍の期間が経過後、本剤の増量前の用量で再開すること［参照：相互作用（7.1）、臨床薬理（12.3）］。

2.6　肝機能障害を有する患者

中等度（Child-Pugh分類B）から重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する患者に対しては、本剤の開始用量を半量にすること［参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.6）、臨床薬理（12.3）］。

2.7　用法

本剤のカプセル剤又は経口液剤は、変更可能でどちらの剤形を用いてもよい。

飲み忘れた場合、次の服用予定時間の6時間前以降は飲み忘れ分は服用しないこと。

本剤服用後に嘔吐した場合、次の服用は通常の服用時間に行うこと。

カプセル剤

水で飲みこむこと。噛んだり砕いたりしないこと。

経口液剤

- 本剤のガラス瓶を冷蔵庫で保管すること。開栓後90日が経過した場合、残った液剤は廃棄すること。
- 経口液剤の投与前に、使用説明書を読むこと。

3.　剤形・含量

カプセル剤

- 25 mg製剤：乳白色の硬ゼラチンカプセル剤（号数2号）。表面に青字で「LOXO」及び「LARO 25mg」と印字。ラロトレクチニブ 25 mg（ラロトレクチニブ硫酸塩として30.7 mg）を含有する。
- 100 mg製剤：乳白色の硬ゼラチンカプセル剤（号数 0 号）。表面に青字で「LOXO」及び「LARO 100mg」 と印字。ラロトレクチニブ100 mg（ラロトレクチニブ硫酸塩として123 mg）を含有する。

経口液剤

20mg/mL: 無色～黄色又は帯褐色の液体。ラロトレクチニブ硫酸塩として 24.6 mg/mL を含有する。

4. 禁忌

該当なし

5. 警告・使用上の注意

5.1 神経毒性

本剤投与患者 176 例のうち、神経学的副作用は全グレード合計で 53%の患者にみられた。そのうち、グレード 3 が 6%、グレード 4 は 0.6%であった［参照：副作用（6.1）］。神経学的副作用の大部分（65%）は治療開始後 3 ヵ月以内（範囲：1 日～2.2 年）に発現していた。グレード 3 とされたのは、譫妄（2%）、構語障害（1%）、浮動性めまい（1%）、歩行障害（1%）及び錯感覚（1%）などであった。グレード 4 とされたのは脳症（0.6%）の 1 例であった。用量調節に至った副作用は、浮動性めまい（3%）、歩行障害（1%）、譫妄（1%）、記憶障害（1%）及び振戦（1%）などであった。

上記の本剤のリスクについて、患者及び看護する者に知らせること。神経学的副作用が認められた場合には自動車の運転や危険を伴う機械の操作を避けるよう、患者を指導すること。重症度に応じて、本剤を休薬あるいは投与中止すること。休薬した場合、本剤の用量を調節して再開すること［参照：用法・用量（2.3）］。

5.2 肝毒性

本剤投与患者 176 例のうち、トランスアミナーゼ増加は全グレード合計で 45%の患者にみられ、そのうち 6%はグレード 3 の AST 又は ALT 増加であった［参照：副作用（6.1）］。1 例（0.6%）にグレード 4 の ALT 増加がみられた。AST 増加発現までの中央値は 2 ヵ月（範囲：1 ヵ月～2.6 年）であった。ALT 増加発現までの中央値は 2 ヵ月（範囲：1 ヵ月～1.1 年）であった。AST 及び ALT 増加により用量調節に至ったのはそれぞれ 4%及び 6%の患者であり、本剤の投与中止に至ったのは 2%の患者であった。

投与開始から 1 ヵ月間は ALT 及び AST の測定を含む肝機能検査を 2 週間毎に、その後は 1 ヵ月毎及び臨床上必要時に行うこと。重症度に応じて、本剤を休薬あるいは中止すること。休薬した場合、本剤の用量を調節して再開すること［参照：用法・用量（2.3）］。

5.3 胚・胎児毒性

TRK シグナル伝達の変化をもたらす先天性変異を有するヒトに関する報告、動物実験及び本剤の作用機序から、妊娠中の女性に投与した場合の胎児への障害の可能性が考えられる。ラット及びウサギの母体曝露では、臨床用量（100mg 1 日 2 回）のそれぞれ約 11 倍及び約 0.7 倍の曝露量で催奇形性が認められた。女性に胎児への潜在的リスクを説明すること。生殖能を有する女性には本剤投与中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊を行うよう指導すること［参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.1、8.3）］。

6. 副作用

以下の重篤な副作用については別の項目で説明している。

- 神経毒性［参照：警告・使用上の注意（5.1）］
- 肝毒性［参照：警告・使用上の注意（5.2）］

6.1　臨床試験における副作用

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、臨床現場における発現率とは異なる可能性がある。

「警告・使用上の注意」に示したデータ及び以下のデータは 176 例の本剤投与結果であり、70 例（40%）は 6 ヵ月超、35 例（20%）は 1 年超投与した。本剤の臨床試験は、成人用量設定のための 1 試験［LOXO-TRK-14001（n=70）］、小児用量設定のための 1 試験［SCOUT（n=43）］及び単群試験 1 試験［NAVIGATE（n=63）］である。すべての被験者が切除不能又は転移性固形癌を有し、有効な他の治療選択肢がないか、治療後に増悪した患者である。

これらの被験者の年齢の中央値は 51 歳（範囲：生後 28 日～82 歳）、25%が 18 歳以下であった。男性は 52%、72%は白人、11%はヒスパニック・ラテン系、8%は黒人、3%はアジア人であった。癌腫は多い順に軟部組織肉腫（16%）、唾液腺癌（11%）、肺癌（10%）、甲状腺癌（9%）、結腸癌（8%）、乳児線維肉腫（8%）、中枢神経系原発腫瘍（7%）及び黒色腫（5%）であった。治療を受けた患者の 60%が *NTRK* 融合遺伝子陽性であった。成人患者の大部分（80%）が 100 mgを 1 日 2 回経口投与され、小児患者（18 歳以下）の 68%が 100 mg/m^2（最大 100 mgまで）を 1 日 2 回経口投与された。用量範囲は成人で 50 mgから 200 mgを 1 日 2 回、小児で 9.6mg/m^{2}から 120mg/m^{2}を 1 日 2 回であった［参照：小児等（8.4）］。

主な副作用（≧20%）は、発現割合の高い順に疲労、悪心、浮動性めまい、嘔吐、貧血、AST 増加、咳嗽、ALT 増加、便秘及び下痢であった。

主な重篤な副作用（≧2%）は発熱、下痢、敗血症、腹痛、脱水、蜂巣炎及び嘔吐であった。グレード 3 又はグレード 4 の副作用の発現率は 51%であった。37%の患者が休薬又は減量し、13%が投与を中止した。

投与中止に至った主な副作用（各 1～2%）は、脳浮腫、腸管穿孔、心嚢液貯留、胸水、小腸閉塞、脱水、疲労、ALT 増加、AST 増加、腸管皮膚瘻、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、筋力低下、腹痛、無力症、食欲減退、呼吸困難、低ナトリウム血症、黄疸、失神、嘔吐、急性骨髄性白血病、及び悪心であった。

本剤の用量調節（休薬又は減量）に至った主な副作用（≧3%）は、ALT 増加（6%）、AST 増加（6%）、及び浮動性めまい（3%）であった。大部分（82%）が投与開始から 3 ヵ月以内に発現した。

表 2 に本剤投与患者の 10%以上に発現した副作用を、表 3 に患者の 5%以上にベースラインから悪化がみられた臨床検査値異常を示す。

表 2　副作用（10%以上）

副作用	VITRAKVI N = 176	
	全グレード* (%)	グレード3－4** (%)
一般・全身		
疲労	37	3
発熱	18	1
末梢性浮腫	15	0
胃腸障害		
悪心	29	1
嘔吐	26	1
便秘	23	1
下痢	22	2
腹痛	13	2
神経系障害		
浮動性めまい	28	1
頭痛	14	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害		
咳嗽	26	0
呼吸困難	18	2
鼻閉	10	0
臨床検査		
体重増加	15	4
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	14	1
筋痛	14	1
筋力低下	13	0
背部痛	12	1
四肢痛	12	1
代謝および栄養障害		
食欲減退	13	2
血管障害		
高血圧	11	2
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	10	1

* National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) v 4.03.
** 発熱の1例はグレード4

表 3　臨床検査値異常（5%以上）

臨床検査値異常	VITRAKVI* N = 176	
	全グレード** (%)	グレード 3-4 (%)
化学的		
ALT増加	45	3
AST増加	45	3
低アルブミン血症	35	2
アルカリホスファターゼ増加	30	3
血液学的		
貧血	42	10
好中球減少	23	7

* 計算に用いられた分母は、ベースライン時の値があり投与後の値が一つ以上ある患者例数（範囲：170～174）である。
** NCI-CTCAE v 4.03.

7.　薬物相互作用

7.1　他の薬剤の影響

強い CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4 阻害薬と本剤の併用により、本剤の血漿中濃度が増加し、本剤の副作用が増加する可能性がある［参照：臨床薬理（12.3）］。グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースを含む強い CYP3A4 阻害薬と本剤の併用を避けること。やむを得ず本剤と併用する場合は、推奨用量に従って本剤の用量を調節すること［参照：用量及び用法（2.4）］。

強い CYP3A4 誘導薬

強い CYP3A4 誘導薬と本剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある［参照：臨床薬理（12.3）］。セイヨウオトギリソウを含む強い CYP3A4 誘導薬と本剤との併用を避けること。やむを得ず本剤と併用する場合は、推奨用量に従って本剤の用量を調節すること［参照：用法及び用量（2.5）］。

7.2　他の薬剤に対する影響

感受性の高い CYP3A4 基質となる薬剤

感受性の高い CYP3A4 基質となる薬剤と本剤の併用により、CYP3A4 基質となる薬剤の血漿中濃度が増加し、これらの薬剤の副作用が増加及び増悪する可能性がある［参照：臨床薬理（12.3）］。感受性の高い CYP3A4 の基質と本剤の併用を避けること。やむを得ず併用する場合は、これらの薬剤の副作用の増加に注意し、患者の状態を慎重に観察すること。

8.　特定の背景を有する患者に関する注意

8.1　妊娠

リスクの概要

TRK シグナル伝達の変化をもたらす先天性変異を有するヒトに関する報告、動物実験及び本剤の作用機序［参照：薬物動態（12.1）］から、本剤を妊娠中の女性に投与した場合、胎児への障害を引き起こす可能性がある。本剤を妊娠中の女性に投与したデータは得られ

ていない。器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギへの本剤投与は、母体への曝露が、それぞれ臨床用量（100mg 1 日 2 回投与）の約 11 倍及び約 0.7 倍の曝露量で奇形の報告がある（データを参照）。妊娠中の女性には胎児への潜在的リスクについて情報提供すること。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性障害及び流産のバックグラウンドリスクの推定値は、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

ヒトにおけるデータ

TRK 伝達経路タンパク質の先天性突然変異を有するヒトに関する公表論文によると、TRK の媒介するシグナル伝達の低下は肥満、発達遅滞、認知障害、無痛症および無汗症と関連している。

動物におけるデータ

本剤は動物の胎盤を通過する。妊娠ラットの器官形成期に本剤を投与する胚・胎児発生試験では、母体毒性用量（ヒトの 100 mg 1 日 2 回の臨床用量の曝露量（AUC）の最大 40 倍）において胎仔致死はみられなかった。しかし、本剤は、40 mg/kg［ヒトへの臨床用量 100 mg 1 日 2 回投与時の曝露量（AUC）の 11 倍］を 1 日 2 回、母ラットへ投与したとき、胎仔の全身浮腫と関連していた。妊娠ウサギでは、15 mg/kg を 1 日 2 回投与（ヒトの臨床用量 100 mg 1 日 2 回の曝露量の 0.7 倍）により、臍帯ヘルニアと関連していた。

8.2 授乳

リスクの概要

母乳中の本剤またはその代謝物の存在、母乳で育てられた子供への影響、または母乳産生への影響に関するデータは得られていない。重篤な副作用の可能性があるため、投与中及び最終投与後 1 週間は授乳を中止するよう指導すること。

8.3 生殖能を有する者

妊娠検査

生殖能を有する女性には、本剤の投与開始前に、妊娠テストを行い妊娠の有無を確認すること［特定の背景を有する患者に関する注意（8.1）］。

避妊

本剤を妊娠中の女性に投与した場合、胎児への障害を引き起こす恐れがある［特定の背景を有する患者に関する注意（8.1）］。

女性

生殖能を有する女性患者に対し、本剤投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。

男性

生殖能を有する女性パートナーを持つ男性患者には、本剤投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。

不妊

女性

1 ヵ月反復投与試験における雌ラットの生殖器の病理組織検査の所見によると、本剤により妊孕性の低下を引き起こす恐れがある［非臨床毒性試験（13.1）］。

8.4 小児への投与

小児での安全性及び有効性は成人及び生後 28 日以降の小児を対象とする多施設共同、非盲検、単群臨床試験 3 試験によって確立されている［副作用（6.1）及び臨床試験（14）］。

本剤の有効性は 12 例の小児患者における試験にて検討し、臨床試験の項に報告されている［参照：臨床試験（14）］。本剤の安全性は 44 例の小児患者への投与により検討を行った。患者の内訳は、生後 1 ヵ月から 2 歳未満が 27%（n=12）、2 歳から 12 歳未満が 43%（n=19）、及び 12 歳から 18 歳未満（n=13）が 30%であった。また、43%が転移性で 57%が局所進行性、全体の 91%の患者が前治療として手術、放射線療法、または全身療法を受けていた。癌の種類は多いものから乳児繊維肉腫（32%）、軟部組織肉腫（25%）、中枢神経系原発腫瘍（20%）、及び甲状腺癌（9%）であった。治療期間の中央値は 5.4 ヵ月（範囲：9 日～1.9 年）であった。

小児及び成人の被験者数は少なく、本剤の臨床試験のデザインが単群試験であったこと、更には小児患者と成人患者の間の感染症への罹りやすさの差などの交絡因子があり、副作用の発現率の違いが患者の年齢またはその他の要因と関連するかどうかを判断することはできない。グレード 3 及び 4 の副作用及び臨床検査値異常で、成人よりも小児で発生率が高かったのは（一人当たり発生率が 5%以上の差がある）、体重増加（11% vs 2%）、および好中球減少症（20% vs 2%）であった。44 例の小児患者のうち 1 名が副作用（グレード 3 の ALT 増加）のために k 本剤の投与を中止した。

本剤の小児における薬物動態は成人と同様であった［臨床薬理（12.3）］。

若幼動物による毒性試験結果

ラットの若年毒性試験で、生後（PND）7 日から 27 日に 0.2、2 及び 7.5mg/kg の 1 日 2 回投与、および PND 28 日から 70 日の間で 0.6、6 および 22.5mg/kg の 1 日 2 回投与を行った。これらの投与期間はヒトの新生児から成人までの期間に相当する。用量 2/6mg/kg 1 日 2 回［ヒトの 100 mg 1 日 2 回投与による曝露量（AUC）の約 0.7 倍］及び 7.5/22.5 mg/kg を 1 日 2 回［ヒトの 100 mg 1 日 2 回投与による曝露量の約 4 倍］の投与により PND 9 日から 99 日での死亡に至った。ほとんどの場合で死因は確定されなかった。

主な事象では、一過性の中枢神経系の徴候であるヘッドフリック、振戦及び円運動が両性にみられた。臨床用量の 100 mg 1 日 2 回の曝露量の 4 倍（AUC）で、雌の水迷路検査での失敗が増加した。中～高用量のグループで成長の低下及び性的発達の遅延がみられた。投与を受けた動物の交尾は正常であったが、7.5/22.5/mg/kg の高用量で妊娠率の低下が認められた（臨床用量の 100 mg 1 日 2 回のヒトへの曝露量の約 4 倍）。

8.5 高齢者への投与

本剤を投与された安全性解析集団の 176 例のうち、22%が 65 歳以上、5%が 75 歳以上であった。本剤の臨床試験では、65 歳以上の被験者数は、これらの高齢者が若年者と比較して異なる反応を示すかを判断するに足りる数ではなかった。

8.6　肝機能障害

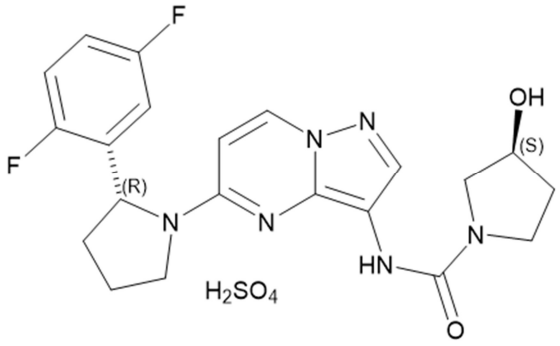
軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）では本剤の用量調節は不要である。中等度（Child-Pugh 分類 B）から重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者では本剤のクリアランスが低下する［参照：臨床薬理（12.3）］。推奨用量に従って本剤の用量を減量すること［参照：用法及び用量（2.6）］。

8.7　腎機能障害

腎機能障害患者は重症度に関わらず用量調節は不要である［参照：臨床薬理（12.3）］。

11.　性状

ラロトレクチニブはキナーセ阻害薬である。本剤はラロトレクチニブ硫酸塩のカプセル剤及び経口液剤である。分子式は $C_{21}H_{24}F_2N_6O_6S$、分子量は 526.51（遊離塩基として 428.44g/mol ）である。化学名は (3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-difluorophenyl)-1-pyrrolidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxamide sulfate（日本名：(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル}-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシアミド一硫酸塩）である。化学構造式を以下に示す。



ラロトレクチニブ硫酸塩はオフホワイトから薄紅がかった黄色の個体であり吸湿性を認めない。37℃での溶解性は pH 依存性である（USP の溶解性に関する定義では、pH 1.0 で極めて溶けやすく、pH 6.8 で溶けやすい。）

本剤はカプセル剤又は液剤として経口で投与する。カプセル剤は、硬ゼラチンカプセルにラロトレクチニブ 25 mg又は 100 mg（ラロトレクチニブ硫酸塩として 30.7 mg又は 123 mg）を含有する。カプセルの原料は、ゼラチン、二酸化チタン及び食用インクである。

経口液剤のラロトレクチニブ含量は 20mg/mL（ラロトレクチニブ硫酸塩として 24.6mｇ/mL）であり、添加剤は精製水、ヒドロキシプロピルベタデックス、スクロース、グリセリン、ソルビトール、クエン酸、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、プロピレングリコールおよび香料、保存料としてメチルパラベン及びソルビン酸カリウムである。

12.　臨床薬理

12.1　作用機序

ラロトレクチニブはトロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）TRKA、TRKB 及び TRKC 阻害薬である。精製酵母アッセイの広範囲パネルにおいて、ラロトレクチニブの TRKA、TRKB、及び TRKC の阻害能は IC_{50} 値 5～11nM の範囲であった。別のキナーゼである TNK2 は約 100 倍の濃度において阻害された。TRKA、TRKB 及び TRKC は遺伝子 *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* に

よってコードされる。これらの遺伝子が多様な相手とインフレーム融合する等の染色体再構成は常時活性型キメラ TRK 融合タンパク質として発癌ドライバー遺伝子となり、腫瘍細胞の増殖及び生存を促進する。

In vitro 及び *in vivo* で、ラロトレクチニブは、遺伝子融合又はタンパク質調節ドメインの消失の結果 TRK タンパク質が常時活性化した細胞、若しくは TRK タンパク質過剰発現した細胞に対する抗腫瘍活性を示した。G595R のような臨床的に同定された耐性変異を含む TRKA キナーゼドメインの点突然変異を有する細胞株では、本剤はほとんど活性を示さなかった。TRKA キナーゼドメインの点突然変異でラロトレクチニブに対する獲得耐性として臨床的に同定されているものは G623R、G696A 及び F617L などである。

12.2　薬力学

心臓電気生理学

成人推奨用量の 9 倍の用量で、本剤による臨床的に有意な QTc 間隔の延長は認められなかった。

12.3　薬物動態

本剤の薬物動態を健康被験者、局所進行又は転移性固形癌を有する成人及び小児で測定した。健康被験者へのカプセル剤単回投与において、全身曝露（C_{max} 及び AUC）は 100 mgから 400 mg（成人推奨用量の 1～4 倍）までの用量範囲で用量比例性が認められ、600mg から 900mg（成人推奨用量の 6 から 9 倍）では用量比例量をわずかに上回っていた。LOXO-TRK-14001 試験でカプセル剤 100 mg 1 日 2 回投与を受けた成人患者では、最高血漿中濃度（C_{max}）に投与約 1 時間に到達し、3 日以内に定常状態に達した。定常状態における C_{max} の平均値[変動係数、CV%]は 788ng/mL（81%）であり、AUC_{0-24} は 4351ng・h/mL（97%）であった。

吸収

カプセル製剤の絶対的バイオアベイラビリティは平均 34%（範囲：32%～37%）であった。健康被験者では、経口液剤の AUC はカプセル製剤と同程度であり、C_{max} は経口液剤が 36%高かった。

食事の影響

高脂肪食を摂取した健康な被験者（約 900 カロリー、炭水化物 58g、脂肪 56g、及びタンパク質 43g）における 100mg カプセル剤の単回経口投与を、絶食時の C_{max} および AUC と比較したところ、AUC は類似しており、C_{max} は 35%減少した。

分布

健康被験者における静脈内投与後の分布容積（V_{ss}）の平均値（CV%）は 48L（38%）であった。

本剤の濃度に関わらず、*in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率は 70%であり、血液／血漿中濃度比は 0.9 であった。

消失

健康被験者に経口投与した場合、本剤の消失（CL/F）の平均値は 98L/h（44%）で半減期は 2.9 時間であった。

代謝

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される。放射標識したラロトレクチニブ100 mgを健康被験者に経口投与したとき、主な血漿中の放射性薬物代謝成分は未変化体が 19%、O-結合グルクロニドが26%であった。

排泄

放射標識したラロトレクチニブ 100 mgを健康被験者に経口投与したとき、58%（未変化体として5%）が糞中に排泄され、39%（未変化体として20%）が尿中に排泄された。

特定の背景を有する患者

年齢（範囲：生後 28 日～82 歳）、性別、及び体重（範囲：3.8kg～179kg）による、ラロトレクチニブの薬物動態に対する臨床的に有意な影響はみられなかった。

小児

小児患者では、ラロトレクチニブの年齢別グループによる $AUC_{0\text{-}24hr}$ の幾何平均（CV%）は、生後 1 ヵ月以上 2 歳未満（n=9）で 3348ng・h/mL（66%）、2 歳から 12 歳未満（n=15）で 4135ng・h/mL（36%）、12 歳以上 18 歳未満（n=9）で 3108ng・h/mL（69%）であった。

腎機能障害患者

末期腎臓病患者（透析を必要とする者）に本剤 100 mgの経口カプセル剤を単回投与したとき、本剤の $AUC_{0\text{-}INF}$ 及び C_{max} は腎機能が正常な（Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランスが≧90mL/min）被験者と比較して、それぞれ 1.5 倍及び 1.3 倍であった。中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス≦60mL/min）における本剤の薬物動態は検討されていない。

肝機能障害患者

軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）に本剤 100 mgの経口カプセル剤を単回投与したとき、本剤の $AUC_{0\text{-}INF}$ は、肝機能が正常な被験者と比較して 1.3 倍、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）は 2 倍であり、重度の腎機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）は 3.2 倍であった。C_{max} は軽度及び中等度の肝機能障害患者で肝機能正常者と同程度であったが、重度の肝機能障害患者では1.5倍であった［参照：用法・用量（2.6）、特定の背景を有する患者に関する注意（8.6）］

薬物相互作用

臨床試験

強い CYP3A 阻害薬の影響：本剤 100 mgカプセル剤及び強い CYP3A 阻害薬（イトラコナゾール）との単回併用投与により、単剤投与時と比較して、ラロトレクチニブの $AUC_{0\text{-}INF}$ は4.3倍、C_{max} は2.8倍に増加した［参照：用法・用量（2.4）、薬物相互作用（7.1）］。中程度又は弱いCYP3A阻害薬のラロトレクチニブの薬物動態への影響は検討していない。

強いCYP3A4誘導薬の影響：本剤100 mgカプセル剤及び強いCYP3A誘導薬（リファンピン）との単回併用投与により、単剤投与時と比較して、ラロトレクチニブの $AUC_{0\text{-}INF}$ は81%低下し、C_{max} は 71%低下した［参照：用法・用量（2.5）、薬物相互作用（7.1）］。中程度又は弱いCYP3A誘導薬のラロトレクチニブの薬物動態への影響は検討していない。

強いP-糖タンパク（P-gp）阻害薬の影響：本剤 100 mgカプセル剤及び P-gp 阻害薬（リファンピン）との単回併用投与により、単剤投与時と比較して、ラロトレクチニブの AUC_{0-INF} は 1.7 倍、C_{max} は 1.8 倍に増加した。

本剤による CYP3A4 の基質となる薬剤に対する影響：本剤 100 mgカプセル剤 1 日 2 回投与及び感受性の高い CYP3A4 の基質（ミダゾラム）の併用により、ミダゾラムの AUC_{0-INF} 及び C_{max} はミダゾラム単独投与と比較して、それぞれ 1.7 倍であった。ミダゾラムの主たる代謝物である 1-hydroxymidazolam の AUC_{0-INF} 及び C_{max} は、ミダゾラム単独投与と比較してそれぞれ 1.4 倍であった［参照：薬物相互作用（7.2）］。

In vitro 試験

トランスポーターの影響：ラロトレクチニブは P-gp 及び BCRP の基質である。ラロトレクチニブは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質ではない。

トランスポーターへの影響：ラロトレクチニブは臨床的に有意な濃度において BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、MATE1 及び MATE2-K の阻害薬ではない。

CYP の基質に対する影響：ラロトレクチニブは臨床的に有意な濃度において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9,CYP2C19、及び CYP2D6 の阻害薬又は誘導薬ではない。

13. 非臨床毒性試験

13.1 がん原生、変異原性、生殖能の低下

本剤のがん原生を評価するための試験は実施していない。代謝活性化の有無に関わらず、*in vitro* での細菌による復帰突然変異（AMES）においても、また、*in vitro* での哺乳類細胞による突然変異誘発アッセイにおいても、代謝活性化の有無に関わらず変異原性は認められなかった。マウスによる *in vivo* 小核試験において否定的であった。

本剤の生殖能に及ぼす影響を検討する試験は実施していない。ラットでの 3 ヵ月反復投与毒性試験において、75mg/kg/日（100mg 1 日 2 回のヒト暴露量の約 7 倍）で精子形成に影響はなかった。また、100mg 1 日 2 回の臨床用量におけるヒト曝露量（AUC_{0-24hr}）の最大 10 倍の曝露量で、ラットまたはサルの雄の生殖器官に組織学的影響はなかった。

ラットでの 1 ヵ月反復投与試験において、200mg/kg/日（100 mg 1 日 2 回でのヒトの曝露量の約 45 倍）で子宮重量の減少及び子宮萎縮が認められた。60mg/kg/日（100 mg 1 日 2 回でのヒトの曝露量の約 10 倍）以上の用量では黄体数の減少と無発情頻度の増加が認められた。幼若動物試験にて、生殖能の低下が認められた［参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.4）］。サルによる反復投与試験では、100 mg 1 日 2 回のヒト曝露量の 22 倍まで、雌の生殖器官に変化は認められなかった。

13.2 動物における毒性及び/または薬理

ラットおよびサルで実施された一般的毒性試験並びにラット及びウサギで実施された生殖毒性試験で、臨床用量である 100mg1 日 2 回のヒトの曝露量の 0.6 倍の用量で摂餌量の増加及び体重の増加が認められた。*NTRK2* の先天性変異による TRK シグナル伝達の変化に起因するヒト症候群の表現型の一つとして、肥満があった。

14. 臨床試験

切除不能又は転移性 *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を有する成人及び小児における本剤の有効性は、LOXO-TRK-14001(NCT02122913)、SCOUT(NCT02637687)、及び NAVIGATE (NCT02576431)の 3 つの多施設非盲検単群試験によって検討された。対象とする患者は、全身療法後に進行したか、切断又は外観を損なう手術以外の治療選択肢を持たない局所進行疾患を有することとした。

成人患者は 100 mg 1 日 2 回の経口投与、小児患者（18 歳以下）は 100mg/m^2 で最大 100 mg 1 日 2 回の経口投与を、忍容できない毒性又は疾患進行を認められるまで継続した。*NTRK* 融合遺伝子陽性は次世代シーケンシング（NGS）、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）によって事前に各施設が同定した。乳児線維肉腫の 3 例の患者では FISH により ETV6 転座が確認されたことによって推定した。主要な有効性の指標は、RECIST v1.1 に基づく独立審査委員会（BIRC）の判定による奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）とした。

有効性の評価は 3 試験への組入れられた *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌を有する患者の最初の 55 例において行われた。ベースラインの特性は、年齢の中央値 45 歳（範囲：生後 4 ヵ月～76 歳）、18 歳未満 22%、18 歳以上 78%、男性 53%、白人 67%、ヒスパニック/ラテン系 7%、アジア系 4%及び黒人 4%、並びに ECOG-PS 0～1（93%）及び 2（7%）であった。また、82%が転移性、18%が切除不能な局所進行性であった。98%が手術、放射線治療及び全身療法などの癌に対する前治療歴があった。これらのうち、82%（n=45）が全身療法による治療歴があり、中央値は 2 回、35%（n=19）は 3 回以上の以前の全身レジメンを受けていた。癌腫は多い順に、唾液腺腫瘍（22%）、軟部組織肉腫（20%）、乳児線維肉腫（13%）及び甲状腺癌（9%）であった。NGS で *NTRK* 融合遺伝子陽性が同定されたのは 50 例、FISH によって同定されたのは 5 例であった。

有効性評価結果を表 4、表 5 及び表 6 に示す。

表 4 *NTRK* 融合遺伝子陽性固形癌における有効性

有効性パラメータ	VITRAKVI N = 55
奏効率 (95% CI)	75% (61%, 85%)
CR	22%
PR*	53%
奏効期間**	N = 41
範囲(月)	1.6+, 33.2+
≥ 6ヵ月	73%
≥ 9ヵ月***	63%
≥ 12ヵ月****	39%

CR = complete response; PR = partial response;
+ 奏効継続中

*うち小児患者1名（切除不能乳児繊維肉腫）がPR後に切除、データカットオフ時点で緩解
**データカットオフ時点で中央値未達

***奏効開始後の追跡期間9ヵ月未満で奏効継続中の3例を含む

****奏効開始後の追跡期間12ヵ月未満で奏効継続中の10例を含む

表 5　癌腫ごとの有効性

癌腫	患者数 (N=55)	ORR		DOR
		%	95% CI	範囲(月)
軟部組織肉腫	11	91%	(59%, 100%)	3.6, 33.2+
唾液腺癌	12	83%	(52%, 98%)	7.7, 27.9+
乳児繊維肉腫	7	100%	(59%, 100%)	1.4+, 10.2+
甲状腺癌	5	100%	(48%, 100%)	3.7, 27.0+
肺癌	4	75%	(19%, 99%)	8.2, 20.3+
黒色腫	4	50%	NA	1.9, 17.5+*
結腸癌	4	25%	NA	5.6*
GIST	3	100%	(29%, 100%)	9.5, 17.3
胆管細胞癌	2	SD, NE	NA	NA
盲腸癌	1	SD	NA	NA
乳癌	1	PD	NA	NA
膵臓癌	1	SD	NA	NA

NA = 非該当 （例数が少ない又は効果なし）; CR = complete response; PR = partial response; NE = not evaluable; SD = stable disease; PD = progressive disease.
+ 奏効継続中.
*データカットオフ時点の値。範囲ではない。

表 6　NTRK 融合パートナー別の有効性

NTRK 融合パートナー*	患者数 (N=55)	ORR		DOR
		%	95% CI	範囲 (月)
ETV6-NTRK3	25	84%	(64%, 96%)	3.7, 27.9+
TPM3-NTRK1	9	56%	(21%, 86%)	3.7, 10.3+
LMNA-NTRK1	5	40%	NA	5.6, 33.2+
Inferred ETV6- NTRK3	3	100%	(29%, 100%)	1.4+, 2.7**
IRF2BP2-NTRK1	2	CR, PR	NA	3.7, 20.3+
SQSTM1-NTRK1	2	PR, PR	NA	9.9, 12.9+
PDE4DIP-NTRK1	1	PR	NA	3.6+ ***
PPL-NTRK1	1	CR	NA	12.0+ ***
STRN-NTRK2	1	PR	NA	5.6 ***
TPM4-NTRK3	1	CR	NA	23.6 ***
TPR-NTRK1	1	PR	NA	8.2 ***
TRIM63-NTRK1	1	PR	NA	1.9+ ***
CTRC-NTRK1	1	SD	NA	NA
GON4L-NTRK1	1	NE	NA	NA
PLEKHA6-NTRK1	1	SD	NA	NA

CR = complete response; PR = partial response; NE = not evaluable; SD = stable disease; NA = not applicable.
+ 奏効継続中
*主要解析集団 (N=55) で同定された融合パートナーはすべてのあり得るパートナーを含むものではない。
**奏効期間は、PR後に切除した切除不能乳児繊維肉腫患者で、データカットオフ時点で緩解の1例を打ち切りとした。
***データカットオフ時点の値。範囲ではない。

16. 包装/貯法、取り扱い上の注意

カプセル製剤

- 25 mg製剤：乳白色の硬ゼラチンカプセル剤（号数 2 号）。表面に青字で「LOXO」及び「LARO 25mg」と印字。
    - 60 個入りボトル　NDC# 71777-390-01
- 100 mg製剤：乳白色の硬ゼラチンカプセル剤（サイズ 0 号）。表面に青字で「LOXO」及び「LARO 100mg」と印字。
    - 60 個入りボトル　NDC# 71777-391-01

20℃～25℃（68°F～77°F）で保存すること。輸送は 15℃～30℃（59°F～77°F）までの範囲で行うこと［参照：USP の室温管理の項］

経口液剤

20mg/mL: 無色～黄色又は帯褐色の液

100mL ボトル　NDC# 71777-392-01

2℃～8℃（36°F～46°F）で冷蔵保存すること。凍結しないこと。

17. 患者向け情報

患者に、FDA 承認済み患者向け添付書類を読むよう伝えること（患者向け情報及び使用方法）。

神経毒性

新たな又は増悪する神経毒性を認めた場合は医療提供者に報告するよう患者に伝えること。神経学的副作用を発現した場合は、運転及び危険を伴う機械操作を行わないよう指導すること［参照：警告・使用上の注意（5.1）］。

肝毒性

患者に肝機能検査を受けるよう指導すること［参照：警告・使用上の注意（5.1）］。

胚・胎児毒性

生殖能を有する男女患者に対し、胎児へのリスクについて情報提供すること［参照：警告・使用上の注意（5.3）、特定の背景を有する患者に関する注意（8.1）］。

女性患者には、妊娠中又は妊娠の可能性があれば医療提供者に報告し、投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊をするよう指導すること［特定の背景を有する患者に関する注意（8.3）］。

生殖能を有する女性パートナーを持つ男性患者に対し、投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊をするよう指導すること［特定の背景を有する患者に関する注意（8.3）］。

授乳

女性患者に対し、投与中及び投与終了後 1 週間は母乳による授乳を中止するよう指導すること［特定の背景を有する患者に関する注意（8.2）］。

不妊

生殖能を有する女性患者に対し、本剤によって生殖能を損なう可能性があることを知らせること［参照：非臨床毒性試験（13.1）］。

薬物相互作用

患者及び看護者に対し、処方薬、一般用医薬品薬、ビタミン剤及び生薬等のすべての併用薬を医療提供者に報告するよう指導すること。投与中はセイヨウオトギリソウ、グレープフルーツ及びグレープフルーツジュースは摂取しないよう指導すること［参照：薬物相互作用（7.1、7.2）］。

Manufactured for:
Loxo Oncology, Inc.
Stamford, CT 06901

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VITRAKVI 25 mg hard capsules
VITRAKVI 100 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

VITRAKVI 25 mg hard capsules
Each hard capsule contains larotrectinib sulfate equivalent to 25 mg of larotrectinib.

VITRAKVI 100 mg hard capsules
Each hard capsule contains larotrectinib sulfate equivalent to 100 mg of larotrectinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule).

VITRAKVI 25 mg hard capsules
White opaque hard gelatine capsule, size 2 (18 mm long x 6 mm wide), with blue printing of BAYER-cross and “LARO 25 mg” on body of capsule.

VITRAKVI 100 mg hard capsules
White opaque hard gelatine capsule, size 0 (22 mm long x 7 mm wide), with blue printing of BAYER-cross and “LARO 100 mg” on body of capsule.

4. CLINICAL PARTICULARS

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 (see sections 4.4 and 5.1).

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.

Posology

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.

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. Patients with Grade 2 ALT and/or AST increases, should be followed with serial laboratory evaluations every one to two weeks after the observation of Grade 2 toxicity until resolved to establish whether a dose interruption or reduction is required.

For Grade 3 or 4 adverse reactions:
- 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

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

Special populations

Elderly
No dose adjustment is recommended in elderly patients (see section 5.2).

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) (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2).

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 (see section 4.5).

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.

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.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Efficacy across tumour types

The benefit of VITRAKVI has been established in single arm trials encompassing a relatively small sample of patients whose tumours exhibit *NTRK* gene fusions. Favourable effects of VITRAKVI have been shown on the basis of overall response rate and response duration in a limited number of tumour types. The effect may be quantitatively different depending on tumour type, as well as on concomitant genetic alterations (see section 5.1). For these reasons, VITRAKVI should only be used if there are no treatment options for which clinical benefit has been established, or where such treatment options have been exhausted (i.e., no satisfactory treatment options).

Neurologic reactions

Neurologic reactions including dizziness, gait disturbance and paraesthesia were reported in patients receiving larotrectinib (see section 4.8). For the majority of neurologic reactions, onset occurred within the first three months of treatment. Withholding, reducing, or discontinuing VITRAKVI dosing should be considered, depending on the severity and persistence of these symptoms (see section 4.2).

Transaminase elevations

ALT and AST increase were reported in patients receiving larotrectinib (see section 4.8). The majority of ALT and AST increases occurred in the first 3 months of treatment.
Liver function including ALT and AST assessments should be monitored before the first dose and monthly for the first 3 months of treatment, then periodically during treatment, with more frequent testing in patients who develop transaminase elevations. Withhold or permanently discontinue VITRAKVI based on the severity. If withheld, the VITRAKVI dose should be modified when resumed (see section 4.2).

Co-administration with CYP3A4/P-gp inducers

Avoid co-administration of strong or moderate CYP3A4/P-gp inducers with VITRAKVI due to a risk of decreased exposure (see section 4.5).

Contraception in female and male

Women of childbearing potential must use highly effective contraception while taking VITRAKVI and for at least one month after stopping treatment (see sections 4.5 and 4.6).
Males of reproductive potential with a non-pregnant woman partner of child bearing potential should be advised to use highly effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least one month after the final dose (see section 4.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other agents on larotrectinib

Effect of CYP3A, P-gp and BCRP inhibitors on larotrectinib
Larotrectinib is a substrate of cytochrome P450 (CYP) 3A, P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Co-administration of VITRAKVI with strong CYP3A inhibitors, P-gp and BCRP inhibitors (e.g. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole or grapefruit) may increase larotrectinib plasma concentrations (see section 4.2).
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with itraconazole (a strong CYP3A inhibitor and P-gp and BCRP inhibitor) 200 mg once daily for 7 days increased larotrectinib C_{max} and AUC by 2.8-fold and 4.3-fold, respectively.
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with a single dose of 600 mg rifampin (a P-gp and BCRP inhibitor) increased larotrectinib C_{max} and AUC by 1.8-fold and 1.7-fold, respectively.

Effect of CYP3A and P-gp inducers on larotrectinib
Co-administration of VITRAKVI with strong or moderate CYP3A and P-gp inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, or St. John's Wort) may decrease larotrectinib plasma concentrations and should be avoided (see section 4.4).
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with rifampin (a strong CYP3A and P-gp inducer) 600 mg twice daily for 11 days decreased larotrectinib C_{max} and AUC by 71% and 81%, respectively. No clinical data is available on the effect of a moderate inducer, but a decrease in larotrectinib exposure is expected.

Effects of larotrectinib on other agents

Effect of larotrectinib on CYP3A substrates
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of VITRAKVI (100 mg twice daily for 10 days) increased the C_{max} and AUC of oral midazolam 1.7-fold compared to midazolam alone, suggesting that larotrectinib is a weak inhibitor of CYP3A.
Exercise caution with concomitant use of CYP3A substrates with narrow therapeutic range (e.g. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, or tacrolimus) in patients taking VITRAKVI. If concomitant use of these CYP3A substrates with narrow therapeutic range is required in patients taking VITRAKVI, dose reductions of the CYP3A substrates may be required due to adverse reactions.

Effect of larotrectinib on CYP2B6 substrates
In vitro studies indicate that larotrectinib induces CYP2B6. Co-administration of larotrectinib with CYP2B6 substrates (e.g. bupropion, efavirenz) may decrease their exposure.

Effect of larotrectinib on other transporter substrates
In vitro studies indicate that larotrectinib is an inhibitor of OATP1B1. No clinical studies have been performed to investigate interactions with OATP1B1 substrates. Therefore, it cannot be excluded whether co-administration of larotrectinib with OATP1B1 substrates (e.g. valsartan, statins) may increase their exposure.

Effect of larotrectinib on substrates of PXR regulated enzymes
In vitro studies indicate that larotrectinib may induce PXR regulated enzymes (e.g. CYP2C family and UGT). Co-administration of larotrectinib with CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19 substrates (e.g. repaglinide, warfarin, tolbutamide or omeprazole) may decrease their exposure.

Hormonal contraceptives
It is currently unknown whether larotrectinib may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives. Therefore, women using systemically acting hormonal contraceptives should be advised to add a barrier method.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Based on the mechanism of action, foetal harm cannot be excluded when administering larotrectinib to a pregnant woman. Women of childbearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with VITRAKVI.
Women of reproductive potential should be advised to use highly effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least one month after the final dose. As it is currently unknown whether larotrectinib may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives, women using systemically acting hormonal contraceptives should be advised to add a barrier method.
Males of reproductive potential with a non-pregnant woman partner of child-bearing potential should be advised to use highly effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least one month after the final dose.

Pregnancy

There are no data from the use of larotrectinib in pregnant women.
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).
As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of VITRAKVI during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether larotrectinib/metabolites are excreted in human milk.
A risk to the newborns/infants cannot be excluded.
Breast-feeding should be discontinued during treatment with VITRAKVI and for 3 days following the final dose.

Fertility

There are no clinical data on the effect of larotrectinib on fertility. No relevant effects on fertility were observed in repeat-dose toxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive or use machines

VITRAKVI has a moderate influence on the ability to drive and use machines. Dizziness and fatigue have been reported in patients receiving larotrectinib, mostly Grade 1 and 2 during the first 3 months of treatment. This may influence the ability to drive and use machines during this time period. Patients should be advised not to drive and use machines, until they are reasonably certain VITRAKVI therapy does not affect them adversely (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of VITRAKVI was evaluated in 125 patients with TRK fusion-positive cancer in one of three clinical trials, Studies 1, 2 ("NAVIGATE"), and 3 ("SCOUT"). Median time on treatment for the overall safety population was 7.4 months (range: 0.03 to 40.7). The safety population characteristics were comprised of patients with a median age of 45 years (range: 0.1, 80) with 30% of patients being paediatric patients. The most common adverse drug reactions (≥ 20%) of VITRAKVI in order of decreasing frequency were fatigue (32%), increased ALT (31%), dizziness (30%), increased AST (29%), constipation (29%), nausea (26%), anaemia (24%), and vomiting (20%).
The majority of adverse reactions were Grade 1 or 2. Grade 4 was the highest reported grade for adverse reactions neutrophil count decreased (1.6%) and ALT increased (< 1%). The highest reported grade was Grade 3 for adverse reactions anaemia, weight increased, fatigue, increased AST, dizziness, paraesthesia, nausea, myalgia, and leukocyte count decreased. All the reported Grade 3 adverse reactions occurred in less than 5% of patients, with the exception of anaemia (7%).
Permanent discontinuation of VITRAKVI for treatment emergent adverse reactions, regardless of attribution occurred in 3% of patients (one case each of ALT increase, AST increase, intestinal perforation, jaundice, small intestinal obstruction). The majority of adverse reactions leading to dose reduction occurred in the first three months of treatment.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse drug reactions reported in patients treated with VITRAKVI are shown in Table 2 and Table 3.

The adverse drug reactions are classified according to the System Organ Class.
Frequency groups are defined by the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), and not known (cannot be estimated from available data).
Within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse drug reactions reported in TRK fusion-positive cancer patients treated with VITRAKVI at recommended dose (n=125)

System organ class	Frequency	All grades	Grades 3 and 4
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	
	Common		Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia)[a] Leukocyte count decreased (Leukopenia)
Nervous system disorders	Very common	Dizziness Paraesthesia	
	Common	Gait disturbance	Dizziness Paraesthesia
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea Constipation Vomiting	
	Common	Dysgeusia	Nausea
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia Muscular weakness	
	Common		Myalgia
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	
	Common		Fatigue
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)	
	Common	Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased[a] Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)

[a] Grade 4 reactions were reported

Table 3: Adverse drug reactions reported in TRK fusion-positive paediatric cancer patients treated with VITRAKVI at recommended dose (n=37); all Grades

System organ class	Frequency	Infants and toddlers (n=14)[a]	Children (n=15)[b]	Adolescents (n=8)[c]	Paediatric patients (n=37)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)
Nervous system disorders	Very common			Dizziness Paraesthesia	
	Common		Paraesthesia Gait disturbance		Dizziness Paraesthesia Gait disturbance
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea Constipation Vomiting	Nausea Constipation Vomiting	Nausea Vomiting	Nausea Constipation Vomiting
	Common		Dysgeusia		Dysgeusia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common			Myalgia Muscular weakness	
	Common		Myalgia		Myalgia Muscular weakness
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	Fatigue		Fatigue
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline phosphatase increased
	Common	Blood alkaline phosphatase increased			

[a] Infant/toddlers (28 days to 23 months): one Grade 4 Neutrophil count decreased (Neutropenia) reaction reported. Grade 3 reactions included two cases Neutrophil count decreased (Neutropenia) and one case of anaemia.

[b] Children (2 to 11 years): no Grade 4 reactions were reported. One reported Grade 3 case each of Neutrophil count decreased (Neutropenia), Paraesthesia, Myalgia, Weight increased (Abnormal weight gain).

[c] Adolescents (12 to <18 years): no Grades 3 and 4 reactions were reported.

Description of selected adverse reactions

Neurologic reactions
In the overall safety database (n=125), the maximum grade neurologic reaction observed was Grade 3 which was observed in three (2%) patients and included dizziness (one patient, <1%) and paraesthesia (two patients, 1.6%). The overall incidence was 30% for dizziness, 10% for paraesthesia and 3% for gait disturbance. Neurologic reactions leading to dose modification included dizziness (2%). None of these adverse reactions led to treatment discontinuation. In all cases, patients with evidence of anti-tumour activity who required a dose reduction were able to continue dosing at a reduced dose and/or schedule (see section 4.4).

Transaminase elevations
In the overall safety database (n=125), the maximum grade transaminase elevation observed was Grade 4 ALT increase in 1 patient (<1%). Grade 3 ALT and AST increases in 3 (2%) and 2 (2%) patients, respectively. Majority of Grade 3 elevations were transient appearing in first or second month of treatment and resolving to Grade 1 by months 3-4. Grade 2 ALT and AST increases were observed in 9 (7%) and 6 (5%) of patients, respectively, and Grade 1 ALT and AST increases were observed in 26 (21%) and 28 (22%) of patients, respectively.
ALT and AST increases leading to dose modifications occurred in 7 (6%) patients and 6 (5%) patients, respectively (see section 4.4). No patient permanently discontinued the treatment due to Grade 3-4 ALT and AST increases.

Additional information on special populations

Paediatric patients
Of 125 patients treated with VITRAKVI, 37 (30%) patients were from 28 days to 18 years of age. Of these 37 patients, 38% were 28 days to < 2 years (n=14), 41% were 2 years to < 12 years (n=15), and 22% were 12 years to < 18 years (n=8). The safety profile in the paediatric population (< 18 years) was consistent in types of reported adverse reactions to those observed in the adult population. The majority of adverse reactions were Grade 1 or 2 in severity (see Table 3) and were resolved without VITRAKVI dose modification or discontinuation. The adverse reactions of vomiting (35% versus 14% in adults), leucocyte count decrease (22% versus 9% in adults), neutrophil count decrease (30% versus 7% in adults), blood alkaline phosphatase increased (14% versus 2% in adults) and transaminase elevations (ALT 41% versus 27% in adults and AST 35% versus 26% in adults) were more frequent in paediatric patients compared to adults.

Elderly
Of 125 patients in the overall safety population who received VITRAKVI, 28 (22%) patients were 65 years or older and 8 (6%) patients were 75 years or older. The safety profile in elderly patients (≥ 65 years) is consistent with that seen in younger patients (< 65 years). The adverse reactions gait disturbance (17% versus 3% in under 65 years), and blood alkaline phosphatase increased (4% versus 2% in under 65 years) were more frequent in patients of 65 years or older.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is limited experience of overdose with VITRAKVI. Symptoms of overdose are not established. In the event of overdose, physicians should follow general supportive measures and treat symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic and immunomodulating agents, antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE53.

Mechanism of action

Larotrectinib is an adenosine triphosphate (ATP)-competitive and selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor that was rationally designed to avoid activity with off-target kinases. The target for larotrectinib is the TRK family of proteins inclusive of TRKA, TRKB, and TRKC that are encoded by *NTRK1*, *NTRK2* and *NTRK3* genes, respectively. In a broad panel of purified enzyme assays, larotrectinib inhibited TRKA, TRKB, and TRKC with IC_{50} values between 5-11 nM. The only other kinase activity occurred at 100-fold higher concentrations. In *in vitro* and *in vivo* tumour models, larotrectinib demonstrated anti-tumour activity in cells with constitutive activation of TRK proteins resulting from gene fusions, deletion of a protein regulatory domain, or in cells with TRK protein overexpression.

In-frame gene fusion events resulting from chromosomal rearrangements of the human genes *NTRK1*, *NTRK2*, and *NTRK3* lead to the formation of oncogenic TRK fusion proteins. These resultant novel chimeric oncogenic proteins are aberrantly expressed, driving constitutive kinase activity subsequently activating downstream cell signalling pathways involved in cell proliferation and survival leading to TRK fusion-positive cancer.

Acquired resistance mutations after progression on TRK inhibitors have been observed. Larotrectinib had minimal activity in cell lines with point mutations in the TRKA kinase domain, including the clinically identified acquired resistance mutation, G595R. Point mutations in the TRKC kinase domain with clinically identified acquired resistance to larotrectinib include G623R, G696A, and F617L.

The molecular causes for primary resistance to larotrectinib are not known. It is therefore not known if the presence of a concomitant oncogenic driver in addition to an *NTRK* gene fusion affects the efficacy of TRK inhibition. The measured impact of any concomitant genomic alterations on larotrectinib efficacy is provided below (see clinical efficacy).

Pharmacodynamic effect

Cardiac electrophysiology
In 36 healthy adult subjects receiving single doses ranging from 100 mg to 900 mg, VITRAKVI did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.
The 200 mg dose corresponds to a peak exposure (C_{max}) similar to that observed with larotrectinib 100 mg BID at steady state. A shortening of QTcF was observed with VITRAKVI dosing, with a maximum mean effect observed between 3 and 24 hours after C_{max}, with a geometric mean decrease in QTcF from baseline of -13.2 msec (range -10 to -15.6 msec). Clinical relevance of this finding has not been established.

Clinical efficacy

Overview of studies
The efficacy and safety of VITRAKVI were studied in three multicentre, open-label, single-arm clinical studies in adult and paediatric cancer patients (Table 4). The studies were ongoing at the time of approval.
Patients with and without documented *NTRK* gene fusion were allowed to participate in Study 1 and Study 3 (“SCOUT”). Patients enrolled to Study 2 (“NAVIGATE”) were required to have TRK fusion-positive cancer. The pooled primary analysis set of efficacy includes 93 patients with TRK fusion-positive cancer enrolled across the three studies that had measurable disease assessed by RECIST v1.1, a non-CNS primary tumour and received at least one dose of larotrectinib. These

patients were required to have received prior standard therapy appropriate for their tumour type and stage of disease or who, in the opinion of the investigator, would have had to undergo radical surgery (such as limb amputation, facial resection, or paralysis causing procedure), or were unlikely to tolerate, or derive clinically meaningful benefit from available standard of care therapies in the advanced disease setting. The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), as determined by a blinded independent review committee (BIRC).
In addition, 9 patients with primary CNS tumours and measurable disease at baseline were treated in Study 2 ("NAVIGATE") and in Study 3 ("SCOUT"). All primary CNS tumour patients had received prior cancer treatment (surgery, radiotherapy and/or previous systemic therapy). Tumour responses were assessed by the investigator using RANO or RECIST v1.1 criteria.

Identification of *NTRK* gene fusions relied upon the molecular test methods: next generation sequencing (NGS) used in 98 patients, reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) used in 1 patient and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) used in 6 patients as routinely performed at certified laboratories.

Table 4: Clinical studies contributing to the efficacy analyses in solid and primary CNS tumours

Study name, design and patient population	Dose and formulation	Tumour types included in efficacy analysis	n
Study 1 NCT02122913 • Phase 1, open-label, dose escalation and expansion study; expansion phase required tumours with an *NTRK* gene fusion • Adult patients (≥ 18 years) with advanced solid tumours with an *NTRK* gene fusion	Doses up to 200 mg once or twice daily (25 mg, 100 mg capsules or 20 mg/mL oral solution)	Salivary gland (n=3) GIST (n=2)[a] NSCLC (n=1)[c] Soft tissue sarcoma (n=1) Thyroid (n=1)	8
Study 2 "NAVIGATE" NCT02576431 • Phase 2 multinational, open label, tumour "basket" study • Adult and paediatric patients ≥ 12 years with advanced solid tumours with an *NTRK* gene fusion	100 mg twice daily (25 mg, 100 mg capsules or 20 mg/mL oral solution)	Salivary gland (n=14) Thyroid (n=9)[b] Soft tissue sarcoma (n=9) Colorectal (n=6) Melanoma (n=6) NSCLC (n=5)[b, c] Primary CNS (n=4) GIST (n=2)[a] Biliary (n=2) SCLC (n=1)[b, d] Appendix (n=1) Breast (n=1) Bone sarcoma (n=1) Pancreas (n=1)	62
Study 3 "SCOUT" NCT02637687 • Phase 1/2 multinational, open-label, dose escalation and expansion study; Phase 2 expansion cohort required advanced solid tumours with an *NTRK* gene fusion, including locally advanced infantile fibrosarcoma • Paediatric patients ≥ 1 month to 21 years with advanced cancer or with primary CNS tumours	Doses up to 100 mg/m^2 twice daily (25 mg, 100 mg capsules or 20 mg/mL oral solution)	Infantile fibrosarcoma (n=13) Soft tissue sarcoma (n=11) Primary CNS (n=5) Bone sarcoma (n=1) Congenital mesoblastic nephroma (n=1) Melanoma (n=1)	32
Total number of patients (n)[*]			102

[*] consist of 93 patients with IRC tumour response assessment and 9 patients with primary CNS tumours (including glioma, glioblastoma and astrocytoma) with investigator tumour response assessment

[a] GIST: gastrointestinal stromal tumour

[b] brain metastases observed in one thyroid, one NSCLC, and one SCLC patient

[c] NSCLC: non-small cell lung cancer

[d] SCLC: small cell lung cancer

Baseline characteristics for the pooled 93 patients with solid tumours with an *NTRK* gene fusion were as follows: median age 41 years (range 0.1-78 years); 30% < 18 years of age, and 70% ≥ 18 years; 70% white and 53% male; and ECOG PS 0-1 (89%), or 2 (11%). Ninety-seven percent of patients had received prior treatment for their cancer, defined as surgery, radiotherapy, or systemic therapy. Of these, 77% had received prior systemic therapy with a median of 1 prior systemic treatment regimen. Twenty-three percent of all patients had received no prior systemic therapy. The most common tumour types represented were soft tissue sarcoma (23%), salivary gland tumour (18%), infantile fibrosarcoma (14%), thyroid cancer (11%), lung and melanoma cancer (8% for each), and colon cancer (6%).

Baseline characteristics for the 9 patients with primary CNS tumours with an *NTRK* gene fusion assessed by investigator were as follows: median age 12 years (range 2-79 years); 6 patients < 18 years of age, and 3 patients ≥ 18 years, and 8 patients white and 5 patients male; and ECOG PS 0-1 (8 patients), or 2 (1 patient). All patients had received prior treatment for their cancer, defined as surgery, radiotherapy, or systemic therapy. There was a median of 1 prior systemic treatment regimen received.

Efficacy results
The pooled efficacy results for overall response rate, duration of response and time to first response, in the primary analysis population (n=93) and with post-hoc addition of primary CNS tumours (n=9) resulting in the pooled population (n=102), are presented in Table 5 and Table 6.

Table 5: Pooled efficacy results in solid tumours including and excluding primary CNS tumours

Efficacy parameter	**Analysis in solid tumours excluding primary CNS tumours (n=93)**[a]	**Analysis in solid tumours including primary CNS tumours (n=102)**[a, b]
Overall response rate (ORR) % (n) [95% CI]	72% (67) [62, 81]	67% (68) [57, 76]
Complete response (CR)	16% (15)	15% (15)
Surgical complete response[c]	1% (1)	1% (1)
Partial response (PR)	55% (51)	51% (52)
Time to first response (median, months) [range]	1.81 [0.95, 14.55]	1.81 [0.95, 14.55]
Duration of response (median, months) [range] % with duration ≥ 6 months % with duration ≥ 12 months	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%

NR: not reached
+ denotes ongoing
[a] Independent review committee analysis by RECIST v1.1 for solid tumours except primary CNS tumours (93 patients).
[b] Investigator assessment using either RANO or RECIST v1.1 criteria for primary CNS tumours (9 patients).
[c] Paediatric patient (6 months old at enrolment) with locally advanced unresectable infantile fibrosarcoma with complete surgical response.

Table 6: Overall response rate and duration of response by tumour type

Tumour type	Patients (n=102)	ORR		DOR	
		%	95% CI	≥ 12 months	Range (months)
Soft tissue sarcoma[a]	21	81%	58%, 95%	78%	1.9+, 38.7+
Salivary gland[a]	17	88%	64%, 99%	91%	3.7+, 33.7+
Infantile fibrosarcoma[a]	13	92%	64%, 100%	60%	1.6+, 17.3+
Thyroid[a]	10	70%	35%, 93%	86%	3.7, 29.8+
Primary CNS[b]	9	11%	0%, 48%	NR	2.0+
Lung[a]	7	71%	29%, 96%	75%	7.4+, 25.8+
Melanoma[a]	7	43%	10%, 82%	50%	1.9+, 23.2+
Colon[a]	6	33%	4%, 78%	NR	5.6, 9.2+
Gastrointestinal stromal tumour[a]	4	100%	40%, 100%	67%	7.4+, 20.0+
Bone sarcoma[a]	2	50%	1%, 99%	0%	9.5
Cholangiocarcinoma[a]	2	SD, NE	NA	NA	NA
Congenital mesoblastic nephroma[a]	1	100%	3%, 100%	NR	9.8+
Appendix[a]	1	SD	NA	NA	NA
Breast[a, c]	1	PD	NA	NA	NA
Pancreas[a]	1	SD	NA	NA	NA

DOR: duration of response
NA: not applicable due to small numbers or lack of response
NE: not evaluable
NR: not reached
PD: progressive disease
SD: stable disease
+ denotes ongoing response
[a] independent review committee analysis by RECIST v1.1
[b] patients with a primary CNS tumour were evaluated per investigator assessment using either RANO or RECIST v1.1 criteria
[c] non-secretory

Due to the rarity of TRK fusion-positive cancer, patients were studied across multiple tumour types with a limited number of patients in some tumour types, causing uncertainty in the ORR estimate per tumour type. The ORR in the total population may not reflect the expected response in a specific tumour type.

In the adult sub-population (n=65), the ORR was 68%. In the paediatric sub-population (n=28), the ORR was 82%.

In 85 patients with wide molecular characterisation before larotrectinib treatment, the ORR in 48 patients who had other genomic alterations in addition to *NTRK* gene fusion was 58%, and in 37 patients without other genomic alterations ORR was 84%.

Pooled primary analysis set

The pooled primary analysis set consisted of 93 patients and did not include primary CNS tumours. Median time on treatment was 12.1 months (range: 0.66 to 40.7 months) based on July 2018 cut-off. Fifty-two percent of patients had received VITRAKVI for 12 months or more and 30% had received VITRAKVI 18 months or more, with follow-up ongoing at the time of the analysis.
At the time of analysis, the median duration of response had not been reached, 75% patients had responses which were ongoing with an estimated 88% of responses lasting 6 months or longer and 75% of responses lasting 12 months or longer. Eighty-eight percent (88%) [95% CI: 81, 95] of patients

treated were alive one year after the start of therapy. Median progression free survival had not been reached at the time of analysis.
The median change in tumour size in the pooled primary analysis set was a decrease of 66%.

Patients with primary CNS tumours

At the time of data cut-off, 8 of 9 enrolled patients with primary CNS tumours were evaluable for response by investigator assessment. A partial response was observed in 1 patient. At the time of data cut-off, time on treatment ranged from 2.8 to 9.2 months and was ongoing in 6 out of 9 patients.

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

In cancer patients given VITRAKVI capsules, peak plasma levels (C_{max}) of larotrectinib were achieved at approximately 1 hour after dosing. Half-life ($t_{½}$) is approximately 3 hours and steady state is reached within 8 days with a systemic accumulation of 1.6 fold. At the recommended dose of 100 mg taken twice daily, steady-state arithmetic mean (± standard deviation) C_{max} and daily AUC in adults were 914 ± 445 ng/mL and 5410 ± 3813 ng*h/mL, respectively. *In vitro* studies indicate that larotrectinib is not a substrate for either OATP1B1 or OATP1B3.

In vitro studies indicate that larotrectinib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 at clinically relevant concentrations and is unlikely to affect clearance of substrates of these CYPs.
In vitro studies indicate that larotrectinib does not inhibit the transporters BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K at clinically relevant concentrations and is unlikely to affect clearance of substrates of these transporters.

Absorption

VITRAKVI is available as a capsule and oral solution formulation.
The mean absolute bioavailability of larotrectinib was 34% (range: 32% to 37%) following a single 100 mg oral dose. In healthy adult subjects, the AUC of larotrectinib in the oral solution formulation was similar to the capsule, with C_{max} 36% higher with the oral solution formulation.
Larotrectinib C_{max} was reduced by approximately 35% and there was no effect on AUC in healthy subjects administered VITRAKVI after a high-fat and high-calorie meal compared to the C_{max} and AUC after overnight fasting.

Effect of gastric pH-elevating agents on larotrectinib
Larotrectinib has pH-dependent solubility. *In vitro* studies show that in liquid volumes relevant to the gastrointestinal (GI) tract larotrectinib is fully soluble over entire pH range of the GI tract. Therefore, larotrectinib is unlikely to be affected by pH-modifying agents.

Distribution

The mean volume of distribution of larotrectinib in healthy adult subjects was 48 L following intravenous administration of an IV microtracer in conjunction with a 100 mg oral dose, indicating moderate distribution into tissues from the plasma. Binding of larotrectinib to human plasma proteins *in vitro* was approximately 70% and was independent of drug concentration. The blood-to-plasma concentration ratio was approximately 0.9.

Biotransformation

Larotrectinib was metabolised predominantly by CYP3A4/5 *in vitro*. Following oral administration of a single 100 mg dose of radiolabeled larotrectinib to healthy adult subjects, unchanged larotrectinib (19%) and an O-glucuronide that is formed following loss of the hydroxypyrrolidine-urea moiety (26%) were the major circulating radioactive drug components.

Elimination

The half-life of larotrectinib in plasma of cancer patients given 100 mg twice daily of VITRAKVI was approximately 3 hours. Mean clearance (CL) of larotrectinib was approximately 34 L/h following intravenous administration of an IV microtracer in conjunction with a 100 mg oral dose of VITRAKVI.

Excretion

Following oral administration of 100 mg radiolabeled larotrectinib to healthy adult subjects, 58% of the administered radioactivity was recovered in faeces and 39% was recovered in urine and when an IV microtracer dose was given in conjunction with a 100 mg oral dose of larotrectinib, 35% of the administered radioactivity was recovered in faeces and 53% was recovered in urine. The fraction excreted as unchanged drug in urine was 29% following IV microtracer dose, indicating that direct renal excretion accounted for 29% of total clearance.

Linearity / non-linearity

The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum plasma concentration (C_{max}) of larotrectinib after a single dose in healthy adult subjects were dose proportional up to 400 mg and slightly greater than proportional at doses of 600 to 900 mg.

Special populations

Paediatric patients
Based on population pharmacokinetic analyses exposure (C_{max} and AUC) in paediatric patients (1 month to <3 months of age) at the recommended dose of 100 mg/m^2 with a maximum of 100 mg BID was 3-fold higher than in adults (≥18 years of age) given the dose of 100 mg BID. At the recommended dose, the C_{max} in paediatric patients (≥3 months to <12 years of age) was higher than in adults, but the AUC was similar to that in adults. For paediatric patients older than 12 years of age, the recommended dose is likely to give similar C_{max} and AUC as observed in adults.
Data defining exposure in small children (1 month to <6 years of age) at the recommended dose is limited (n=33).

Elderly
There are limited data in elderly. PK data is available only in 2 patients over 65 years.

Patients with hepatic impairment
A pharmacokinetic study was conducted in subjects with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, and in healthy adult control subjects with normal hepatic function matched for age, body mass index and sex. All subjects received a single 100 mg dose of larotrectinib. An increase in larotrectinib $AUC_{0\text{-}inf}$ was observed in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment of 1.3, 2 and 3.2-fold respectively versus those with normal hepatic function. C_{max} was observed to increase slightly by 1.1, 1.1 and 1.5-fold respectively.

Patients with renal impairment
A pharmacokinetic study was conducted in subjects with end stage renal disease requiring dialysis, and in healthy adult control subjects with normal renal function matched for age, body mass index and sex. All subjects received a single 100 mg dose of larotrectinib. An increase in larotrectinib C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$, of 1.25 and 1.46-fold respectively was observed in renally impaired subjects versus those with normal renal function.

Other special populations
Gender did not appear to influence larotrectinib pharmacokinetics to a clinically significant extent. There was not enough data to investigate the potential influence of race on the systemic exposure of larotrectinib.

5.3 Preclinical safety data

Systemic toxicity

Systemic toxicity was assessed in studies with daily oral administration up to 3 months in rats and monkeys. Dose limiting skin lesions were only seen in rats and were primarily responsible for mortality and morbidity. Skin lesions were not seen in monkeys.
Clinical signs of gastrointestinal toxicity were dose limiting in monkeys. In rats, severe toxicity (STD10) was observed at doses corresponding to 1- to 2-times the human AUC at the recommended clinical dose. No relevant systemic toxicity was observed in monkeys at doses which correspond to > 10-times the human AUC at the recommended clinical dose.

Embryotoxicity / Teratogenicity

Larotrectinib was not teratogenic and embryotoxic when dosed daily during the period of organogenesis to pregnant rats and rabbits at maternotoxic doses, i.e. corresponding to 32-times (rats) and 16-times (rabbits) the human AUC at the recommended clinical dose. Larotrectinib crosses the placenta in both species.

Reproduction toxicity

Fertility studies with larotrectinib have not been conducted. In 3-months toxicity studies, larotrectinib had no histological effect on the male reproductive organs in rats and monkeys at the highest tested doses corresponding to approximately 7-times (male rats) and 10-times (male monkeys) the human AUC at the recommended clinical dose. In addition, larotrectinib had no effect on spermatogenesis in rats.

In a 1-month repeat-dose study in rats, fewer corpora lutea, increased incidence of anestrus and decreased uterine weight with uterine atrophy were observed and these effects were reversible. No effects on female reproductive organs were seen in the 3-months toxicity studies in rats and monkeys at doses corresponding to approximately 3-times (female rats) and 17-times (female monkeys) the human AUC at the recommended clinical dose.
Larotrectinib was administered to juvenile rats from postnatal day (PND) 7 to 70. Pre-weaning mortality (before PND 21) was observed at the high dose level corresponding to 2.5- to 4-times the AUC at the recommended dose. Growth and nervous system effects were seen at 0.5- to 4-times the AUC at the recommended dose. Body weight gain was decreased in pre-weaning male and female pups, with a post-weaning increase in females at the end of exposure whereas reduced body weight gain was seen in males also post-weaning without recovery. The male growth reduction was associated with delayed puberty. Nervous system effects (i.e. altered hindlimb functionality and, likely, increases in eyelid closure) demonstrated partial recovery. A decrease in pregnancy rate was also reported despite normal mating at the high-dose level.

Genotoxicity and carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been performed with larotrectinib.
Larotrectinib was not mutagenic in bacterial reverse mutation (Ames) assays and in *in vitro* mammalian mutagenesis assays. Larotrectinib was negative in the *in vivo* mouse micronucleus test at the maximum tolerated dose of 500 mg/kg.

Safety pharmacology

The safety pharmacology of larotrectinib was evaluated in several *in vitro* and *in vivo* studies that assessed effects on the CV, CNS, respiratory, and GI systems in various species. Larotrectinib had no adverse effect on haemodynamic parameters and ECG intervals in telemetered monkeys at exposures (C_{max}) which are approximately 6-fold the human therapeutic exposures. Larotrectinib had no neurobehavioural findings in adult animals (rats, mice, cynomolgus monkeys) at exposure (C_{max}) at least 7-fold higher than the human exposure. Larotrectinib had no effect on respiratory function in rats; at exposures (C_{max}) at least 8-times the human therapeutic exposure. In rats, larotrectinib accelerated intestinal transit and increased gastric secretion and acidity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E 171)

Printing ink
Shellac
Indigo carmine aluminium lake (E 132)
Titanium dioxide (E 171)
Propylene glycol (E 1520)
Dimeticone

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene (HDPE)-bottles with a child-resistant polypropylene (PP) cap with a polyethylene (PE) heat seal layer.

Each carton contains one bottle of 56 hard capsules.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg
EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VITRAKVI 20 mg/mL oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of oral solution contains larotrectinib sulfate equivalent to 20 mg of larotrectinib.

Excipients with known effect:
Each mL of oral solution contains 295 mg sucrose, 22 mg sorbitol, 1.6 mg propylene glycol and 0.2 mg methyl parahydroxybenzoate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution.

Clear yellow to orange solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

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 (see sections 4.4 and 5.1).

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.

Posology

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.

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. Patients with Grade 2 ALT and/or AST increases, should be followed with serial laboratory evaluations every one to two weeks after the observation of Grade 2 toxicity until resolved to establish whether a dose interruption or reduction is required.

For Grade 3 or 4 adverse reactions:
- 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

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

Special populations

Elderly
No dose adjustment is recommended in elderly patients (see section 5.2).

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) (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2).

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 (see section 4.5).

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.

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.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Efficacy across tumour types

The benefit of VITRAKVI has been established in single arm trials encompassing a relatively small sample of patients whose tumours exhibit *NTRK* gene fusions. Favourable effects of VITRAKVI have been shown on the basis of overall response rate and response duration in a limited number of tumour types. The effect may be quantitatively different depending on tumour type, as well as on concomitant genetic alterations (see section 5.1). For these reasons, VITRAKVI should only be used if there are no treatment options for which clinical benefit has been established, or where such treatment options have been exhausted (i.e., no satisfactory treatment options).

Neurologic reactions

Neurologic reactions including dizziness, gait disturbance and paraesthesia were reported in patients receiving larotrectinib (see section 4.8). For the majority of neurologic reactions, onset occurred within the first three months of treatment. Withholding, reducing, or discontinuing VITRAKVI dosing should be considered, depending on the severity and persistence of these symptoms (see section 4.2).

Transaminase elevations

ALT and AST increase were reported in patients receiving larotrectinib (see section 4.8). The majority of ALT and AST increases occurred in the first 3 months of treatment.
Liver function including ALT and AST assessments should be monitored before the first dose and monthly for the first 3 months of treatment, then periodically during treatment, with more frequent testing in patients who develop transaminase elevations. Withhold or permanently discontinue VITRAKVI based on the severity. If withheld, the VITRAKVI dose should be modified when resumed (see section 4.2).

Co-administration with CYP3A4/P-gp inducers

Avoid co-administration of strong or moderate CYP3A4/P-gp inducers with VITRAKVI due to a risk of decreased exposure (see section 4.5).

Contraception in female and male

Women of childbearing potential must use highly effective contraception while taking VITRAKVI and for at least one month after stopping treatment (see sections 4.5 and 4.6).
Males of reproductive potential with a non-pregnant woman partner of child bearing potential should be advised to use highly effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least one month after the final dose (see section 4.6).

Important information about some of the ingredients

Sucrose: may be harmful to the teeth. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicinal product.
Sorbitol: patients with hereditary fructose intolerance (HFI) should not take this medicinal product.
Sodium: this medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 5 mL, that is to say essentially 'sodium-free'.
Propylene glycol: co-administration with any substrate for alcohol dehydrogenase such as ethanol may induce serious adverse effects in neonates.
Parahydroxybenzoate: may cause allergic reactions (possibly delayed).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other agents on larotrectinib

Effect of CYP3A, P-gp and BCRP inhibitors on larotrectinib
Larotrectinib is a substrate of cytochrome P450 (CYP) 3A, P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Co-administration of VITRAKVI with strong CYP3A inhibitors, P-gp and BCRP inhibitors (e.g. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole or grapefruit) may increase larotrectinib plasma concentrations (see section 4.2).
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with itraconazole (a strong CYP3A inhibitor and P-gp and BCRP inhibitor) 200 mg once daily for 7 days increased larotrectinib C_{max} and AUC by 2.8-fold and 4.3-fold, respectively.
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with a single dose of 600 mg rifampin (a P-gp and BCRP inhibitor) increased larotrectinib C_{max} and AUC by 1.8-fold and 1.7-fold, respectively.

Effect of CYP3A and P-gp inducers on larotrectinib
Co-administration of VITRAKVI with strong or moderate CYP3A and P-gp inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, or St. John's Wort) may decrease larotrectinib plasma concentrations and should be avoided (see section 4.4).
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of a single 100 mg VITRAKVI dose with rifampin (a strong CYP3A and P-gp inducer) 600 mg twice daily for 11 days decreased larotrectinib C_{max} and AUC by 71% and 81%, respectively. No clinical data is available on the effect of a moderate inducer, but a decrease in larotrectinib exposure is expected.

Effects of larotrectinib on other agents

Effect of larotrectinib on CYP3A substrates
Clinical data in healthy adult subjects indicate that co-administration of VITRAKVI (100 mg twice daily for 10 days) increased the C_{max} and AUC of oral midazolam 1.7-fold compared to midazolam alone, suggesting that larotrectinib is a weak inhibitor of CYP3A.
Exercise caution with concomitant use of CYP3A substrates with narrow therapeutic range (e.g. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, or tacrolimus) in patients taking VITRAKVI. If concomitant use of these CYP3A substrates with narrow therapeutic range is required in patients taking VITRAKVI, dose reductions of the CYP3A substrates may be required due to adverse reactions.

Effect of larotrectinib on CYP2B6 substrates
In vitro studies indicate that larotrectinib induces CYP2B6. Co-administration of larotrectinib with CYP2B6 substrates (e.g. bupropion, efavirenz) may decrease their exposure.

Effect of larotrectinib on other transporter substrates
In vitro studies indicate that larotrectinib is an inhibitor of OATP1B1. No clinical studies have been performed to investigate interactions with OATP1B1 substrates. Therefore, it cannot be excluded whether co-administration of larotrectinib with OATP1B1 substrates (e.g. valsartan, statins) may increase their exposure.

Effect of larotrectinib on substrates of PXR regulated enzymes
In vitro studies indicate that larotrectinib may induce PXR regulated enzymes (e.g. CYP2C family and UGT). Co-administration of larotrectinib with CYP2C8, CYP2C9 or CYP2C19 substrates (e.g. repaglinide, warfarin, tolbutamide or omeprazole) may decrease their exposure.

Hormonal contraceptives
It is currently unknown whether larotrectinib may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives. Therefore, women using systemically acting hormonal contraceptives should be advised to add a barrier method.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Based on the mechanism of action, foetal harm cannot be excluded when administering larotrectinib to a pregnant woman. Women of childbearing potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with VITRAKVI.
Women of reproductive potential should be advised to use highly effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least one month after the final dose. As it is currently unknown whether larotrectinib may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives, women using systemically acting hormonal contraceptives should be advised to add a barrier method.
Males of reproductive potential with a non-pregnant woman partner of child-bearing potential should be advised to use highly effective contraception during treatment with VITRAKVI and for at least one month after the final dose.

Pregnancy

There are no data from the use of larotrectinib in pregnant women.
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).
As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of VITRAKVI during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether larotrectinib/metabolites are excreted in human milk.
A risk to the newborns/infants cannot be excluded.
Breast-feeding should be discontinued during treatment with VITRAKVI and for 3 days following the final dose.

Fertility

There are no clinical data on the effect of larotrectinib on fertility. No relevant effects on fertility were observed in repeat-dose toxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive or use machines

VITRAKVI has a moderate influence on the ability to drive and use machines. Dizziness and fatigue have been reported in patients receiving larotrectinib, mostly Grade 1 and 2 during the first 3 months of treatment. This may influence the ability to drive and use machines during this time period. Patients should be advised not to drive and use machines, until they are reasonably certain VITRAKVI therapy does not affect them adversely (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of VITRAKVI was evaluated in 125 patients with TRK fusion-positive cancer in one of three clinical trials, Studies 1, 2 ("NAVIGATE"), and 3 ("SCOUT"). Median time on treatment for the overall safety population was 7.4 months (range: 0.03 to 40.7). The safety population characteristics were comprised of patients with a median age of 45 years (range: 0.1, 80) with 30% of patients being paediatric patients. The most common adverse drug reactions (≥ 20%) of VITRAKVI in order of decreasing frequency were fatigue (32%), increased ALT (31%), dizziness (30%), increased AST (29%), constipation (29%), nausea (26%), anaemia (24%), and vomiting (20%).
The majority of adverse reactions were Grade 1 or 2. Grade 4 was the highest reported grade for adverse reactions neutrophil count decreased (1.6%) and ALT increased (< 1%). The highest reported grade was Grade 3 for adverse reactions anaemia, weight increased, fatigue, increased AST, dizziness, paraesthesia, nausea, myalgia, and leukocyte count decreased. All the reported Grade 3 adverse reactions occurred in less than 5% of patients, with the exception of anaemia (7%).
Permanent discontinuation of VITRAKVI for treatment emergent adverse reactions, regardless of attribution occurred in 3% of patients (one case each of ALT increase, AST increase, intestinal perforation, jaundice, small intestinal obstruction). The majority of adverse reactions leading to dose reduction occurred in the first three months of treatment.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse drug reactions reported in patients treated with VITRAKVI are shown in Table 2 and Table 3.

The adverse drug reactions are classified according to the System Organ Class.
Frequency groups are defined by the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), and not known (cannot be estimated from available data).
Within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse drug reactions reported in TRK fusion-positive cancer patients treated with VITRAKVI at recommended dose (n=125)

System organ class	Frequency	All grades	Grades 3 and 4
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	
	Common		Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia)[a] Leukocyte count decreased (Leukopenia)
Nervous system disorders	Very common	Dizziness Paraesthesia	
	Common	Gait disturbance	Dizziness Paraesthesia
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea Constipation Vomiting	
	Common	Dysgeusia	Nausea
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia Muscular weakness	
	Common		Myalgia
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	
	Common		Fatigue
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)	
	Common	Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased[a] Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)

[a] Grade 4 reactions were reported

Table 3: Adverse drug reactions reported in TRK fusion-positive paediatric cancer patients treated with VITRAKVI at recommended dose (n=37); all Grades

System organ class	Frequency	Infants and toddlers (n=14)[a]	Children (n=15)[b]	Adolescents (n=8)[c]	Paediatric patients (n=37)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)	Anaemia Neutrophil count decreased (Neutropenia) Leukocyte count decreased (Leukopenia)
Nervous system disorders	Very common			Dizziness Paraesthesia	
	Common		Paraesthesia Gait disturbance		Dizziness Paraesthesia Gait disturbance
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea Constipation Vomiting	Nausea Constipation Vomiting	Nausea Vomiting	Nausea Constipation Vomiting
	Common		Dysgeusia		Dysgeusia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common			Myalgia Muscular weakness	
	Common		Myalgia		Myalgia Muscular weakness
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue	Fatigue		Fatigue
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain)	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Blood alkaline phosphatase increased	Alanine aminotransferase (ALT) increased Aspartate aminotransferase (AST) increased Weight increased (Abnormal weight gain) Blood alkaline phosphatase increased
	Common	Blood alkaline phosphatase increased			

[a] Infant/toddlers (28 days to 23 months): one Grade 4 Neutrophil count decreased (Neutropenia) reaction reported. Grade 3 reactions included two cases Neutrophil count decreased (Neutropenia) and one case of anaemia.

[b] Children (2 to 11 years): no Grade 4 reactions were reported. One reported Grade 3 case each of Neutrophil count decreased (Neutropenia), Paraesthesia, Myalgia, Weight increased (Abnormal weight gain).

[c] Adolescents (12 to <18 years): no Grades 3 and 4 reactions were reported.

Description of selected adverse reactions

Neurologic reactions
In the overall safety database (n=125), the maximum grade neurologic reaction observed was Grade 3 which was observed in three (2%) patients and included dizziness (one patient, <1%) and paraesthesia (two patients, 1.6%). The overall incidence was 30% for dizziness, 10% for paraesthesia and 3% for gait disturbance. Neurologic reactions leading to dose modification included dizziness (2%). None of these adverse reactions led to treatment discontinuation. In all cases, patients with evidence of anti-tumour activity who required a dose reduction were able to continue dosing at a reduced dose and/or schedule (see section 4.4).

Transaminase elevations
In the overall safety database (n=125), the maximum grade transaminase elevation observed was Grade 4 ALT increase in 1 patient (<1%). Grade 3 ALT and AST increases in 3 (2%) and 2 (2%) patients, respectively. Majority of Grade 3 elevations were transient appearing in first or second month of treatment and resolving to Grade 1 by months 3-4. Grade 2 ALT and AST increases were observed in 9 (7%) and 6 (5%) of patients, respectively, and Grade 1 ALT and AST increases were observed in 26 (21%) and 28 (22%) of patients, respectively.
ALT and AST increases leading to dose modifications occurred in 7 (6%) patients and 6 (5%) patients, respectively (see section 4.4). No patient permanently discontinued the treatment due to Grade 3-4 ALT and AST increases.

Additional information on special populations

Paediatric patients
Of 125 patients treated with VITRAKVI, 37 (30%) patients were from 28 days to 18 years of age. Of these 37 patients, 38% were 28 days to < 2 years (n=14), 41% were 2 years to < 12 years (n=15), and 22% were 12 years to < 18 years (n=8). The safety profile in the paediatric population (< 18 years) was consistent in types of reported adverse reactions to those observed in the adult population. The majority of adverse reactions were Grade 1 or 2 in severity (see Table 3) and were resolved without VITRAKVI dose modification or discontinuation. The adverse reactions of vomiting (35% versus 14% in adults), leucocyte count decrease (22% versus 9% in adults), neutrophil count decrease (30% versus 7% in adults), blood alkaline phosphatase increased (14% versus 2% in adults) and transaminase elevations (ALT 41% versus 27% in adults and AST 35% versus 26% in adults) were more frequent in paediatric patients compared to adults.

Elderly
Of 125 patients in the overall safety population who received VITRAKVI, 28 (22%) patients were 65 years or older and 8 (6%) patients were 75 years or older. The safety profile in elderly patients (≥ 65 years) is consistent with that seen in younger patients (< 65 years). The adverse reactions gait disturbance (17% versus 3% in under 65 years), and blood alkaline phosphatase increased (4% versus 2% in under 65 years) were more frequent in patients of 65 years or older.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is limited experience of overdose with VITRAKVI. Symptoms of overdose are not established. In the event of overdose, physicians should follow general supportive measures and treat symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic and immunomodulating agents, antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE53.

Mechanism of action

Larotrectinib is an adenosine triphosphate (ATP)-competitive and selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor that was rationally designed to avoid activity with off-target kinases. The target for larotrectinib is the TRK family of proteins inclusive of TRKA, TRKB, and TRKC that are encoded by *NTRK1*, *NTRK2* and *NTRK3* genes, respectively. In a broad panel of purified enzyme assays, larotrectinib inhibited TRKA, TRKB, and TRKC with IC_{50} values between 5-11 nM. The only other kinase activity occurred at 100-fold higher concentrations. In *in vitro* and *in vivo* tumour models, larotrectinib demonstrated anti-tumour activity in cells with constitutive activation of TRK proteins resulting from gene fusions, deletion of a protein regulatory domain, or in cells with TRK protein overexpression.

In-frame gene fusion events resulting from chromosomal rearrangements of the human genes *NTRK1*, *NTRK2*, and *NTRK3* lead to the formation of oncogenic TRK fusion proteins. These resultant novel chimeric oncogenic proteins are aberrantly expressed, driving constitutive kinase activity subsequently activating downstream cell signalling pathways involved in cell proliferation and survival leading to TRK fusion-positive cancer.

Acquired resistance mutations after progression on TRK inhibitors have been observed. Larotrectinib had minimal activity in cell lines with point mutations in the TRKA kinase domain, including the clinically identified acquired resistance mutation, G595R. Point mutations in the TRKC kinase domain with clinically identified acquired resistance to larotrectinib include G623R, G696A, and F617L.

The molecular causes for primary resistance to larotrectinib are not known. It is therefore not known if the presence of a concomitant oncogenic driver in addition to an *NTRK* gene fusion affects the efficacy of TRK inhibition. The measured impact of any concomitant genomic alterations on larotrectinib is efficacy provided below (see clinical efficacy).

Pharmacodynamic effect

Cardiac electrophysiology
In 36 healthy adult subjects receiving single doses ranging from 100 mg to 900 mg, VITRAKVI did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.
The 200 mg dose corresponds to a peak exposure (C_{max}) similar to that observed with larotrectinib 100 mg BID at steady state. A shortening of QTcF was observed with VITRAKVI dosing, with a maximum mean effect observed between 3 and 24 hours after C_{max}, with a geometric mean decrease in QTcF from baseline of -13.2 msec (range -10 to -15.6 msec). Clinical relevance of this finding has not been established.

Clinical efficacy

Overview of studies
The efficacy and safety of VITRAKVI were studied in three multicentre, open-label, single-arm clinical studies in adult and paediatric cancer patients (Table 4). The studies were ongoing at the time of approval.
Patients with and without documented *NTRK* gene fusion were allowed to participate in Study 1 and Study 3 (“SCOUT”). Patients enrolled to Study 2 (“NAVIGATE”) were required to have TRK fusion-positive cancer. The pooled primary analysis set of efficacy includes 93 patients with TRK fusion-positive cancer enrolled across the three studies that had measurable disease assessed by RECIST v1.1, a non-CNS primary tumour and received at least one dose of larotrectinib. These

patients were required to have received prior standard therapy appropriate for their tumour type and stage of disease or who, in the opinion of the investigator, would have had to undergo radical surgery (such as limb amputation, facial resection, or paralysis causing procedure), or were unlikely to tolerate, or derive clinically meaningful benefit from available standard of care therapies in the advanced disease setting. The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), as determined by a blinded independent review committee (BIRC).
In addition, 9 patients with primary CNS tumours and measurable disease at baseline were treated in Study 2 ("NAVIGATE") and in Study 3 ("SCOUT"). All primary CNS tumour patients had received prior cancer treatment (surgery, radiotherapy and/or previous systemic therapy). Tumour responses were assessed by the investigator using RANO or RECIST v1.1 criteria.

Identification of *NTRK* gene fusions relied upon the molecular test methods: next generation sequencing (NGS) used in 98 patients, reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) used in 1 patient and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) used in 6 patients as routinely performed at certified laboratories.

Table 4: Clinical studies contributing to the efficacy analyses in solid and primary CNS tumours

Study name, design and patient population	Dose and formulation	Tumour types included in efficacy analysis	n
Study 1 NCT02122913 • Phase 1, open-label, dose escalation and expansion study; expansion phase required tumours with an *NTRK* gene fusion • Adult patients (≥ 18 years) with advanced solid tumours with an *NTRK* gene fusion	Doses up to 200 mg once or twice daily (25 mg, 100 mg capsules or 20 mg/mL oral solution)	Salivary gland (n=3) GIST (n=2)[a] NSCLC (n=1)[c] Soft tissue sarcoma (n=1) Thyroid (n=1)	8
Study 2 "NAVIGATE" NCT02576431 • Phase 2 multinational, open label, tumour "basket" study • Adult and paediatric patients ≥ 12 years with advanced solid tumours with an *NTRK* gene fusion	100 mg twice daily (25 mg, 100 mg capsules or 20 mg/mL oral solution)	Salivary gland (n=14) Thyroid (n=9)[b] Soft tissue sarcoma (n=9) Colorectal (n=6) Melanoma (n=6) NSCLC (n=5)[b, c] Primary CNS (n=4) GIST (n=2)[a] Biliary (n=2) SCLC (n=1)[b, d] Appendix (n=1) Breast (n=1) Bone sarcoma (n=1) Pancreas (n=1)	62
Study 3 "SCOUT" NCT02637687 • Phase 1/2 multinational, open-label, dose escalation and expansion study; Phase 2 expansion cohort required advanced solid tumours with an *NTRK* gene fusion, including locally advanced infantile fibrosarcoma • Paediatric patients ≥ 1 month to 21 years with advanced cancer or with primary CNS tumours	Doses up to 100 mg/m^2 twice daily (25 mg, 100 mg capsules or 20 mg/mL oral solution)	Infantile fibrosarcoma (n=13) Soft tissue sarcoma (n=11) Primary CNS (n=5) Bone sarcoma (n=1) Congenital mesoblastic nephroma (n=1) Melanoma (n=1)	32
Total number of patients (n)[*]			102

[*] consist of 93 patients with IRC tumour response assessment and 9 patients with primary CNS tumours (including glioma, glioblastoma and astrocytoma) with investigator tumour response assessment
[a] GIST: gastrointestinal stromal tumour
[b] brain metastases observed in one thyroid, one NSCLC, and one SCLC patient
[c] NSCLC: non-small cell lung cancer
[d] SCLC: small cell lung cancer

Baseline characteristics for the pooled 93 patients with solid tumours with an *NTRK* gene fusion were as follows: median age 41 years (range 0.1-78 years); 30% < 18 years of age, and 70% ≥ 18 years; 70% white and 53% male; and ECOG PS 0-1 (89%), or 2 (11%). Ninety-seven percent of patients had received prior treatment for their cancer, defined as surgery, radiotherapy, or systemic therapy. Of these, 77% had received prior systemic therapy with a median of 1 prior systemic treatment regimen. Twenty-three percent of all patients had received no prior systemic therapy. The most common tumour types represented were soft tissue sarcoma (23%), salivary gland tumour (18%), infantile fibrosarcoma (14%), thyroid cancer (11%), lung and melanoma cancer (8% for each), and colon cancer (6%). Baseline characteristics for the 9 patients with primary CNS tumours with an *NTRK* gene fusion assessed by investigator were as follows: median age 12 years (range 2-79 years); 6 patients

< 18 years of age, and 3 patients ≥ 18 years, and 8 patients white and 5 patients male; and ECOG PS 0-1 (8 patients), or 2 (1 patient). All patients had received prior treatment for their cancer, defined as surgery, radiotherapy, or systemic therapy. There was a median of 1 prior systemic treatment regimen received.

Efficacy results

The pooled efficacy results for overall response rate, duration of response and time to first response, in the primary analysis population (n=93) and with post-hoc addition of primary CNS tumours (n=9) resulting in the pooled population (n=102), are presented in Table 5 and Table 6.

Table 5: Pooled efficacy results in solid tumours including and excluding primary CNS tumours

Efficacy parameter	**Analysis in solid tumours excluding primary CNS tumours (n=93)**[a]	**Analysis in solid tumours including primary CNS tumours (n=102)**[a, b]
Overall response rate (ORR) % (n) [95% CI]	72% (67) [62, 81]	67% (68) [57, 76]
Complete response (CR)	16% (15)	15% (15)
Surgical complete response[c]	1% (1)	1% (1)
Partial response (PR)	55% (51)	51% (52)
Time to first response (median, months) [range]	1.81 [0.95, 14.55]	1.81 [0.95, 14.55]
Duration of response (median, months) [range] % with duration ≥ 6 months % with duration ≥ 12 months	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%

NR: not reached

\+ denotes ongoing

[a] Independent review committee analysis by RECIST v1.1 for solid tumours except primary CNS tumours (93 patients).

[b] Investigator assessment using either RANO or RECIST v1.1 criteria for primary CNS tumours (9 patients).

[c] Paediatric patient (6 months old at enrolment) with locally advanced unresectable infantile fibrosarcoma with complete surgical response.

Table 6: Overall response rate and duration of response by tumour type

Tumour type	Patients (n=102)	ORR		DOR	
		%	95% CI	≥ 12 months	Range (months)
Soft tissue sarcoma[a]	21	81%	58%, 95%	78%	1.9+, 38.7+
Salivary gland[a]	17	88%	64%, 99%	91%	3.7+, 33.7+
Infantile fibrosarcoma[a]	13	92%	64%, 100%	60%	1.6+, 17.3+
Thyroid[a]	10	70%	35%, 93%	86%	3.7, 29.8+
Primary CNS[b]	9	11%	0%, 48%	NR	2.0+
Lung[a]	7	71%	29%, 96%	75%	7.4+, 25.8+
Melanoma[a]	7	43%	10%, 82%	50%	1.9+, 23.2+
Colon[a]	6	33%	4%, 78%	NR	5.6, 9.2+
Gastrointestinal stromal tumour[a]	4	100%	40%, 100%	67%	7.4+, 20.0+
Bone sarcoma[a]	2	50%	1%, 99%	0%	9.5
Cholangiocarcinoma[a]	2	SD, NE	NA	NA	NA
Congenital mesoblastic nephroma[a]	1	100%	3%, 100%	NR	9.8+
Appendix[a]	1	SD	NA	NA	NA
Breast[a, c]	1	PD	NA	NA	NA
Pancreas[a]	1	SD	NA	NA	NA

DOR: duration of response
NA: not applicable due to small numbers or lack of response
NE: not evaluable
NR: not reached
PD: progressive disease
SD: stable disease
+ denotes ongoing response
[a] independent review committee analysis by RECIST v1.1
[b] patients with a primary CNS tumour were evaluated per investigator assessment using either RANO or RECIST v1.1 criteria
[c] non-secretory

Due to the rarity of TRK fusion-positive cancer, patients were studied across multiple tumour types with a limited number of patients in some tumour types, causing uncertainty in the ORR estimate per tumour type. The ORR in the total population may not reflect the expected response in a specific tumour type.

In the adult sub-population (n=65), the ORR was 68%. In the paediatric sub-population (n=28), the ORR was 82%.

In 85 patients with wide molecular characterisation before larotrectinib treatment, the ORR in 48 patients who had other genomic alterations in addition to *NTRK* gene fusion was 58%, and in 37 patients without other genomic alterations ORR was 84%.

Pooled primary analysis set

The pooled primary analysis set consisted of 93 patients and did not include primary CNS tumours. Median time on treatment was 12.1 months (range: 0.66 to 40.7 months) based on July 2018 cut-off. Fifty-two percent of patients had received VITRAKVI for 12 months or more and 30% had received VITRAKVI 18 months or more, with follow-up ongoing at the time of the analysis.
At the time of analysis, the median duration of response had not been reached, 75% patients had responses which were ongoing with an estimated 88% of responses lasting 6 months or longer and 75% of responses lasting 12 months or longer. Eighty-eight percent (88%) [95% CI: 81, 95] of patients

treated were alive one year after the start of therapy. Median progression free survival had not been reached at the time of analysis.
The median change in tumour size in the pooled primary analysis set was a decrease of 66%.

Patients with primary CNS tumours

At the time of data cut-off, 8 of 9 enrolled patients with primary CNS tumours were evaluable for response by investigator assessment. A partial response was observed in 1 patient. At the time of data cut-off, time on treatment ranged from 2.8 to 9.2 months and was ongoing in 6 out of 9 patients.

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

In cancer patients given VITRAKVI capsules, peak plasma levels (C_{max}) of larotrectinib were achieved at approximately 1 hour after dosing. Half-life ($t_{½}$) is approximately 3 hours and steady state is reached within 8 days with a systemic accumulation of 1.6 fold. At the recommended dose of 100 mg taken twice daily, steady-state arithmetic mean (± standard deviation) C_{max} and daily AUC in adults were 914 ± 445 ng/mL and 5410 ± 3813 ng*h/mL, respectively. *In vitro* studies indicate that larotrectinib is not a substrate for either OATP1B1 or OATP1B3.

In vitro studies indicate that larotrectinib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 at clinically relevant concentrations and is unlikely to affect clearance of substrates of these CYPs.
In vitro studies indicate that larotrectinib does not inhibit the transporters BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K at clinically relevant concentrations and is unlikely to affect clearance of substrates of these transporters.

Absorption

VITRAKVI is available as a capsule and oral solution formulation.
The mean absolute bioavailability of larotrectinib was 34% (range: 32% to 37%) following a single 100 mg oral dose. In healthy adult subjects, the AUC of larotrectinib in the oral solution formulation was similar to the capsule, with C_{max} 36% higher with the oral solution formulation.
Larotrectinib C_{max} was reduced by approximately 35% and there was no effect on AUC in healthy subjects administered VITRAKVI after a high-fat and high-calorie meal compared to the C_{max} and AUC after overnight fasting.

Effect of gastric pH-elevating agents on larotrectinib
Larotrectinib has pH-dependent solubility. *In vitro* studies show that in liquid volumes relevant to the gastrointestinal (GI) tract larotrectinib is fully soluble over entire pH range of the GI tract. Therefore, larotrectinib is unlikely to be affected by pH-modifying agents.

Distribution

The mean volume of distribution of larotrectinib in healthy adult subjects was 48 L following intravenous administration of an IV microtracer in conjunction with a 100 mg oral dose, indicating moderate distribution into tissues from the plasma. Binding of larotrectinib to human plasma proteins *in vitro* was approximately 70% and was independent of drug concentration. The blood-to-plasma concentration ratio was approximately 0.9.

Biotransformation

Larotrectinib was metabolised predominantly by CYP3A4/5 *in vitro*. Following oral administration of a single 100 mg dose of radiolabeled larotrectinib to healthy adult subjects, unchanged larotrectinib (19%) and an O-glucuronide that is formed following loss of the hydroxypyrrolidine-urea moiety (26%) were the major circulating radioactive drug components.

Elimination

The half-life of larotrectinib in plasma of cancer patients given 100 mg twice daily of VITRAKVI was approximately 3 hours. Mean clearance (CL) of larotrectinib was approximately 34 L/h following intravenous administration of an IV microtracer in conjunction with a 100 mg oral dose of VITRAKVI.

Excretion

Following oral administration of 100 mg radiolabeled larotrectinib to healthy adult subjects, 58% of the administered radioactivity was recovered in faeces and 39% was recovered in urine and when an IV microtracer dose was given in conjunction with a 100 mg oral dose of larotrectinib, 35% of the administered radioactivity was recovered in faeces and 53% was recovered in urine. The fraction excreted as unchanged drug in urine was 29% following IV microtracer dose, indicating that direct renal excretion accounted for 29% of total clearance.

Linearity / non-linearity

The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum plasma concentration (C_{max}) of larotrectinib after a single dose in healthy adult subjects were dose proportional up to 400 mg and slightly greater than proportional at doses of 600 to 900 mg.

Special populations

Paediatric patients
Based on population pharmacokinetic analyses exposure (C_{max} and AUC) in paediatric patients (1 month to <3 months of age) at the recommended dose of 100 mg/m^2 with a maximum of 100 mg BID was 3-fold higher than in adults (≥18 years of age) given the dose of 100 mg BID. At the recommended dose, the C_{max} in paediatric patients (≥3 months to <12 years of age) was higher than in adults, but the AUC was similar to that in adults. For paediatric patients older than 12 years of age, the recommended dose is likely to give similar C_{max} and AUC as observed in adults.
Data defining exposure in small children (1 month to <6 years of age) at the recommended dose is limited (n=33).

Elderly
There are limited data in elderly. PK data is available only in 2 patients over 65 years.

Patients with hepatic impairment
A pharmacokinetic study was conducted in subjects with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, and in healthy adult control subjects with normal hepatic function matched for age, body mass index and sex. All subjects received a single 100 mg dose of larotrectinib. An increase in larotrectinib $AUC_{0\text{-}inf}$ was observed in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment of 1.3, 2 and 3.2-fold respectively versus those with normal hepatic function. C_{max} was observed to increase slightly by 1.1, 1.1 and 1.5-fold respectively.

Patients with renal impairment
A pharmacokinetic study was conducted in subjects with end stage renal disease requiring dialysis, and in healthy adult control subjects with normal renal function matched for age, body mass index and sex. All subjects received a single 100 mg dose of larotrectinib. An increase in larotrectinib C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$, of 1.25 and 1.46-fold respectively was observed in renally impaired subjects versus those with normal renal function.

Other special populations
Gender did not appear to influence larotrectinib pharmacokinetics to a clinically significant extent. There was not enough data to investigate the potential influence of race on the systemic exposure of larotrectinib.

5.3 Preclinical safety data

Systemic toxicity

Systemic toxicity was assessed in studies with daily oral administration up to 3 months in rats and monkeys. Dose limiting skin lesions were only seen in rats and were primarily responsible for mortality and morbidity. Skin lesions were not seen in monkeys.
Clinical signs of gastrointestinal toxicity were dose limiting in monkeys. In rats, severe toxicity (STD10) was observed at doses corresponding to 1- to 2-times the human AUC at the recommended clinical dose. No relevant systemic toxicity was observed in monkeys at doses which correspond to > 10-times the human AUC at the recommended clinical dose.

Embryotoxicity / Teratogenicity

Larotrectinib was not teratogenic and embryotoxic when dosed daily during the period of organogenesis to pregnant rats and rabbits at maternotoxic doses, i.e. corresponding to 32-times (rats) and 16-times (rabbits) the human AUC at the recommended clinical dose. Larotrectinib crosses the placenta in both species.

Reproduction toxicity

Fertility studies with larotrectinib have not been conducted. In 3-months toxicity studies, larotrectinib had no histological effect on the male reproductive organs in rats and monkeys at the highest tested doses corresponding to approximately 7-times (male rats) and 10-times (male monkeys) the human AUC at the recommended clinical dose. In addition, larotrectinib had no effect on spermatogenesis in rats.

In a 1-month repeat-dose study in rats, fewer corpora lutea, increased incidence of anestrus and decreased uterine weight with uterine atrophy were observed and these effects were reversible. No effects on female reproductive organs were seen in the 3-months toxicity studies in rats and monkeys at doses corresponding to approximately 3-times (female rats) and 17-times (female monkeys) the human AUC at the recommended clinical dose.
Larotrectinib was administered to juvenile rats from postnatal day (PND) 7 to 70. Pre-weaning mortality (before PND 21) was observed at the high dose level corresponding to 2.5- to 4-times the AUC at the recommended dose. Growth and nervous system effects were seen at 0.5- to 4-times the AUC at the recommended dose. Body weight gain was decreased in pre-weaning male and female pups, with a post-weaning increase in females at the end of exposure whereas reduced body weight gain was seen in males also post-weaning without recovery. The male growth reduction was associated with delayed puberty. Nervous system effects (i.e. altered hindlimb functionality and, likely, increases in eyelid closure) demonstrated partial recovery. A decrease in pregnancy rate was also reported despite normal mating at the high-dose level.

Genotoxicity and carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been performed with larotrectinib.
Larotrectinib was not mutagenic in bacterial reverse mutation (Ames) assays and in *in vitro* mammalian mutagenesis assays. Larotrectinib was negative in the *in vivo* mouse micronucleus test at the maximum tolerated dose of 500 mg/kg.

Safety pharmacology

The safety pharmacology of larotrectinib was evaluated in several *in vitro* and *in vivo* studies that assessed effects on the CV, CNS, respiratory, and GI systems in various species. Larotrectinib had no adverse effect on haemodynamic parameters and ECG intervals in telemetered monkeys at exposures (C_{max}) which are approximately 6-fold the human therapeutic exposures. Larotrectinib had no neurobehavioural findings in adult animals (rats, mice, cynomolgus monkeys) at exposure (C_{max}) at least 7-fold higher than the human exposure. Larotrectinib had no effect on respiratory function in rats; at exposures (C_{max}) at least 8-times the human therapeutic exposure. In rats, larotrectinib accelerated intestinal transit and increased gastric secretion and acidity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Purified water
Sucrose
Hydroxypropylbetadex
Glycerol (E 422)
Sorbitol (E 420)
Sodium citrate (E 331)
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (E 339)
Citric acid (E 330)
Propylene glycol (E 1520)
Potassium sorbate (E 202)
Methyl parahydroxybenzoate (E 218)
Citrus fruit flavour
Natural flavour

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

After first opening: 30 days.
Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
Do not freeze.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Amber glass (type III) bottle with a child-resistant polypropylene (PP) cap with a polyethylene (PE) seal liner.

Each carton contains one bottle of 100 mL oral solution.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for use:

Oral syringe

- Use a suitable oral syringe with CE marking and bottle adapter (28 mm diameter) if applicable.
  - For volumes less than 1 mL use a 1 mL oral syringe with 0.1 mL graduation.
  - For volumes of 1 mL and higher use a 5 mL oral syringe with 0.2 mL graduation.
- Open the bottle: press the bottle cap and turn it counter clockwise.
- Insert the bottle adapter into the bottle neck and ensure it is well fixed.
- Take the oral syringe and ensure that the plunger is fully depressed. Put the oral syringe in the adapter opening. Turn the bottle upside down.
- Fill the oral syringe with small amount of solution by pulling the plunger down, then push the plunger upwards to remove any bubbles.
- Pull the plunger down to the graduation mark equal to the quantity in mL as prescribed.
- Turn the bottle the right way up and remove the oral syringe from the bottle adapter.
- Slowly depress the plunger, directing the liquid towards the inside cheek to allow for natural swallowing.
- Close the bottle with the original bottle cap (leaving the adapter in place).

Nasogastric feeding tube

- Use a suitable nasogastric feeding tube. The outer diameter of the nasogastric feeding tube should be selected based on the patient characteristics. Typical tube diameter, tube lengths and derived prime volumes are presented in Table 7.
- The feeding should be stopped and the tube flushed with at least 10 mL water. NOTE: See exceptions regarding neonates and patients with fluid restrictions in the sub-point directly below.
- A suitable syringe should be used to administer VITRAKVI to the nasogastric feeding tube. The tube should be flushed again with at least 10 mL water to ensure VITRAKVI is delivered and to clear the tube.
  Neonates and children with fluid restrictions may require minimal flushing volume of 0.5 to 1 mL or flushing with air to deliver VITRAKVI.
- Restart the feeding.

Table 7: Recommended tube dimensions per age group

Patient	Tube diameter for standard feeds	Tube diameter for high density feeds	Tube length (cm)	Tube prime volume (mL)
Neonate	4-5 FR	6 FR	40-50	0.25-0.5
Children	6 FR	8 FR	50-80	0.7-1.4
Adult	8 FR	10 FR	80-120	1.4-4.2

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/mL oral solution

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

［カプセル剤］

▼　本医薬品は追加モニタリングが適用され、これにより新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者には、本剤の副作用が疑われる場合、全て報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1.　医薬品の名称

ヴァイトラックビカプセル 25 mg

ヴァイトラックビカプセル 100 mg

2.　定性的及び定量的組成

ヴァイトラックビカプセル 25 mg
1 カプセル中ラロトレクチニブ 25 mg（ラロトレクチニブ硫酸塩として）を含有する

ヴァイトラックビカプセル 100 mg
1 カプセル中ラロトレクチニブ 100 mg（ラロトレクチニブ硫酸塩として）を含有する

添加物一覧は 6.1 項を参照。

3.　剤形

硬カプセル剤（カプセル）

ヴァイトラックビカプセル 25 mg

乳白色硬ゼラチンカプセル剤。号数 2 号（長さ 18 mm、幅 6 mm）。表面に青字でバイエルクロス及び「LARO 25 mg」と印字。

ヴァイトラックビカプセル 100 mg

乳白色硬ゼラチンカプセル剤。号数 0 号（長さ 22 mm、幅 7 mm）。表面に青字でバイエルクロス及び「LARO 100 mg」と印字。

4.　臨床項目

4.1　効能・効果

神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子陽性の固形癌で、以下の条件を満たす小児患者又は成人患者に対する単剤投与による治療

・　局所進行、転移性又は外科的切除により重度の障害を呈する可能性が高い患者

・　他に有効な治療選択肢がない患者（4.4 項及び 5.1 項参照）

4.2　用法・用量

抗がん療法に十分な経験を有する医師のもとで、本剤の投与を開始すること。

本剤の投与開始前に、有効性が実証された検査法によって、腫瘍検体の *NTRK* 融合遺伝子が確認されていること。

用量

成人

成人にはラロトレクチニブとして 100 mgを 1 日 2 回、疾患進行又は忍容できない毒性があらわれるまで経口投与する。

小児

小児には体表面積（BSA）に基づき、100 mg/m^2 を 1 日 2 回、最大 1 回 100 mgを、疾患進行又は忍容できない毒性があらわれるまで経口投与する。

服用忘れ

服用忘れの場合、2 回分を同時に服用しないこと。次の服用は通常の服用時間に行うこと。服用後に嘔吐した場合であっても、追加して服用すべきではない。

用量調節

すべてのグレード 2 の副作用の場合は投与を継続する。ただし、毒性の悪化がないか、経過を観察すること。グレード 2 の ALT 及び／又は AST 増加が認められた場合は、回復するまで 1、2 週間ごとに検査を行い、休薬又は減量を判断する。

グレード 3 又は 4 の副作用：

- 副作用の症状が消失、又はベースラインもしくはグレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。4 週間以内に症状が消失した場合、1 段階減量して投与を再開する。
- 4 週間以内に症状が消失しない場合は、本剤の投与を中止する。

副作用に対する用量調節基準を表 1 に示す。

表 1：副作用に対する用量調節基準

用量調節	成人及び体表面積 1.0m^2 以上の小児	体表面積 1.0m^2 未満の小児
1 段階減量	75mg を 1 日 2 回経口投与	75mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与
2 段階減量	50mg を 1 日 2 回経口投与	50mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与
3 段階減量	100mg を 1 日 1 回経口投与	25mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与

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。

特殊な患者背景を有する患者への注意

高齢者

高齢者へ投与する場合、用量調節は推奨しない（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者に対しては、開始用量を半量に減量すること。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh A）では本剤の用量調節は推奨しない（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

腎機能障害患者には、用量調節は不要である（5.2 項参照）。

強い CYP3A4 阻害薬との併用

強い CYP3A4 阻害薬との併用が必要な場合は、本剤の用量を半量に減量すること。CYP3A4 阻害薬の消失半減期の 3～5 倍の期間が経過した後は、CYP3A4 阻害薬の投与開始前の用量で本剤を再開する（4.5 項参照）。

用法

本剤は経口で投与する。

本剤は、同等の経口バイオアベイラビリティが示されたカプセル剤又は経口液剤として投与可能であり、どちらの剤形を用いてもよい。

カプセル剤は水で服用すること。苦味のため、カプセルを開けたり、噛んだり砕いたりしないこと。

食前食後を問わず服用することができるが、グレープフルーツやグレープフルーツジュースと同時に服用しないこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加物に対する過敏症

4.4　特別な警告及び使用上の注意

多様な癌腫に対する有効性

NTRK 融合遺伝子を有する比較的少数の患者を対象とした単群試験において、本剤の有効性が確認された。限られた種類の腫瘍に対する奏効率及び奏効期間の成績より本剤の有用性が示された。癌腫及び腫瘍の遺伝子変異によって、効果は量的に異なる可能性がある（5.1 項参照）。そのため、本剤は臨床的有益性が確立された他の治療選択肢がない場合、又はもはやそのような選択ができない場合にのみ用いること。

神経学的反応

浮動性めまい、歩行障害、錯感覚等の神経学的反応があらわれることがあり、投与開始後 3 ヵ月以内にあらわれることが多い（4.8 項参照）。症状の重症度及び発現期間によって、本剤の休薬、減量又は中止を検討すること（4.2 項参照）。

トランスアミナーゼ上昇

ALT 増加及び AST 増加のトランスアミナーゼ上昇があらわれることがあり（4.8 項参照）、投与開始後 3 ヵ月以内にあらわれることが多い。

本剤投与開始前及び投与開始3ヵ月後までは毎月、その後は定期的にALT及びAST測定を含む肝機能検査を行うこと。トランスアミナーゼの上昇がみとめられた患者ではより頻回に検査すること。症状の重症度によって、本剤の休薬又は中止を検討すること。休薬した場合は、再投与時の用量を調節すること（4.2項参照）。

CYP3A4/P-gp誘導薬との併用

本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、強い又は中程度のCYP3A4/P-gp誘導薬との併用を避けること（4.5項参照）。

避妊

妊娠可能な女性患者は本剤投与中及び投与終了後少なくとも1ヵ月間は適切な避妊を行うこと（4.5項及び4.6項参照）。

パートナーが妊娠する可能性のある生殖能を有する男性患者は、本剤投与中及び投与終了後少なくとも1ヵ月間は適切な避妊を行うこと（4.6項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の薬剤による影響

CYP3A、P-gp及びBCRP阻害薬による影響

ラロトレクチニブはP450（CYP）3A、Pー糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。強いCYP3A阻害薬、P-gp及びBCRP阻害薬との併用により本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある（4.2項参照）。本剤と強いCYP3A阻害薬、P-gp及びBCRP阻害薬（アタナザビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ボリコナゾール又はグレープフルーツ等）との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する場合がある（4.2項参照）。

健康成人被験者に、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害薬、P-gp及びBCRP阻害薬）200mgを1日1回7日間反復投与し、ラロトレクチニブ100mgの単回投与を併用したとき、ラロトレクチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ2.8倍及び4.3倍に増加した（外国人データ）。

健康成人被験者に、リファンピシン（P-gp及びBCRP阻害薬）600mgを単回投与し、ラロトレクチニブ100mgの単回投与を併用したとき、ラロトレクチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.8倍及び1.7倍に増加した。

CYP3A及びP-gp誘導薬による影響

強い又は中程度のCYP3A及びP-gp誘導薬（カルバマゼピン，フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート等）と本剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、併用を避けること（4.4項参照）。

健康成人被験者においてリファンピシン（強いCYP3A及びP-gp誘導薬）600mgを1日2回11日間反復投与後に、ラロトレクチニブ100mgの単回投与を併用したとき、ラロトレクチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ71%及び81%減少した。中程度の誘導薬の影響に関する臨床データは得られていないが、本剤の血漿中濃度が低下することが予想される。

本剤の他の薬剤に対する影響

本剤による CYP3A の基質となる薬剤への影響

健康成人被験者において、本剤 100 mg 1 日 2 回 10 日間投与と感受性の高い CYP3A4 の基質（ミダゾラム）の併用により、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はミダゾラム単独投与と比較して、いずれも 1.7 倍に増加した。本剤が CYP3A の弱い阻害薬であることが示唆された。

CYP3A の基質である治療域の狭い薬剤（アルフェンタニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムス等）と本剤との併用は慎重に行うこと。本剤と CYP3A の基質である治療域の狭い薬剤との併用が避けられない場合は、副作用のおそれがあるので CYP3A の基質である薬剤の用量を必要に応じて調節すること。

本剤による CYP2B6 の基質となる薬剤への影響

In vitro 試験において、本剤は CYP2B6 を誘導することが示唆された。本剤と CYP2B6 の基質（ブプロピオン、エファビレンツ等）との併用により、CYP2B6 の基質となる薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

本剤のその他のトランスポーターの基質への影響

In vitro 試験において、本剤は OATP1B1 の阻害薬であることが示唆された。OATP1B1 の基質との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。したがって、本剤と OATP1B1 基質(バルサルタン、スタチン等)との併用により、OATP1B1 基質となる薬剤の血漿中濃度を増加させる可能性は除外できない。

ラロトレクチニブの PXR 制御酵素の基質に対する影響

In vitro 試験から、本剤が PXR 制御酵素（CYP2C ファミリー及び UGT 等）を誘導する可能性が示されている。CYP2C8、CYP2C9、又は CYP2C19 の基質（レパグリニド、ワルファリン、トルブタミド、オメプラゾール等）との併用投与により、それらの血漿中濃度が低下する可能性がある。

ホルモン避妊薬

本剤が全身作用型ホルモン避妊薬の効果を減少させるかどうかは、現時点では不明である。全身作用型ホルモン避妊薬を使用している女性には、バリア法を追加するよう指導すること。

4.6　生殖能、妊娠、及び授乳

生殖能を有する女性／避妊

本剤の作用機序から、妊娠中の女性に投与した場合の胎児への障害の可能性が考えられる。生殖能を有する女性には、本剤の投与開始前に、妊娠テストを行い妊娠の有無を確認すること。

生殖能を有する女性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 1 ヵ月間は、適切な避妊を行うこと。本剤が全身作用型ホルモン避妊薬の有効性を低下させるかどうかは現在のところ不明であるため、全身作用型ホルモン避妊薬を使用している女性はバリア法を追加すること。妊娠していない妊娠可能な女性パートナーを持つ生殖能のある男性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 1 ヵ月間は、有効な避妊法を用いること。

妊娠

本剤を妊娠中の女性に投与したデータは得られていない。

動物試験では生殖毒性に関する直接又は間接的な影響は示唆されていない（5.3 項参照）。

予防処置として、妊娠中の本剤の使用は避けることが望ましい。

授乳

ラロトレクチニブとその代謝物のヒト乳汁中への移行については不明である。

新生児/乳児に対するリスクは除外できない。

本剤投与中及び投与終了後 3 日間は、授乳を中止すること。

妊孕性

妊孕性に関する本剤の影響についての臨床データはない。反復投与毒性試験において、妊孕性に関する影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤は自動車の運転及び機械の操作に中程度の影響を及ぼす。本剤投与中に浮動性めまい及び疲労が報告されており、多くはグレード 1 又は 2 で、投与開始後 3 ヵ月以内に発現していた。この期間中の自動車運転及び機械操作能力に影響する可能性がある。本剤投与が悪影響を及ぼさないことがはっきり感じられるまで、自動車運転又は機械操作を行わないよう患者に指導すること（4.4 項参照）。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

試験 1、試験 2（NAVIGATE）、及び試験 3（SCOUT）の 3 つの臨床試験に組入れられた TRK 遺伝子融合陽性癌患者 125 例を対象に、本剤の安全性を評価した。安全性解析対象集団全体の投与期間中央値は 7.4 ヵ月（範囲：0.03～40.7）であった。安全性解析対象集団の特徴は、年齢中央値 45 歳（範囲：0.1～80 歳）で、30％が小児患者であった。主な副作用（≧20％）は倦怠感（32％）、ALT 増加（31％）、浮動性めまい（30％）、AST 増加（29％）、便秘（29％）、悪心（26％）、貧血（24％）、嘔吐（20％）であった。

副作用の大半はグレード 1 又は 2 であった。報告された副作用の最高グレードは 4 で、好中球数減少（1.6％）及び ALT 増加（1％未満）であった。最多報告グレードはグレード 3 で、貧血、体重増加、疲労、AST 増加、浮動性めまい、錯感覚、悪心、筋肉痛、白血球数減少であった。報告されたグレード 3 の副作用は、貧血（7％）を除き、いずれも 5％未満であった。

本剤投与下で発現した副作用による投与中止は、患者の属性に関わらず、3％であった（ALT 増加、AST 増加、腸穿孔、黄疸、小腸閉塞各 1 例）。減量に至った副作用の大半は、投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。

副作用の要約表

本剤投与群で報告された副作用を表 2 及び表 3 に示す。

器官別大分類にしたがって分類し、発現割合は very common（≧1/10）、common（≧1/100～<1/10）、uncommon（≧1/1,000～<1/100）、rare（≧1/10,000～<1/1,000）、very rare（<1/10,000）、unknown（入手可能なデータからは算出できない）と定義する。各カテゴリー内では、重篤度の高い順に示す。

表 2：推奨用量の投与後に TRK 融合遺伝子陽性癌患者で報告された副作用（n=125）

器官別大分類	頻度	全グレード	グレード 3 及び 4
血液及びリンパ系障害	very common	貧血 好中球数減少（好中球減少症） 白血球数減少（白血球減少症）	
	common		貧血 好中球数減少（好中球減少症）[a] 白血球数減少（白血球減少症）
神経系障害	very common	浮動性めまい 錯感覚	
	common	歩行障害	浮動性めまい 錯感覚
胃腸障害	very common	悪心 便秘 嘔吐	
	common	味覚異常	悪心
筋骨格系及び結合組織障害	very common	筋肉痛 筋力低下	
	common		筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	very common	疲労	
	common		疲労
臨床検査	very common	ALT 増加 AST 増加 体重増加（異常な体重増加）	
	common	アルカリホスファターゼ増加	ALT 増加 [a] AST 増加 体重増加（異常な体重増加）

a グレード 4 の報告あり。

表 3：推奨用量の投与後に TRK 融合遺伝子陽性の小児癌患者で報告された副作用（n=37）；全グレード

器官別大分類	頻度	乳幼児 (n=14) [a]	小児 (n=15) [b]	青少年 (n=8) [c]	小児患者 (n=37)
血液及びリンパ系障害	very common	貧血 好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)	貧血 好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)	好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)	貧血 好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)
神経系障害	very common			浮動性めまい 錯感覚	
	common		錯感覚 歩行障害		浮動性めまい 錯感覚 歩行障害
胃腸障害	very common	悪心 便秘 嘔吐	悪心 便秘 嘔吐	悪心 嘔吐	悪心 便秘 嘔吐
	common		味覚異常		味覚異常
筋骨格系及び結合組織障害	very common			筋肉痛 筋力低下	
	common		筋肉痛		筋肉痛 筋力低下
一般・全身障害及び投与部位の状態	very common	疲労	疲労		疲労
臨床検査	very common	ALT 増加 AST 増加 体重増加(異常な体重増加)	ALT 増加 AST 増加 体重増加(異常な体重増加) アルカリホスファターゼ増加	ALT 増加 AST 増加 アルカリホスファターゼ増加	ALT 増加 AST 増加 体重の増加(異常な体重増加) アルカリホスファターゼ増加
	common	アルカリホスファターゼ増加			

a 乳幼児（生後 28 日～23 ヵ月）：グレード 4 の好中球数減少（好中球減少症）の副作用が 1 例報告された。グレード 3 の副作用は、好中球数減少（好中球減少症）2 例と貧血 1 例であった。

b 小児（2 歳～11 歳）：グレード 4 の副作用は報告されなかった。グレード 3 の副作用が各 1 例報告された。好中球数減少（好中球減少症）、錯感覚、筋肉痛、体重増加（異常な体重増加）。

c 青少年（12 歳～18 歳未満）：グレード 3 及び 4 の副作用は報告されなかった。

特定の副作用に関する記述

神経学的反応

安全性データベース（125 例）において、最も高いグレードの神経学的副作用は浮動性めまい（1 例、1%未満）及び錯感覚（2 例、1.6%）の 3 例（2%）でグレード 3 であった。全体では、浮動性めまいが 30%、錯感覚が 10%、歩行障害が 3%であった。用量調節に至った神経学的副作用は浮動性めまい（2%）であった。いずれも投与中止には至らなかった。抗腫瘍効果が認められた患者で用量調節を要した患者はすべて、減量及び／又は投与スケジュールを変更して投与を継続可能であった（4.4 項参照）。

トランスアミナーゼ上昇

安全性データベース（n=125）において、観察された最大グレードのトランスアミナーゼ上昇は 1 例（1%未満）でグレード 4 の ALT 増加であった。グレード 3 の ALT 及び AST の上昇は、それぞれ 3 例（2%）及び 2 例（2%）にみられた。グレード 3 の上昇の大半は、治療開始から 1 ヵ月目又は 2 ヵ月目に一過性に発現し、3 ヵ月目から 4 ヵ月目までにグレード 1 に回復した。グレード 2 の ALT 及び AST の上昇はそれぞれ 9 例（7%）及び 6 例（5%）に認められ、グレード 1 の ALT 及び AST の上昇はそれぞれ 26 例（21%）及び 28 例（22%）に認められた。

用量変更に至った ALT 及び AST の上昇は、それぞれ 7 例（6%）及び 6 例（5%）で認められた（4.4 項参照）。Grade 3-4 の ALT 及び AST の上昇により投与を中止した症例はなかった。

特別な集団に関する追加情報

小児患者

本剤を投与した患者 125 例のうち、37 例（30%）は生後 28 日から 18 歳の範囲内であった。これら 37 例のうち、38%が生後 28 日～2 歳未満（n=14）、41%が 2 歳～12 歳未満（n=15）、22%が 12 歳～18 歳未満（n=8）であった。小児集団（18 歳未満）の安全性プロファイルは、成人集団で認められた副作用と事象の種類が一致していた。副作用の大半は Grade 1 又は 2 の重症度（表 3 参照）であり、本剤の投与量の変更又は中止を要することなく消失した。嘔吐（35%、成人 14%）、白血球数減少（22%、成人 9%）、好中球数減少（30%、成人 7%）、血中アルカリホスファターゼ増加（14%、成人 2%）、及びトランスアミナーゼ増加(ALT 41%、成人 27%)（AST 35%、成人 26%）は、成人と比較して小児患者で発現割合が高かった。

高齢者

本剤を投与した 125 例の安全性解析集団は、28 例（22%）が 65 歳以上であり、8 例（6%）が 75 歳以上であった。高齢患者（65 歳以上）の安全性プロファイルは、非高齢患者(65 歳未満)の安全性プロファイルと一致している。歩行障害（17%、非高齢患者 3%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（4%、非高齢患者 2%)の発現割合は 65 歳以上の高齢患者の方が高かった。

副作用が疑われるケースの報告

医薬品承認後に副作用が疑われるケースを報告することは重要である。これにより本医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、付録Ⅴに示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われる全てのケースをシステムから報告することが求められる。

4.9　過量投与

本剤の過量投与の経験は限られている。過量投与の症状は確立されていない。過量投与の場合には、医師は一般的な支持療法及び対症療法を行うべきである。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：抗腫瘍薬及び免疫調節薬、抗腫瘍薬、プロテインキナーゼ阻害薬、

ATC コード：L01XE53

作用機序

ラロトレクチニブは、アデノシン三リン酸(ATP)競合的で選択的なトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)阻害薬であり、オフターゲットキナーゼに対する活性を示さないように合理的に設計された。本剤の標的は、それぞれ *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子によってコードされる TRKA、TRKB 及び TRKC を含むタンパク質の TRK ファミリーである。精製酵素アッセイの広範なパネルにおいて、本剤は 5～11nM の IC_{50} 値で TRKA、TRKB、及び TRKC を阻害した。他のキナーゼ阻害活性は、100 倍高い濃度でのみ認められた。*in vitro* 及び *in vivo* 腫瘍モデルにおいて、本剤は、遺伝子融合、タンパク質調節ドメインの消失の結果 TRK タンパク質が構成的に活性化した細胞、又は TRK タンパク質の過剰発現した細胞において抗腫瘍活性を示した。

ヒト *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子の染色体再編成によるインフレーム遺伝子融合により腫瘍形成性の TRK 融合タンパク質が生じる。新たなキメラ発癌性タンパク質が異常発生し、常時活性型キナーゼによって、細胞増殖及び生存に関与する下流細胞シグナル伝達経路を活性化し、TRK 融合陽性癌をもたらす。

TRK 阻害薬投与中の増悪後には獲得耐性変異が認められた。G595R のような臨床的に同定された耐性変異を含む TRKA キナーゼドメインの点突然変異を有する細胞株において、本剤はほとんど活性を示さなかった。TRKA キナーゼドメインの点突然変異で本剤に対する獲得耐性として臨床的に同定されているものは G623R,G696A 及び F617L などである。

本剤に対する一次耐性の分子的原因は不明である。したがって、*NTRK* 融合遺伝子に加えて発がん性ドライバーが同時に存在することが、TRK 抑制の有効性に影響を及ぼすかどうかは不明である。ゲノム変化が本剤の有効性に及ぼす影響を以下に示す(臨床的有効性の項参照)。

薬力学的作用

心臓電気生理学

健康成人被験者 36 例に本剤 100 mg～900 mgを単回投与したとき、臨床的に有意なレベルの QT 間隔の延長は認められなかった。

200 mg投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）は、100 mg 1 日 2 回投与による定常状態の C_{max} と同等であった。本剤投与による QTcF の短縮が認められた。C_{max} から 3 時間～24 時間後に観察されたベースラインからの変化の幾何平均値は－13.2msec（範囲：－10～－15.6msec）であり、この所見の臨床的意義は確立されていない。

臨床的有効性

試験の概要

成人及び小児癌患者を対象とした 3 試験の多施設共同、非盲検、単群試験において、本剤の有効性及び安全性を検討した（表 4）。これらの試験は承認時に進行中であった。

NTRK 融合遺伝子が確認された患者と確認されなかった患者は、試験 1 及び試験 3(以下、「SCOUT」)に登録され、試験 2（以下、「NAVIGATE」)には、TRK 融合陽性癌のみが登録された。有効性の併合主要解析対象集団には、3 試験に登録されて少なくとも 1 回の本剤投与を受けた TRK 融合陽性癌患者 93 例が含まれており、中枢神経系原発腫瘍以外の測定可能な病変が RECIST v1.1 に従って評価された。これらの患者は、癌腫及び病気に応じた標準治療の前治療歴を有するか、治験責任医師によって、根治手術（四肢切断、顔面切除、麻痺をもたらす施術等）を受けなくてはならないと判断されたか、標準治療に耐えられないか、又は疾患進行により標準治療から臨床的に有意な利益が得られないと判断された患者であった。主要な有効性評価項目は、盲検下の独立評価委員会（BIRC)が決定した全奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）であった。

また、試験 2（NAVIGATE）及び試験 3（SCOUT）には、試験開始時に測定可能な中枢神経系原発腫瘍を有していた 9 例が登録された。中枢神経系原発腫瘍患者はすべて、前治療歴（手術、放射線療法及び／又は全身療法）を有していた。治療効果は治験責任医師によって RANO 又は RECIST v.1.1 基準によって評価された。

NTRK 融合遺伝子の同定には分子検査法が用いられた。98 例の患者は次世代シーケンシング（NGS)、1 例の患者は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT‐PCR）、6 例の患者は認証済み検査施設で日常的に実施されている蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）が使用された。

表 4：固形癌及び中枢神経系原発腫瘍の有効性解析に関わる臨床試験

試験名、デザイン及び患者集団	用量及び剤形	有効性解析に用いた腫瘍型	例数
試験 1　NCT02122913 ・第 I 相、非盲検、用量漸増・用量拡大試験 ・用量拡大パートでは *NTRK* 融合遺伝子陽性患者 ・*NTRK* 融合遺伝子陽性、進行固形癌を有する成人患者（≧18 歳）	最大 200mg、1 日 1 回又は 2 回投与（25mg、100mg のカプセル、又は 20mg/mL の経口液剤）	唾液腺（n=3） GIST（n=2）[a] NSCLC（n=1）[c] 軟組織肉腫（n=1） 甲状腺（n=1）	8
試験 2「NAVIGATE」NCT02576431 ・第Ⅱ相、国際共同、非盲検、「バスケット方式」試験 ・成人及び小児患者 ・*NTRK* 融合遺伝子陽性進行固形癌を有する 12 歳以上	100mg、1 日 2 回（25mg、100mg のカプセル、又は 20mg/mL の経口液剤）	唾液腺（n=14）甲状腺（n=9）[b] 軟組織肉腫（n=9） 結腸直腸（n=6） 黒色腫（n=6） NSCLC（n=5）[b, c] 原発性 CNS（n=4） GIST（n=2）[a] 胆管（n=2）SCLC（n=1）[b, d] 虫垂（n=1）乳房（n=1） 骨肉腫（n=1）膵臓（n=1）	62
試験 3「SCOUT」NCT02637687 ・第 I/II 相、国際共同、非盲検、用量漸増・拡大試験。第 II 相の拡大コホートには NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌のみ（局所進行した乳児線維肉腫を含む） ・進行癌又は中枢神経系原発腫瘍を有する生後 1 ヵ月以上から 21 歳までの小児患者	最大 100mg/m^2、1 日 2 回投与（25mg、100mg のカプセル、又は 20 mg/mL の経口液剤）	乳児線維肉腫（n=13） 軟組織肉腫（n=11） 原発性 CNS（n=5） 骨肉腫（n=1） 先天性中胚葉性腎腫（n=1） 黒色腫（n=1）	32
合計患者例数（n）*			102

＊ IRC 腫瘍奏効評価による 93 例及び治験責任医師の腫瘍奏効評価による中枢神経系原発腫瘍（神経膠腫、膠芽腫及び星状細胞腫を含む）9 例の構成

a GIST：消化管間質腫瘍

b 甲状腺 1 例、NSCLC 1 例、及び SCLC 1 例で脳転移が観察された

c NSCLC：非小細胞肺癌

d SCLC：小細胞肺癌

併合解析に含まれた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を有する 93 例のベースライン特性は、年齢中央値が 41 歳（範囲：0.1～78 歳）、18 歳未満が 30%、18 歳以上が 70%、白人 70%、男性 53%、ECOG PS 0～1 が 89%、ECOG PS 2 が 11%であった。97%が手術、放射線療法、又は全身療法による癌の前治療を受けていた。このうち 77%が全身療法を受けており、全身療法の治療歴中央値は 1 レジメンであった。全患者の 23%は全身療法治療歴がなかった。最もよくみられた癌腫は、軟部組織肉腫（23%）、唾液腺癌（18%）、乳児性線維肉腫（14%）、甲状腺癌（11%）、肺癌及び黒色腫（各 8%）、並びに結腸癌（6%）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍と診断された 9 例のベースライン特性は、年齢中央値が 12 歳（範囲：2～79 歳）、18 歳未満が 6 例、18 歳以上が 3 例、白人 8 例、男性 5 例、ECOG PS 0-1 が 8 例、ECOG PS 2 が 1 例であった。全例が手術療法、放射線療法、全身療法の抗がん治療の前治療を受けていた。全身療法の治療歴中央値は 1 レジメンであった。

有効性解析結果

主要解析対象集団（93 例）、中枢神経系原発腫瘍（9 例）の事後解析、及び併合解析集団（102 例）における全奏効率、奏効期間及び初回奏効までの期間に関する併合解析結果を表 5 及び表 6 に示す。

表 5：固形癌患者の併合有効性解析結果（中枢神経系原発腫瘍患者の有・無別）

有効性パラメータ	固形癌、CNS 原発腫瘍を含まない解析（n=93）[a]	固形癌、CNS 原発腫瘍を含む解析（n=102）[a、b]
全奏効率（ORR）% (n) [95% CI]	72% (67) [62, 81]	67% (68) [57, 76]
完全奏効（CR）	16% (15)	15% (15)
外科的完全奏効[c]	1% (1)	1% (1)
部分奏効（PR）	55% (51)	51% (52)
初回奏効までの時間（中央値、月）［範囲］	1.81 [0.95, 14.55]	1.81 [0.95, 14.55]
奏効期間（中央値、月） [範囲] 6 ヵ月以上の割合% 12 ヵ月以上の割合%	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%

NR：到達せず、+ 継続中を示す
a 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌の RECIST v1.1 による独立審査委員会の解析（93 例）
b 中枢神経系原発腫瘍の RANO 又は RECIST v1.1 基準のいずれかによる治験責任医師の評価（9 例）
c 局所進行した切除不能な乳児線維肉腫の小児患者（登録時生後 6 ヵ月）で、外科的に完全奏効

表 6：癌腫別の全奏効率及び奏効期間

癌腫	例数 (n=102)	ORR		DOR	
		%	95% CI	≥ 12 ヵ月	範囲（ヵ月）
軟組織肉腫[a]	21	81%	58%, 95%	78%	1.9+, 38.7+
唾液腺[a]	17	88%	64%, 99%	91%	3.7+, 33.7+
乳児線維肉腫[a]	13	92%	64%, 100%	60%	1.6+, 17.3+
甲状腺[a]	10	70%	35%, 93%	86%	3.7+, 29.8+
中枢神経系原発腫瘍[b]	9	11%	0%, 48%	NR	2.0+
肺[a]	7	71%	29%, 96%	75%	7.4+, 25.8+
黒色腫[a]	7	43%	10%, 82%	50%	1.9+, 23.2+
結腸[a]	6	33%	4%, 78%	NR	5.6+, 9.2+
消化管間質腫瘍[a]	4	100%	40%, 100%	67%	7.4+, 20.0+
骨肉腫[a]	2	50%	1%, 99%	0%	9.5
胆管癌[a]	2	SD, NE	NA	NA	NA
先天性中胚葉性腎腫[a]	1	100%	3%, 100%	NR	9.8+
虫垂[a]	1	SD	NA	NA	NA
乳房[a, c]	1	PD	NA	NA	NA
膵臓[a]	1	SD	NA	NA	NA

DOR：奏効期間、NA：該当せず（少数又は奏効しないため）、NE：評価不能、NR：到達せず
PD：病勢進行、SD：病勢安定、+ 奏効継続中を示す
a RECIST v1.1 による独立評価委員会の解析
b CNS 原発腫瘍患者は、RANO 又は RECIST v1.1 基準のいずれかにより治験責任医師が評価した
c 非分泌性

複数の癌腫を横断的に解析したが、TRK 融合陽性癌が希少であるため、一部の癌腫においては患者数が限られており、癌腫ごとの ORR 推定値は正確ではない。全集団の ORR は、特定の癌腫における効果予測を反映するものではない可能性がある。

成人の部分集団（65 例）における ORR は 68%であった。小児の部分集団（28 例）における ORR は 82%であった。

本剤投与開始前に、広範な分子特性解析を行った 85 例において、*NTRK* 融合遺伝子に加えて他のゲノム異常を認めた 48 例の ORR は 58%、他のゲノム異常のない 37 例の ORR は 84%であった。

併合主要解析集団

併合主要解析集団は 93 例であり、中枢神経系原発腫瘍は含まれなかった。2018 年 7 月のカットオフ値に基づくと、投与期間の中央値は 12.1 ヵ月(範囲:0.66～40.7 ヵ月)であった。患者の 52%が 12 ヵ月以上、30%が 18 ヵ月以上投与を受けており、解析時点で追跡調査中であった。

解析時点では、奏効期間中央値に達しておらず、75%の患者が奏効を示し、奏効の 88%が 6 ヵ月以上持続し、75%が 12 ヵ月以上持続すると推定された。投与 1 年後において、患者の 88%[95%CI: 81, 95]が生存していた。無増悪生存期間の中央値は、解析時点では到達していなかった。

併合主要解析対象集団における腫瘍サイズの変化の中央値は、66%の減少であった。

中枢神経系原発腫瘍

データカットオフ時点で、登録された中枢神経系原発腫瘍の患者 9 例中 8 例が、治験責任医師の評価により奏効の評価が可能であった。1 例に部分奏効が認められた。データカットオフ時点では、投与期間は 2.8～9.2 ヵ月であり、9 例中 6 例が継続中であった。

条件付き承認

本剤は、いわゆる「条件付き承認」制度によって承認された。そのため、更なるエビデンスの提出が求められる。

欧州医薬品審査局は、本剤に関する新たな情報を少なくとも 1 年毎に審査し、必要があれば本 SmPC は更新される。

5.2 薬物動態学的特性

本剤をがん患者に投与したとき、投与後約 1 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。半減期は（$t_{1/2}$）は約 3 時間で、8 日以内には定常状態に達し、全身の蓄積率は 1.6 倍である。推奨用量の 100 mg 1 日 2 回投与による成人の定常状態における C_{max} 及び AUC の算術平均値（±標準偏差）は、それぞれ 914±445ng/mL 及び 5410±3813ng・h/mL であった。*In vitro* 試験によって、ラロトレクチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

In vitro 試験によって、ラロトレクチニブは臨床的に有意な濃度において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害しないことが示され、これらの CYP の基質のクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

In vitro 試験によってラロトレクチニブは臨床的に有意な濃度において BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、BSEP、MATE1 及び MATE2-K のトランスポーターを阻害しないことが示され、これらのトランスポーターの基質のクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

吸収

本剤の剤形はカプセル剤及び経口液剤である。

ラロトレクチニブ 100 mgの単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは平均 34%（範囲：32%～37%）であった。健康成人において、経口液剤の AUC はカプセル剤と同等であり、C_{max} はカプセル剤よりも 36%高かった。高脂肪高カロリー食後に本剤を投与された健康被験者で、一晩の絶食後と比較して C_{max} は約 35%低下し、AUC には変化はみられなかった。

胃酸分泌抑制剤の影響

ラロトレクチニブの溶解性は pH 依存的である。消化管の水分量において、消化管の pH 範囲内で本剤は十分に溶解することが *in vitro* 試験で示された。そのため、本剤は pH 調節剤の影響を受ける可能性は低い。

分布

健康成人におけるラロトレクチニブの分布容積の平均値は、[^{14}C]ラロトレクチニブ静脈内投与と 100mg を同時に経口投与したとき、48L であり、血漿からの組織への分布は中等度であることが示唆された。*In vitro* 試験でのヒト血漿蛋白質への本剤の結合は薬物濃度とは関係なく約 70%であった。血液／血漿中濃度比は約 0.9 であった。

生体内変化

In vitro 試験において、ラロトレクチニブは主に CYP3A4 又は CYP3A5 によって代謝された。[^{14}C]ラロトレクチニブ 100 mgを健康被験者に経口投与したとき、主な血漿中の放射性薬物代謝成分は、未変化体が 19%、ヒドロキシピロリジン-尿素部分の消失後に形成される O-結合グルクロン酸抱合体が 26%であった。

消失

がん患者に本剤 100 mgを 1 日 2 回投与したとき、血漿中の半減期は、約 3 時間であった。同一被験者に、ラロトレクチニブ 100mg 経口投与後、[^{14}C]ラロトレクチニブを静脈内投与したとき、本剤の平均クリアランスは約 34L/h であった。

排泄

健康成人に[^{14}C]ラロトレクチニブ 100mg を経口投与したとき、投与した放射能の 58%が糞中に、39%が尿中に回収された。同一被験者に、ラロトレクチニブ 100mg 経口投与後、[^{14}C]ラロトレクチニブを静脈内投与したとき、投与放射能の 35%が糞中に、53%が尿中に回収された。[^{14}C]ラロトレクチニブ静脈内投与量の 29%が未変化体として尿に排泄された。腎臓からの直接排泄が総クリアランスの 29%を占めたことを示している。

線形性／非線形性

健康成人にラロトレクチニブを単回投与したときの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、400mg まで用量比例的に、600～900mg では用量比例量をわずかに上回っていた。

特定の背景を有する患者

小児

母集団薬物動態解析によると、小児患者（生後 1 ヵ月～3 ヵ月未満）における血漿中濃度（C_{max} 及び AUC）は、推奨用量である 100mg/m^2、最大 100mg/日を 1 日 2 回投与したとき、100mg/日を 1 日 2 回投与した成人（18 歳以上）の 3 倍であった。推奨用量では、小児患者（生後 3 ヵ月以上 12 歳未満）の C_{max} は成人よりも高かったが、AUC は成人とほぼ同じであった。12 歳以上の小児患者では、推奨用量での C_{max} と AUC は成人と同様である可能性が高い。推奨用量での乳幼児（生後 1 ヵ月から 6 歳未満）の曝露量を定義するデータは限られている(n=33)。

高齢者

高齢者のデータは限られている。65 歳以上の PK データは 2 例のみである。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh A）、中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する被験者群と年齢、BMI 及び性別を一致させた肝機能が正常な健康成人の対照群と比較する薬物動態試験において、すべての被験者にラロトレクチニブ 100 mgを投与した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な対照群と比較して、AUC はそれぞれ 1.3 倍、2 倍及び 3.2 倍高く、C_{max} はそれぞれ 1.1 倍、1.1 倍及び 1.5 倍にわずかに上昇した。

腎機能障害患者

透析を必要とする末期腎疾患を有する患者と、年齢、BMI 及び性別を一致させた腎機能が正常な健康成人と比較する薬物動態試験において。すべての被験者に本剤 100mg を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者に比べて、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.25 倍及び 1.46 倍高かった。

その他の集団

性別はラロトレクチニブの薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられる。本剤の血漿中濃度に及ぼす人種の影響を検討するための十分なデータは得られていない。

5.3 非臨床安全性データ

全身毒性

ラットおよびサルに 3 ヵ月まで連日経口投与した試験で全身毒性を評価した。用量制限に至る皮膚病変がラットのみに認められ、死亡及び罹病の主な原因となった。サルでは皮膚病変は認められなかった。

サルでは、消化管毒性の用量制限的な臨床徴候が認められた。ラットでは、ヒト臨床推奨用量での AUC の 1～2 倍に相当する用量で重度の毒性（STD10）が認められた。サルでは、臨床推奨用量におけるヒトの AUC の 10 倍超に相当する用量で、有意な全身毒性は認められなかった

胚毒性/催奇形性

ラロトレクチニブは、妊娠ラット及びウサギの器官形成期に母体毒性用量、すなわち、ヒトの臨床推奨用量の AUC の 32 倍（ラット）及び 16 倍（ウサギ）を連日投与したところ、催奇形性及び胚毒性は認められなかった。本剤は両種の胎盤を通過する。

生殖・発生毒性試験

ラロトレクチニブを用いた受胎能試験は実施されていない。ラット及びサルにおける 3 ヵ月間毒性試験において、雄サルの生殖器官に組織学的影響を及ぼさなかった。この試験の最高用量は、ヒト臨床推奨用量の AUC の約 7 倍（雄ラット）及び約 10 倍（雄サル）に相当した。また、本剤はラットの精子形成に影響しなかった。

ラットの 1 ヵ月間反復投与試験では、黄体数の減少、無発情発生率の増加、子宮萎縮を伴う子宮重量の減少が観察され、これらの影響は可逆的であった。ラット及びサルの 3 ヵ月間毒性試験では、ヒト臨床推奨用量の AUC の約 3 倍（雌ラット）及び 17 倍（雌サル）に相当する用量で、雌の生殖器官への影響は認められなかった。

生後 7～70 日の幼若ラットに本剤を投与した。離乳前死亡率（生後 21 日以前）は、ヒト臨床推奨用量の AUC の 2.5～4 倍に相当する高用量群で認められた。成長及び神経系への影響は、推奨用量の 0.5～4 倍の AUC で認められた。体重増加率は、離乳前の雌雄の仔で低下し、投与終了後に雌で離乳後に増加がみられたが、雄では離乳後も体重増加率が低下し、回復はみられなかった。雄の成長低下は思春期の遅れと関連していた。神経系への影響（すなわち、後肢機能の変化及び、眼瞼閉鎖の増加等）は、部分的な回復を示した。また、高用量では交配が正常であったにもかかわらず、妊娠率の低下も報告された。

遺伝毒性及びがん原性

ラロトレクチニブのがん原性試験は、実施していない。

ラロトレクチニブは細菌復帰突然変異（Ames）試験及び *in vitro* での哺乳類突然変異アッセイにおいて変異原性を示さなかった。本剤は 500mg/kg の最高耐量で *in vivo* マウス小核試験において陰性であった。

安全性薬理試験

複数の動物種における心血管系、中枢神経系、呼吸器系、消化管系への影響を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。本剤は、ヒトの臨床用量の約 6 倍の血漿中濃度(C_{max})において、遠隔計測したサルの血行動態パラメータ及び心電図間隔に有害な影響を及ぼさなかった。ラロトレクチニブは、成体動物(ラット、マウス、カニクイザル)でヒトの少なくとも 7 倍の血漿中濃度(C_{max})において神経行動学的所見を示さなかった。ラロトレクチニブはヒトの臨床用量での血漿中濃度の 8 倍でラットの呼吸機能に影響を及ぼさなかった。ラットでは、腸管通過を促進し、胃液の分泌と酸性度を増加させた。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

カプセル

ゼラチン
酸化チタン（E171）

印字

シェラック
インジゴカルミンアルミニウムレーキ(E 132)
二酸化チタン(E 171)
プロピレングリコール(E 1520)
ジメチコン

6.2　配合禁忌

該当なし

6.3　有効期間

2年

6.4　保管上の注意

本剤は特別な保存条件はない。

6.5　容器の種類及び内容物

ポリエチレン(PE)ヒートシール層を有する小児誤用防止ポリプロピレン(PP)キャップ付き高密度ポリエチレン(HDPE)ボトル。

56個の硬カプセル入りのボトル1本（箱入り）。

6.6　廃棄上の特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8.　販売承認番号

EU/1/19/1385/001-VITRAKVI 25 mg

EU/1/19/1385/002-VITRAKVI 100 mg

9.　初回承認日／承認更新年月日

10.　本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu.から入手可能である。

［経口液剤］

▼　本医薬品は追加モニタリングが適用され、これにより新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者には、本剤の副作用が疑われる場合、全て報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1.　医薬品の名称

ヴァイトラックビ内用液 20 mg/mL

2.　定性的及び定量的組成

1mL 中ラロトレクチニブ 20mg（ラロトレクチニブ硫酸塩として）を含有する

何らかの作用が知られている添加物：

1mL 中にショ糖 295 mg、ソルビトール 22 mg、プロピレングリコール 1.6 mg及びパラオキシ安息香酸メチル 0.2 mgを含む。

添加物一覧は 6.1 項を参照。

3.　剤形

経口液剤

無色～黄色又は帯褐色の液。

4.　臨床項目

4.1　効能・効果

神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）融合遺伝子陽性の固形癌で、以下の条件を満たす小児患者又は成人患者に対する単剤投与による治療

- 局所進行、転移性又は外科的切除により重度の障害を呈する可能性が高い患者
- 他に有効な治療選択肢がない患者（4.4 項及び 5.1 項参照）

4.2　用法・用量

抗がん療法に十分な経験を有する医師のもとで、本剤の投与を開始すること。

投与開始前に、有効性が実証された検査法によって、腫瘍検体の *NTRK* 融合遺伝子が確認されていること。

用量

成人

成人にはラロトレクチニブとして 100 mgを 1 日 2 回、疾患進行又は忍容できない毒性があらわれるまで経口投与する。

小児

小児には体表面積（BSA）に基づき、100 mg/m^2 を 1 日 2 回、最大 1 回 100 mgを、疾患進行又は忍容できない毒性があらわれるまで経口投与する。

服用忘れ

服用忘れの場合、2 回分を同時に服用しないこと。次の服用は通常の服用時間に行うこと。服用後に嘔吐した場合であっても、追加して服用すべきではない。

用量調節

すべてのグレード 2 の副作用の場合は投与を継続する。ただし、毒性の悪化がないか、経過を観察すること。グレード 2 の ALT 及び／又は AST 増加が認められた場合は、回復するまで 1、2 週間ごとに検査を行い、休薬又は減量を判断する。

グレード 3 又は 4 の副作用：

- 副作用の症状が消失、又はベースラインもしくはグレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。4 週間以内に症状が消失した場合、1 段階減量して投与を再開する。
- 4 週間以内に症状が消失しない場合は、本剤の投与を中止する。

副作用に対する用量調節基準を表 1 に示す。

表 1：副作用に対する用量調節基準

用量調節	成人及び体表面積 1.0m^2 以上の小児	体表面積 1.0m^2 未満の小児
1 段階減量	75mg を 1 日 2 回経口投与	75mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与
2 段階減量	50mg を 1 日 2 回経口投与	50mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与
3 段階減量	100mg を 1 日 1 回経口投与	25mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与

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。

特殊な患者背景を有する患者への注意

高齢者

高齢者へ投与する場合、用量調節は推奨しない（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者に対しては、開始用量を半量に減量すること。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh A）では本剤の用量調節は推奨しない（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

腎機能障害患者には、用量調節は不要である（5.2 項参照）。

強い CYP3A4 阻害薬との併用

強い CYP3A4 阻害薬との併用が必要な場合は、本剤の用量を半量に減量すること。CYP3A4 阻害薬の消失半減期の 3～5 倍の期間が経過した後は、CYP3A4 阻害薬の投与開始前の用量で本剤を再開する（4.5 項参照）。

用法

本剤は経口で投与する。

本剤は、同等の経口バイオアベイラビリティが示されたカプセル剤又は経口液剤として投与可能であり、どちらの剤形を用いてもよい。

本剤は、1mL 又は 5mL 投与用シリンジにて経口投与するか、経鼻胃栄養チューブ接続して経腸投与する。

- 1mL 未満の場合、1mL 容量の経口投与用シリンジを用いること。投与液量は 0.1mL 単位で概算すること。
- 1mL 以上の場合、5mL 容量の経口投与用シリンジを用いること。投与液量は 0.2mL 単位で概算すること。
- 経鼻胃栄養チューブ接続して投与する場合、本剤は栄養剤と混合しないこと。本剤と栄養剤との混合により、チューブを詰まらせる恐れがある。
- 経口シリンジ及び経鼻胃栄養チューブの使い方の詳細は、6.6 項を参照のこと。

食前食後を問わず服用することができるが、グレープフルーツやグレープフルーツジュースと同時に服用しないこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

多様な癌腫に対する有効性

NTRK 融合遺伝子を有する比較的少数の患者を対象とした単群試験において、本剤の有効性が確認された。限られた種類の腫瘍に対する奏効率及び奏効期間の成績より本剤の有用性が示された。癌腫及び腫瘍の遺伝子変異によって、効果は量的に異なる可能性がある（5.1 項参照）。そのため、本剤は臨床的有益性が確立された他の治療選択肢がない場合、又はもはやそのような選択ができない場合にのみ用いること。

神経学的反応

浮動性めまい、歩行障害、錯感覚等の神経学的反応があらわれることがあり、投与開始後 3 ヵ月以内にあらわれることが多い（4.8 項参照）。症状の重症度及び発現期間によって、本剤の休薬、減量又は中止を検討すること（4.2 項参照）。

トランスアミナーゼ上昇

ALT 増加及び AST 増加のトランスアミナーゼ上昇があらわれることがあり（4.8 項参照）、投与開始後 3 ヵ月以内にあらわれることが多い。

本剤投与開始前及び投与開始3ヵ月後までは毎月、その後は定期的にALT及びAST測定を含む肝機能検査を行うこと。トランスアミナーゼの上昇がみとめられた患者ではより頻回に検査すること。症状の重症度によって、本剤の休薬又は中止を検討すること。休薬した場合は、再投与時の用量を調節すること（4.2項参照）。

CYP3A4/P-gp誘導薬との併用

本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、強い又は中程度のCYP3A4/P-gp誘導薬との併用を避けること（4.5項参照）。

避妊

妊娠可能な女性患者は本剤投与中及び投与終了後少なくとも1ヵ月間は適切な避妊を行うこと（4.5項及び4.6項参照）。

パートナーが妊娠する可能性のある生殖能を有する男性患者は、本剤投与中及び投与終了後少なくとも1ヵ月間は適切な避妊を行うこと（4.6項参照）。

一部の添加物に関する重要な情報

ショ糖：歯に有害なおそれがある。まれな先天性疾患である果糖不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠乏症を有する患者は、本剤を服用しないよう指導すること。

ソルビトール：遺伝性果糖不耐症患者は、本剤を服用しないこと。

ナトリウム：本剤に含まれるナトリウムは、5mL当たり1mmol（23mg）未満であるため、事実上「ナトリウムを含まない」と言える。

プロピレングリコール：エタノールなどのアルコール脱水素酵素の基質を併用すると、新生児に有害な影響が及ぶ可能性がある。

パラオキシ安息香酸：アレルギー反応（遅延型の可能性有）を引き起こすおそれがある。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の薬剤による影響

CYP3A、P-gp及びBCRP阻害薬による影響

ラロトレクチニブはP450（CYP）3A、Pー糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質である。強いCYP3A阻害薬、P-gp及びBCRP阻害薬との併用により本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある（4.2項参照）。本剤と強いCYP3A阻害薬、P-gp及びBCRP阻害薬（アタナザビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ボリコナゾール又はグレープフルーツ等）との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する場合がある（4.2項参照）。

健康成人被験者に、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害薬、P-gp及びBCRP阻害薬）200mgを1日1回7日間反復投与し、ラロトレクチニブ100mgの単回投与を併用したとき、ラロトレクチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ2.8倍及び4.3倍に増加した（外国人データ）。

健康成人被験者に、リファンピシン（P-gp 及び BCRP 阻害薬）600mg を単回投与し、ラロトレクチニブ 100mg の単回投与を併用したとき、ラロトレクチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.8 倍及び 1.7 倍に増加した。

CYP3A 及び P-gp 誘導薬による影響

強い又は中程度の CYP3A 及び P-gp 誘導薬（カルバマゼピン，フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート等）と本剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、併用を避けること（4.4 項参照）。

健康成人被験者においてリファンピシン（強い CYP3A 及び P-gp 誘導薬）600mg を 1 日 2 回 11 日間反復投与後に、ラロトレクチニブ 100mg の単回投与を併用したとき、ラロトレクチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 71%及び 81%減少した。中程度の誘導薬の影響に関する臨床データは得られていないが、本剤の血漿中濃度が低下することが予想される。

本剤の他の薬剤に対する影響

本剤による CYP3A の基質となる薬剤への影響

健康成人被験者において、本剤 100 mg 1 日 2 回 10 日間投与と感受性の高い CYP3A4 の基質（ミダゾラム）の併用により、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC はミダゾラム単独投与と比較して、いずれも 1.7 倍に増加した。本剤が CYP3A の弱い阻害薬であることが示唆された。

CYP3A の基質である治療域の狭い薬剤（アルフェンタニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス、タクロリムス等）と本剤との併用は慎重に行うこと。本剤と CYP3A の基質である治療域の狭い薬剤との併用が避けられない場合は、副作用のおそれがあるので CYP3A の基質である薬剤の用量を必要に応じて調節すること。

本剤による CYP2B6 の基質となる薬剤への影響

In vitro 試験において、本剤は CYP2B6 を誘導することが示唆された。本剤と CYP2B6 の基質（ブプロピオン、エファビレンツ等）との併用により、CYP2B6 の基質となる薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

本剤のその他のトランスポーターの基質への影響

In vitro 試験において、本剤は OATP1B1 の阻害薬であることが示唆された。OATP1B1 の基質との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。したがって、本剤と OATP1B1 基質(バルサルタン、スタチン等)との併用により、OATP1B1 基質となる薬剤の血漿中濃度を増加させる可能性は除外できない。

ラロトレクチニブの PXR 制御酵素の基質に対する影響

In vitro 試験から、本剤が PXR 制御酵素（CYP2C ファミリー及び UGT 等）を誘導する可能性が示されている。CYP2C8、CYP2C9、又は CYP2C19 の基質（レパグリニド、ワルファリン、トルブタミド、オメプラゾール等）との併用投与により、それらの血漿中濃度が低下する可能性がある。

ホルモン避妊薬

本剤が全身作用型ホルモン避妊薬の効果を減少させるかどうかは、現時点では不明である。全身作用型ホルモン避妊薬を使用している女性には、バリア法を追加するよう指導すること。

4.6　生殖能、妊娠、及び授乳

生殖能を有する女性／避妊

本剤の作用機序から、妊娠中の女性に投与した場合の胎児への障害の可能性が考えられる。生殖能を有する女性には、本剤の投与開始前に、妊娠テストを行い妊娠の有無を確認すること。

生殖能を有する女性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 1 ヵ月間は、適切な避妊を行うこと。本剤が全身作用型ホルモン避妊薬の有効性を低下させるかどうかは現在のところ不明であるため、全身作用型ホルモン避妊薬を使用している女性はバリア法を追加すること。妊娠していない妊娠可能な女性パートナーを持つ生殖能のある男性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 1 ヵ月間は、有効な避妊法を用いること。

妊娠

本剤を妊娠中の女性に投与したデータは得られていない。

動物試験では生殖毒性に関する直接又は間接的な影響は示唆されていない（5.3 項参照）。

予防処置として、妊娠中の本剤の使用は避けることが望ましい。

授乳

ラロトレクチニブとその代謝物のヒト乳汁中への移行については不明である。

新生児/乳児に対するリスクは除外できない。

本剤投与中及び投与終了後 3 日間は、授乳を中止すること。

妊孕性

妊孕性に関する本剤の影響についての臨床データはない。反復投与毒性試験において、妊孕性に関する影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤は自動車の運転及び機械の操作に中程度の影響を及ぼす。本剤投与中に浮動性めまい及び疲労が報告されており、多くはグレード 1 又は 2 で、投与開始後 3 ヵ月以内に発現していた。この期間中の自動車運転及び機械操作能力に影響する可能性がある。本剤投与が悪影響を及ぼさないことがはっきり感じられるまで、自動車運転又は機械操作を行わないよう患者に指導すること（4.4 項参照）。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

試験 1、試験 2（NAVIGATE）、及び試験 3（SCOUT）の 3 つの臨床試験に組入れられた TRK 遺伝子融合陽性癌患者 125 例を対象に、本剤の安全性を評価した。安全性解析対象集団全体の投与期間中央値は 7.4 ヵ月（範囲：0.03～40.7）であった。安全性解析対象集団の特徴は、年齢中央値 45 歳（範囲：0.1～80 歳）で、30％が小児患者であった。主な副作用（≧20％）は倦怠感（32％）、ALT 増加（31％）、浮動性めまい（30％）、AST 増加（29％）、便秘（29％）、悪心（26％）、貧血（24％）、嘔吐（20％）であった。

副作用の大半はグレード 1 又は 2 であった。報告された副作用の最高グレードは 4 で、好中球数減少（1.6%）及び ALT 増加（1%未満）であった。最多報告グレードはグレード 3 で、貧血、体重増加、疲労、AST 増加、浮動性めまい、錯感覚、悪心、筋肉痛、白血球数減少であった。報告されたグレード 3 の副作用は、貧血（7%）を除き、いずれも 5%未満であった。

本剤投与下で発現した副作用による投与中止は、患者の属性に関わらず、3%であった（ALT 増加、AST 増加、腸穿孔、黄疸、小腸閉塞各 1 例）。減量に至った副作用の大半は、投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。

副作用の要約表

本剤投与群で報告された副作用を表 2 及び表 3 に示す。

器官別大分類にしたがって分類し、発現割合は very common（≧1/10）、common（≧1/100～<1/10）、uncommon（≧1/1,000～<1/100）、rare（≧1/10,000～<1/1,000）、very rare（<1/10,000）、unknown（入手可能なデータからは算出できない）と定義する。各カテゴリー内では、重篤度の高い順に示す。

表 2：推奨用量の投与後に TRK 融合遺伝子陽性癌患者で報告された副作用（n=125）

器官別大分類	頻度	全グレード	グレード 3 及び 4
血液及びリンパ系障害	very common	貧血 好中球数減少（好中球減少症） 白血球数減少（白血球減少症）	
	common		貧血 好中球数減少（好中球減少症）[a] 白血球数減少（白血球減少症）
神経系障害	very common	浮動性めまい 錯感覚	
	common	歩行障害	浮動性めまい 錯感覚
胃腸障害	very common	悪心 便秘 嘔吐	
	common	味覚異常	悪心
筋骨格系及び結合組織障害	very common	筋肉痛 筋力低下	
	common		筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	very common	疲労	
	common		疲労
臨床検査	very common	ALT 増加 AST 増加 体重増加（異常な体重増加）	
	common	アルカリホスファターゼ増加	ALT 増加[a] AST 増加 体重増加（異常な体重増加）

a グレード 4 の報告あり。

表 3：推奨用量の投与後に TRK 融合遺伝子陽性の小児癌患者で報告された副作用（n=37）；全グレード

器官別大分類	頻度	乳幼児 (n=14) [a]	小児 (n=15) [b]	青少年 (n=8) [c]	小児患者 (n=37)
血液及びリンパ系障害	very common	貧血 好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)	貧血 好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)	好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)	貧血 好中球数減少 (好中球減少症) 白血球数減少 (白血球減少症)
神経系障害	very common			浮動性めまい 錯感覚	
	common		錯感覚 歩行障害		浮動性めまい 錯感覚 歩行障害
胃腸障害	very common	悪心 便秘 嘔吐	悪心 便秘 嘔吐	悪心 嘔吐	悪心 便秘 嘔吐
	common		味覚異常		味覚異常
筋骨格系及び結合組織障害	very common			筋肉痛 筋力低下	
	common		筋肉痛		筋肉痛 筋力低下
一般・全身障害及び投与部位の状態	very common	疲労	疲労		疲労
臨床検査	very common	ALT 増加 AST 増加 体重増加(異常な体重増加)	ALT 増加 AST 増加 体重増加(異常な体重増加) アルカリホスファターゼ増加	ALT 増加 AST 増加 アルカリホスファターゼ増加	ALT 増加 AST 増加 体重の増加(異常な体重増加) アルカリホスファターゼ増加
	common	アルカリホスファターゼ増加			

a　乳幼児（生後 28 日～23 ヵ月）：グレード 4 の好中球数減少（好中球減少症）の副作用が 1 例報告された。グレード 3 の副作用は、好中球数減少（好中球減少症）2 例と貧血 1 例であった。

b　小児（2 歳～11 歳）：グレード 4 の副作用は報告されなかった。グレード 3 の副作用が各 1 例報告された。好中球数減少（好中球減少症）、錯感覚、筋肉痛、体重増加（異常な体重増加）。

c　青少年（12 歳～18 歳未満）：グレード 3 及び 4 の副作用は報告されなかった。

特定の副作用に関する記述

神経学的反応

安全性データベース（125 例）において、最も高いグレードの神経学的副作用は浮動性めまい（1 例、1%未満）及び錯感覚（2 例、1.6%）の 3 例（2%）でグレード 3 であった。全体では、浮動性めまいが 30%、錯感覚が 10%、歩行障害が 3%であった。用量調節に至った神経学的副作用は浮動性めまい（2%）であった。いずれも投与中止には至らなかった。抗腫瘍効果が認められた患者で用量調節を要した患者はすべて、減量及び／又は投与スケジュールを変更して投与を継続可能であった（4.4 項参照）。

トランスアミナーゼ上昇

安全性データベース（n=125）において、観察された最大グレードのトランスアミナーゼ上昇は 1 例（1%未満）でグレード 4 の ALT 増加であった。グレード 3 の ALT 及び AST の上昇は、それぞれ 3 例（2%）及び 2 例（2%）にみられた。グレード 3 の上昇の大半は、治療開始から 1 ヵ月目又は 2 ヵ月目に一過性に発現し、3 ヵ月目から 4 ヵ月目までにグレード 1 に回復した。グレード 2 の ALT 及び AST の上昇はそれぞれ 9 例（7%）及び 6 例（5%）に認められ、グレード 1 の ALT 及び AST の上昇はそれぞれ 26 例（21%）及び 28 例（22%）に認められた。

用量変更に至った ALT 及び AST の上昇は、それぞれ 7 例（6%）及び 6 例（5%）で認められた（4.4 項参照）。Grade 3-4 の ALT 及び AST の上昇により投与を中止した症例はなかった。

特別な集団に関する追加情報

小児患者

本剤を投与した患者 125 例のうち、37 例（30%）は生後 28 日から 18 歳の範囲内であった。これら 37 例のうち、38%が生後 28 日～2 歳未満（n=14）、41%が 2 歳～12 歳未満（n=15）、22%が 12 歳～18 歳未満（n=8）であった。小児集団（18 歳未満）の安全性プロファイルは、成人集団で認められた副作用と事象の種類が一致していた。副作用の大半は Grade 1 又は 2 の重症度（表 3 参照）であり、本剤の投与量の変更又は中止を要することなく消失した。嘔吐（35%、成人 14%）、白血球数減少（22%、成人 9%）、好中球数減少（30%、成人 7%）、血中アルカリホスファターゼ増加（14%、成人 2%）、及びトランスアミナーゼ増加(ALT 41%、成人 27%)（AST 35%、成人 26%）は、成人と比較して小児患者で発現割合が高かった。

高齢者

本剤を投与した 125 例の安全性解析集団は、28 例（22%）が 65 歳以上であり、8 例（6%）が 75 歳以上であった。高齢患者（65 歳以上）の安全性プロファイルは、非高齢患者(65 歳未満)の安全性プロファイルと一致している。歩行障害（17%、非高齢患者 3%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（4%、非高齢患者 2%)の発現割合は 65 歳以上の高齢患者の方が高かった。

副作用が疑われるケースの報告

医薬品承認後に副作用が疑われるケースを報告することは重要である。これにより本医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、付録Ⅴに示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われる全てのケースをシステムから報告することが求められる。

4.9 過量投与

本剤の過量投与の経験は限られている。過量投与の症状は確立されていない。過量投与の場合には、医師は一般的な支持療法及び対症療法を行うべきである。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗腫瘍薬及び免疫調節薬、抗腫瘍薬、プロテインキナーゼ阻害薬、

ATC コード：L01XE53

作用機序

ラロトレクチニブは、アデノシン三リン酸(ATP)競合的で選択的なトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)阻害薬であり、オフターゲットキナーゼに対する活性を示さないように合理的に設計された。本剤の標的は、それぞれ *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子によってコードされる TRKA、TRKB 及び TRKC を含むタンパク質の TRK ファミリーである。精製酵素アッセイの広範なパネルにおいて、本剤は 5～11nM の IC_{50} 値で TRKA、TRKB、及び TRKC を阻害した。他のキナーゼ阻害活性は、100 倍高い濃度でのみ認められた。*in vitro* 及び *in vivo* 腫瘍モデルにおいて、本剤は、遺伝子融合、タンパク質調節ドメインの消失の結果 TRK タンパク質が構成的に活性化した細胞、又は TRK タンパク質の過剰発現した細胞において抗腫瘍活性を示した。

ヒト *NTRK1*、*NTRK2* 及び *NTRK3* 遺伝子の染色体再編成によるインフレーム遺伝子融合により腫瘍形成性の TRK 融合タンパク質が生じる。新たなキメラ発癌性タンパク質が異常発生し、常時活性型キナーゼによって、細胞増殖及び生存に関与する下流細胞シグナル伝達経路を活性化し、TRK 融合陽性癌をもたらす。

TRK 阻害薬投与中の増悪後には獲得耐性変異が認められた。G595R のような臨床的に同定された耐性変異を含む TRKA キナーゼドメインの点突然変異を有する細胞株において、本剤はほとんど活性を示さなかった。TRKA キナーゼドメインの点突然変異で本剤に対する獲得耐性として臨床的に同定されているものは G623R,G696A 及び F617L などである。

本剤に対する一次耐性の分子的原因は不明である。したがって、*NTRK* 融合遺伝子に加えて発がん性ドライバーが同時に存在することが、TRK 抑制の有効性に影響を及ぼすかどうかは不明である。ゲノム変化が本剤の有効性に及ぼす影響を以下に示す(臨床的有効性の項参照)。

薬力学的作用

心臓電気生理学

健康成人被験者 36 例に本剤 100 mg～900 mgを単回投与したとき、臨床的に有意なレベルの QT 間隔の延長は認められなかった。

200 mg投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）は、100 mg 1 日 2 回投与による定常状態の C_{max} と同等であった。本剤投与による QTcF の短縮が認められた。C_{max} から 3 時間～24 時間後に観察されたベースラインからの変化の幾何平均値は－13.2msec（範囲：－10～－15.6msec）であり、この所見の臨床的意義は確立されていない。

臨床的有効性

試験の概要

成人及び小児癌患者を対象とした 3 試験の多施設共同、非盲検、単群試験において、本剤の有効性及び安全性を検討した（表 4）。これらの試験は承認時に進行中であった。

NTRK 融合遺伝子が確認された患者と確認されなかった患者は、試験 1 及び試験 3(以下、「SCOUT」)に登録され、試験 2（以下、「NAVIGATE」）には、TRK 融合陽性癌のみが登録された。有効性の併合主要解析対象集団には、3 試験に登録されて少なくとも 1 回の本剤投与を受けた TRK 融合陽性癌患者 93 例が含まれており、中枢神経系原発腫瘍以外の測定可能な病変が RECIST v1.1 に従って評価された。これらの患者は、癌腫及び病気に応じた標準治療の前治療歴を有するか、治験責任医師によって、根治手術（四肢切断、顔面切除、麻痺をもたらす施術等）を受けなくてはならないと判断されたか、標準治療に耐えられないか、又は疾患進行により標準治療から臨床的に有意な利益が得られないと判断された患者であった。主要な有効性評価項目は、盲検下の独立評価委員会（BIRC)が決定した全奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）であった。

また、試験 2（NAVIGATE）及び試験 3（SCOUT）には、試験開始時に測定可能な中枢神経系原発腫瘍を有していた 9 例が登録された。中枢神経系原発腫瘍患者はすべて、前治療歴（手術、放射線療法及び／又は全身療法）を有していた。治療効果は治験責任医師によって RANO 又は RECIST v.1.1 基準によって評価された。

*NTRK*融合遺伝子の同定には分子検査法が用いられた。98 例の患者は次世代シーケンシング（NGS）、1 例の患者は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT‐PCR）、6 例の患者は認証済み検査施設で日常的に実施されている蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）が使用された。

表 4：固形癌及び中枢神経系原発腫瘍の有効性解析に関わる臨床試験

試験名、デザイン及び患者集団	用量及び剤形	有効性解析に用いた腫瘍型	例数
試験 1　NCT02122913 ・第 I 相、非盲検、用量漸増・用量拡大試験 ・用量拡大パートでは *NTRK* 融合遺伝子陽性患者 ・*NTRK* 融合遺伝子陽性、進行固形癌を有する成人患者（≧18 歳）	最大 200mg、1 日 1 回又は 2 回投与（25mg、100mg のカプセル、又は 20mg/mL の経口液剤）	唾液腺（n=3） GIST（n=2）[a] NSCLC（n=1）[c] 軟組織肉腫（n=1） 甲状腺（n=1）	8
試験 2「NAVIGATE」NCT02576431 ・第Ⅱ相、国際共同、非盲検、「バスケット方式」試験 ・成人及び小児患者 ・*NTRK* 融合遺伝子陽性進行固形癌を有する 12 歳以上	100mg、1 日 2 回（25mg、100mg のカプセル、又は 20mg/mL の経口液剤）	唾液腺（n=14）甲状腺（n=9）[b] 軟組織肉腫（n=9） 結腸直腸（n=6） 黒色腫（n=6） NSCLC（n=5）[b, c] 原発性 CNS（n=4） GIST（n=2）[a] 胆管（n=2）SCLC（n=1）[b, d] 虫垂（n=1）乳房（n=1） 骨肉腫（n=1）膵臓（n=1）	62
試験 3「SCOUT」NCT02637687 ・第 I/II 相、国際共同、非盲検、用量漸増・拡大試験。第 II 相の拡大コホートには NTRK 融合遺伝子陽性の進行固形癌のみ（局所進行した乳児線維肉腫を含む） ・進行癌又は中枢神経系原発腫瘍を有する生後 1 ヵ月以上から 21 歳までの小児患者	最大 100mg/m^2、1 日 2 回投与（25mg、100mg のカプセル、又は 20 mg/mL の経口液剤）	乳児線維肉腫（n=13） 軟組織肉腫（n=11） 原発性 CNS（n=5） 骨肉腫（n=1） 先天性中胚葉性腎腫（n=1） 黒色腫（n=1）	32
合計患者例数（n）*			102

* IRC 腫瘍奏効評価による 93 例及び治験責任医師の腫瘍奏効評価による中枢神経系原発腫瘍（神経膠腫、膠芽腫及び星状細胞腫を含む）9 例の構成

a GIST：消化管間質腫瘍

b 甲状腺 1 例、NSCLC 1 例、及び SCLC 1 例で脳転移が観察された

c NSCLC：非小細胞肺癌

d SCLC：小細胞肺癌

併合解析に含まれた *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌を有する 93 例のベースライン特性は、年齢中央値が 41 歳（範囲：0.1～78 歳）、18 歳未満が 30%、18 歳以上が 70%、白人 70%、男性 53%、ECOG PS 0～1 が 89%、ECOG PS 2 が 11%であった。97%が手術、放射線療法、又は全身療法による抗がん療法による前治療を受けていた。このうち 77%が全身療法を受けており、全身療法の治療歴中央値は 1 レジメンであった。全患者の 23%は全身療法治療歴がなかった。最

もよくみられた癌腫は、軟部組織肉腫（23%）、唾液腺癌（18%）、乳児性線維肉腫（14%）、甲状腺癌（11%）、肺癌及び黒色腫（各 8%）、並びに結腸癌（6%）であった。

NTRK 融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍と診断された 9 例のベースライン特性は、年齢中央値が 12 歳（範囲：2～79 歳）、18 歳未満が 6 例、18 歳以上が 3 例、白人 8 例、男性 5 例、ECOG PS 0-1 が 8 例、ECOG PS 2 が 1 例であった。全例が手術療法、放射線療法、全身療法の抗がん療法による前治療を受けていた。全身療法の治療歴中央値は 1 レジメンであった。

有効性解析結果

主要解析対象集団（93 例）、中枢神経系原発腫瘍（9 例）の事後解析、及び併合解析集団（102 例）における全奏効率、奏効期間及び初回奏効までの期間に関する併合解析結果を表 5 及び表 6 に示す。

表 5：固形癌患者の併合有効性解析結果（中枢神経系原発腫瘍患者の有・無別）

有効性パラメータ	固形癌、中枢神経系原発腫瘍を含まない解析（n=93）[a]	固形癌、中枢神経系原発腫瘍を含む解析（n=102）[a、b]
全奏効率（ORR）% (n) [95% CI]	72% (67) [62, 81]	67% (68) [57, 76]
完全奏効（CR）	16% (15)	15% (15)
外科的完全奏効[c]	1% (1)	1% (1)
部分奏効（PR）	55% (51)	51% (52)
初回奏効までの時間（中央値、月）［範囲］	1.81 [0.95, 14.55]	1.81 [0.95, 14.55]
奏効期間（中央値、月） [範囲] 6 ヵ月以上の割合% 12 ヵ月以上の割合%	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%	NR [1.6+, 38.7+] 88% 75%

NR：到達せず、 + 継続中を示す
a 中枢神経系原発腫瘍を除く固形癌の RECIST v1.1 による独立審査委員会の解析（93 例）
b 中枢神経系原発腫瘍の RANO 又は RECIST v1.1 基準のいずれかによる治験責任医師の評価（9 例）
c 局所進行した切除不能な乳児線維肉腫の小児患者（登録時生後 6 ヵ月）で、外科的に完全奏効

表 6：癌腫別の全奏効率及び奏効期間

癌腫	例数 (n=102)	ORR		DOR	
		%	95% CI	≥ 12 ヵ月	範囲（ヵ月）
軟組織肉腫[a]	21	81%	58%, 95%	78%	1.9+, 38.7+
唾液腺[a]	17	88%	64%, 99%	91%	3.7+, 33.7+
乳児線維肉腫[a]	13	92%	64%, 100%	60%	1.6+, 17.3+
甲状腺[a]	10	70%	35%, 93%	86%	3.7+, 29.8+
中枢神経系原発腫瘍[b]	9	11%	0%, 48%	NR	2.0+
肺[a]	7	71%	29%, 96%	75%	7.4+, 25.8+
黒色腫[a]	7	43%	10%, 82%	50%	1.9+, 23.2+
結腸[a]	6	33%	4%, 78%	NR	5.6+, 9.2+
消化管間質腫瘍[a]	4	100%	40%, 100%	67%	7.4+, 20.0+
骨肉腫[a]	2	50%	1%, 99%	0%	9.5
胆管癌[a]	2	SD, NE	NA	NA	NA
先天性中胚葉性腎腫[a]	1	100%	3%, 100%	NR	9.8+
虫垂 a	1	SD	NA	NA	NA
乳房[a, c]	1	PD	NA	NA	NA
膵臓[a]	1	SD	NA	NA	NA

DOR：奏効期間、NA：該当せず（少数又は奏効しないため）、NE：評価不能、NR：到達せず
PD：病勢進行、SD：病勢安定、+　奏効継続中を示す
a　RECIST v1.1 による独立評価委員会の解析
b　CNS 原発腫瘍患者は、RANO 又は RECIST v1.1 基準のいずれかにより治験責任医師が評価した
c　非分泌性

複数の癌腫を横断的に解析したが、TRK 融合陽性癌が希少であるため、一部の癌腫においては患者数が限られており、癌腫ごとの ORR 推定値は正確ではない。全集団の ORR は、特定の癌腫における効果予測を反映するものではない可能性がある。

成人の部分集団（65 例）における ORR は 68%であった。小児の部分集団（28 例）における ORR は 82%であった。

本剤投与開始前に、広範な分子特性解析を行った 85 例において、*NTRK* 融合遺伝子に加えて他のゲノム異常を認めた 48 例の ORR は 58%、他のゲノム異常のない 37 例の ORR は 84%であった。

<u>併合主要解析集団</u>

併合主要解析集団は 93 例であり、中枢神経系原発腫瘍は含まれなかった。2018 年 7 月のカットオフ値に基づくと、投与期間の中央値は 12.1 ヵ月(範囲:0.66～40.7 ヵ月)であった。患者の 52%が 12 ヵ月以上、30%が 18 ヵ月以上投与を受けており、解析時点で追跡調査中であった。

解析時点では、奏効期間中央値に達しておらず、75%の患者が奏効を示し、奏効の 88%が 6 ヵ月以上持続し、75%が 12 ヵ月以上持続すると推定された。投与 1 年後において、患者の 88%[95%CI: 81, 95]が生存していた。無増悪生存期間の中央値は、解析時点では到達していなかった。

併合主要解析対象集団における腫瘍サイズの変化の中央値は、66%の減少であった。

中枢神経系原発腫瘍

データカットオフ時点で、登録された中枢神経系原発腫瘍の患者 9 例中 8 例が、治験責任医師の評価により奏効の評価が可能であった。1 例に部分奏効が認められた。データカットオフ時点では、投与期間は 2.8～9.2 ヵ月であり、9 例中 6 例が継続中であった。

条件付き承認

本剤は、いわゆる「条件付き承認」制度によって承認された。そのため、更なるエビデンスの提出が求められる。

欧州医薬品審査局は、本剤に関する新たな情報を少なくとも 1 年毎に審査し、必要があれば本 SmPC は更新される。

5.2 薬物動態学的特性

本剤をがん患者に投与したとき、投与後約 1 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。半減期は（$t_{1/2}$）は約 3 時間で、8 日以内には定常状態に達し、全身の蓄積率は 1.6 倍である。推奨用量の 100 mg 1 日 2 回投与による成人の定常状態における C_{max} 及び AUC の算術平均値（±標準偏差）は、それぞれ 914±445ng/mL 及び 5410±3813ng・h/mL であった。*In vitro* 試験によって、ラロトレクチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

In vitro 試験によって、ラロトレクチニブは臨床的に有意な濃度において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害しないことが示され、これらの CYP の基質のクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

In vitro 試験によってラロトレクチニブは臨床的に有意な濃度において BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B3、BSEP、MATE1 及び MATE2-K のトランスポーターを阻害しないことが示され、これらのトランスポーターの基質のクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。

吸収

本剤の剤形はカプセル剤及び経口液剤である。

ラロトレクチニブ 100 mgの単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは平均 34%（範囲：32%～37%）であった。健康成人において、経口液剤の AUC はカプセル剤と同等であり、C_{max} はカプセル剤よりも 36%高かった。高脂肪高カロリー食後に本剤を投与された健康被験者で、一晩の絶食後と比較して C_{max} は約 35%低下し、AUC には変化はみられなかった。

胃酸分泌抑制剤の影響

ラロトレクチニブの溶解性は pH 依存的である。消化管の水分量において、消化管の pH 範囲内で本剤は十分に溶解することが *in vitro* 試験で示された。そのため、本剤は pH 調節剤の影響を受ける可能性は低い。

分布

健康成人におけるラロトレクチニブの分布容積の平均値は、[^{14}C]ラロトレクチニブ静脈内投与と 100mg を同時に経口投与したとき、48L であり、血漿からの組織への分布は中等度であることが示唆された。*In vitro* 試験でのヒト血漿蛋白質への本剤の結合は薬物濃度とは関係なく約 70%であった。血液／血漿中濃度比は約 0.9 であった。

生体内変化

In vitro 試験において、ラロトレクチニブは主に CYP3A4 又は CYP3A5 によって代謝された。[^{14}C]ラロトレクチニブ 100 mgを健康被験者に経口投与したとき、主な血漿中の放射性薬物代謝成分は、未変化体が 19%、ヒドロキシピロリジン-尿素部分の消失後に形成される O-結合グルクロン酸抱合体が 26%であった。

消失

がん患者に本剤 100 mgを 1 日 2 回投与したとき、血漿中の半減期は、約 3 時間であった。同一被験者に、ラロトレクチニブ 100mg 経口投与後、[^{14}C]ラロトレクチニブを静脈内投与したとき、本剤の平均クリアランスは約 34L/h であった。

排泄

健康成人に[^{14}C]ラロトレクチニブを経口投与したとき、投与した放射能の 58%が糞中に、39%が尿中に回収された。同一被験者に、ラロトレクチニブ 100mg 経口投与後、[^{14}C]ラロトレクチニブを静脈内投与したとき、投与放射能の 35%が糞中に、53%が尿中に回収された。[^{14}C]ラロトレクチニブ静脈内投与量の 29%が未変化体として尿に排泄された。腎臓からの直接排泄が総クリアランスの 29%を占めたことを示している。

線形性／非線形性

健康成人にラロトレクチニブを単回投与したときの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、400mg まで用量比例的に、600～900mg では用量比例量をわずかに上回っていた。

特定の背景を有する患者

小児

母集団薬物動態解析によると、小児患者（生後 1 ヵ月～3 ヵ月未満）における血漿中濃度（C_{max} 及び AUC）は、推奨用量である 100mg/m^2、最大 100mg/日を 1 日 2 回投与したとき、100mg/日を 1 日 2 回投与した成人（18 歳以上）の 3 倍であった。推奨用量では、小児患者（生後 3 ヵ月以上 12 歳未満）の C_{max} は成人よりも高かったが、AUC は成人とほぼ同じであった。12 歳以上の小児患者では、推奨用量での C_{max} と AUC は成人と同様である可能性が高い。推奨用量での乳幼児（生後 1 ヵ月から 6 歳未満）の曝露量を定義するデータは限られている(n=33)。

高齢者

高齢者のデータは限られている。65 歳以上の PK データは 2 例のみである。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh A）、中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する被験者群と年齢、BMI 及び性別を一致させた肝機能が正常な健康成人の対照群と比較する薬物動態試験において、すべての被験者にラロトレクチニブ 100 mgを投与した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な対照群と比較して、AUC はそれぞれ 1.3 倍、2 倍及び 3.2 倍高く、C_{max} はそれぞれ 1.1 倍、1.1 倍及び 1.5 倍にわずかに上昇した。

腎機能障害患者

透析を必要とする末期腎疾患を有する患者と、年齢、BMI 及び性別を一致させた腎機能が正常な健康成人と比較する薬物動態試験において。すべての被験者に本剤 100mg を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者に比べて、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.25 倍及び 1.46 倍高かった。

その他の集団

性別はラロトレクチニブの薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられる。本剤の血漿中濃度に及ぼす人種の影響を検討するための十分なデータは得られていない。

5.3 非臨床安全性データ

全身毒性

ラット及びサルに 3 ヵ月まで連日経口投与した試験で全身毒性を評価した。用量制限に至る皮膚病変がラットのみに認められ、死亡及び罹病の主な原因となった。サルでは皮膚病変は認められなかった。

サルでは、消化管毒性の用量制限的な臨床徴候が認められた。ラットでは、ヒト臨床推奨用量での AUC の 1～2 倍に相当する用量で重度の毒性（STD10）が認められた。サルでは、臨床推奨用量におけるヒトの AUC の 10 倍超に相当する用量で、有意な全身毒性は認められなかった

胚毒性/催奇形性

ラロトレクチニブは、妊娠ラット及びウサギの器官形成期に母体毒性用量、すなわち、ヒトの臨床推奨用量の AUC の 32 倍（ラット）及び 16 倍（ウサギ）を連日投与したところ、催奇形性及び胚毒性は認められなかった。本剤は両種の胎盤を通過する。

生殖・発生毒性試験

ラロトレクチニブを用いた受胎能試験は実施されていない。ラット及びサルにおける 3 ヵ月間毒性試験において、雄サルの生殖器官に組織学的影響を及ぼさなかった。この試験の最高用量は、ヒト臨床推奨用量の AUC の約 7 倍（雄ラット）及び約 10 倍（雄サル）に相当した。また、本剤はラットの精子形成に影響しなかった。

ラットの 1 ヵ月間反復投与試験では、黄体数の減少、無発情発生率の増加、子宮萎縮を伴う子宮重量の減少が観察され、これらの影響は可逆的であった。ラット及びサルの 3 ヵ月間毒性試験では、ヒト臨床推奨用量の AUC の約 3 倍（雌ラット）及び 17 倍（雌サル）に相当する用量で、雌の生殖器官への影響は認められなかった。

生後 7～70 日の幼若ラットに本剤を投与した。離乳前死亡率（生後 21 日以前）は、ヒト臨床推奨用量の AUC の 2.5～4 倍に相当する高用量群で認められた。成長及び神経系への影響は、推奨用量の 0.5～4 倍の AUC で認められた。体重増加率は、離乳前の雌雄の仔で低下し、投与終了後に雌で離乳後に増加がみられたが、雄では離乳後も体重増加率が低下し、回復はみられなかった。雄の成長低下は思春期の遅れと関連していた。神経系への影響（すなわち、後肢機能の変化及び、眼瞼閉鎖の増加等）は、部分的な回復を示した。また、高用量では交配が正常であったにもかかわらず、妊娠率の低下も報告された。

遺伝毒性及びがん原性

ラロトレクチニブのがん原性試験は、実施していない。

ラロトレクチニブは細菌復帰突然変異（Ames）試験及び *in vitro* での哺乳類突然変異アッセイにおいて変異原性を示さなかった。本剤は 500mg/kg の最高耐量で *in vivo* マウス小核試験において陰性であった。

安全性薬理試験

複数の動物種における心血管系、中枢神経系、呼吸器系、消化管系への影響を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。本剤は、ヒトの臨床用量の約 6 倍の血漿中濃度(C_{max})において、遠隔計測したサルの血行動態パラメータ及び心電図間隔に有害な影響を及ぼさなかった。ラロトレクチニブは、成体動物(ラット、マウス、カニクイザル)でヒトの少なくとも 7 倍の血漿中濃度(C_{max})において神経行動学的所見を示さなかった。ラロトレクチニブはヒトの臨床用量での血漿中濃度の 8 倍でラットの呼吸機能に影響を及ぼさなかった。ラットでは、腸管通過を促進し、胃液の分泌と酸性度を増加させた。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

精製水
ショ糖
ヒドロキシプロピルベタデックス
グリセロール（E 422）
ソルビトール（E 420）
クエン酸ナトリウム（E 331）
リン酸二水素ナトリウム二水和物（E 339）
クエン酸（E 330）
プロピレングリコール（E 1520）
ソルビン酸カリウム（E 202）
パラオキシ安息香酸メチル（E 218）
柑橘類香料
天然香料

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

2 年
開封後 30 日、冷蔵保存（2℃～8℃）

6.4 保管上の注意

冷蔵保存（2℃～8℃）すること。凍結しないこと。
初回開封後の保存条件については 6.3 項を参照。

6.5 容器の種類及び内容物

ポリエチレン（PE）シール層を有する小児誤用防止ポリプロピレン（PP）キャップ付き褐色ガラス（Ⅲ型）瓶。

100ml 入りのボトル 1 本（箱入り）。

6.6　廃棄上の特別な注意

使用方法：

経口シリンジ

- CE マーク付きの適切な経口シリンジとボトルアダプター（28 mm 径）を使用する。
  - 1mL 未満の容量では、0.1mL 目盛の付いた 1mL の経口シリンジを使用する。
  - 1mL 以上の容量では、0.2mL 目盛の付いた 5mL の経口シリンジを使用する。
- ボトルの開栓：ボトルキャップを押して、反時計回りに回す。
- ボトルアダプターをボトルネックに挿入し、しっかり固定されたことを確認する。
- 経口シリンジにプランジャーが最後まで押し込まれていることを確認する。経口シリンジをアダプターの開口部に差し込み、ボトルを逆さまにする。
- プランジャーを引いて少量の溶液をシリンジに満たし、その後プランジャーを押し上げて気泡を除去する。
- 規定量（mL）に相当する目盛線までプランジャーを引き下ろす。
- ボトルを正しい向きに戻し、経口シリンジをボトルアダプターから取り外す。
- 自然に飲み込めるよう、頬の内側に向けて、プランジャーをゆっくり押す。
- 付属のボトルキャップでボトルにフタをする（アダプターはボトル内に残す）。

経鼻胃栄養チューブ

- 適切な経鼻胃栄養チューブを使用する。経鼻胃栄養チューブの外径を患者特性に合わせて選択すること。標準的なチューブ径、チューブの長さ、及び注入容量を表 7 に示す。
- 栄養補給を停止し、10mL 以上の水でチューブを洗浄する。注意：新生児及び水分制限がある患者に関する特例については、下記の項目を参照。
- 適切なシリンジによって本剤を経鼻胃栄養チューブに注入すること。10mL 以上の水でチューブを再度洗浄し、確実に注入されチューブ内に何も残らないようにする。
- 新生児及び水分制限がある小児患者では、0.5～1mL の最小限の水量で洗浄する、又は空気圧によって本剤を注入する必要がある。
- 栄養補給を再開する。

表 7：年齢層別の推奨チューブ径

患者	標準栄養剤用	高密度栄養剤用	長さ（cm）	注入量（mL）
新生児	4～5 FR	6 FR	40～50	0.25～0.5
小児	6 FR	8 FR	50～80	0.7～1.4
成人	8 FR	10 FR	80～120	1.4～4.2

未使用の医薬品又は廃棄物は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8.　販売承認番号

EU/1/19/1385/003-VITRAKVI 20 mg/mL 内用液

9. 初回承認日／承認更新年月日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu.から入手可能である。

Company Core Data Sheet

Vitrakvi *

Larotrectinib

25 mg Capsules
100 mg Capsules
20mg/ml Oral Solution

Version [redacted]
Based on GLC decision dated: [redacted] 20[redacted]

For information only
< Italic text in brackets is explanatory only >
< Section numbering is optional >
< If a statement is valid for <u>one indication</u> only,
this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for <u>all indications</u> >

* examples for national product trade names (PTN):

CCDS p.2-p.10は非開示のため削除*

＊新薬承認情報提供時に置換

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品としては、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の効能・効果で承認されている「ロズリートレクカプセル」を選択した。これらの添付文書の原文を添付する。

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 ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL	ロズリートレク®カプセル 100mg ロズリートレク®カプセル 200mg
一般名	ラロトレクチニブ硫酸塩	エヌトレクチニブ
会社名	バイエル薬品株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	*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	*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
添付文書 改訂日	―	2020 年 2 月

＊＊2020年2月改訂（第3版、効能変更）
＊2019年9月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	200mg
承認番号	30100AMX00015	30100AMX00016
販売開始	2019年9月	2019年9月

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
エヌトレクチニブカプセル
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ロズリートレク®カプセル100mg
ロズリートレク®カプセル200mg
ROZLYTREK® Capsules

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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、本療法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）

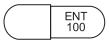
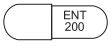
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロズリートレクカプセル100mg	ロズリートレクカプセル200mg
有効成分	1カプセル中 エヌトレクチニブ100mg	1カプセル中 エヌトレクチニブ200mg
添加剤	内容物：無水乳糖、酒石酸、クロスポビドン、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	
	カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色5号

3.2 製剤の性状

販　売　名	ロズリートレクカプセル100mg	ロズリートレクカプセル200mg
剤　　形	硬カプセル	硬カプセル
色　　調	うすい黄色	明るい黄赤色
外　　形		
号　　数	2号	0号
質　　量	286mg	546mg
識別コード	ENT100	ENT200

＊＊4. 効能又は効果

○*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
○*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

5.1 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。

5.2 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。

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*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薬等を用いること。

5.4 本剤を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「9.7 小児等」及び「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊＊5.5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊＊5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*ROS1*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薬等を用いること。

＊＊6. 用法及び用量

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m^2（体表面積）を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量（300mg/m^2 1日1回経口投与）

体表面積（m^2）	投与量（1日1回）
0.43～0.50	100mg
0.51～0.80	200mg
0.81～1.10	300mg
1.11～1.50	400mg
≧1.51	600mg

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。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 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。

・成人患者の場合　減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	600mg/日
一次減量	400mg/日
二次減量	200mg/日
中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

・小児患者の場合　減量・中止する場合の投与量（*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の場合）

体表面積（m^2）	減量レベル	投与量
0.43～0.50	通常投与量	100mg/日
	一次減量	100mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週3日投与
	中止	100mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
0.51～0.80	通常投与量	200mg/日
	一次減量	200mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週5日投与
	中止	100mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。

体表面積（m^2）	減量レベル	投与量
0.81～1.10	通常投与量	300mg/日
	一次減量	200mg/日
	二次減量	100mg/日
	中止	100mg/日で忍容性が得られない場合､投与中止する。
1.11～1.50	通常投与量	400mg/日
	一次減量	300mg/日
	二次減量	200mg/日を週5日投与
	中止	200mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
≧1.51	通常投与量	600mg/日
	一次減量	400mg/日
	二次減量	200mg/日
	中止	200mg/日で忍容性が得られない場合､投与中止する。

週5日投与及び週3日投与の投与間隔は以下を参考とすること。
週5日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与
週3日投与：月曜、木曜、土曜に投与

・副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade[注)]	処置	
		成人患者の場合	小児患者の場合
心臓障害（QT間隔延長を除く）	全Grade	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	
QT間隔延長	Grade2の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。	
	Grade3の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し､回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・7日以内に回復した場合、1用量レベル減量して投与再開する。 ・7日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade4の場合	投与中止する。	
認知障害、運動失調	Grade2以上の場合	・初発の場合、Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
失神	全Grade	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。	
貧血又は好中球減少	Grade3の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。	
	Grade4の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	
間質性肺疾患	Grade1又は2の場合	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発した場合、投与中止する。	
	Grade3又は4の場合	投与中止する。	
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。	

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

8．重要な基本的注意

8.1 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能（心電図、心エコー等）、CK等の検査を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1参照]

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

エヌトレクチニブは主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害はエヌトレクチニブ及びその主活性代謝物M5の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者には、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]

＊＊**9.4.2** パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、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。[15.2.2参照]

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。ラットを用いた試験において、外表及び骨格異常等が報告されている。[9.4.1参照]

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、主活性代謝物であるM5はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

＊＊**9.7 小児等**

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

小児等に製造販売用製剤である本剤を投与した臨床試験は実施していない。また、4歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤はCYP3Aの阻害作用を示す。[16.4参照]

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
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム等 グレープフルーツジュース [16.4、16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、モダフィニル等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、血漿中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、シンバスタチン、リバーロキサバン等 [16.7.3参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬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 心臓障害（3.0%）

心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 QT間隔延長（1.2%）

11.1.3 認知障害、運動失調（27.4%）

認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚、運動失調、構語障害等があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患（1.2%）

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
＊＊精神神経系	味覚異常(42.3%)、末梢性ニューロパチー、めまい（32.1%）、錯感覚	感覚鈍麻、知覚過敏	頭痛、不眠症、失神	
＊＊消化器	便秘（33.3%）、下痢（27.4%）	悪心、嘔吐、嚥下障害、口内乾燥	胃食道逆流性疾患、食欲減退、腹痛、放屁、口内炎、消化不良、食欲亢進、腹部膨満	
泌尿器	血中クレアチニン増加		尿失禁、尿路感染	
＊＊肝臓		AST増加、ALT増加	Al-P増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
＊＊血液		貧血、好中球減少、白血球減少	リンパ球減少、血小板減少	
＊＊循環器		低血圧		
＊＊皮膚		発疹、皮膚乾燥	そう痒症、皮膚疼痛、光線過敏性反応	
＊＊筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下	筋痙縮、筋骨格痛	骨折
＊＊呼吸器			呼吸困難、胸水、咳嗽	肺感染
眼		霧視	羞明	
＊＊代謝		高尿酸血症	高ナトリウム血症	
内分泌系			甲状腺機能低下症	
＊＊その他	疲労（27.4%）、浮腫（26.2%）、体重増加（25.0%）		腫脹、発熱、倦怠感、脱水、体重減少、疼痛	

注）発現頻度は国際共同第Ⅱ相試験（STARTRK-2試験）の*NTRK*融合遺伝子陽性の固形癌患者及び*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者の結果より算出した。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

＊＊15.2.1 幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延（体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長等）が報告されている[1)]。

15.2.2 ラットを用いた小核試験において臨床曝露量の約3.7倍に相当する用量で陰性であったが、*in vitro*染色体異常試験において臨床曝露量の約8.6倍に相当する濃度で異数性誘発が報告されている[2)]。[9.4.2参照]

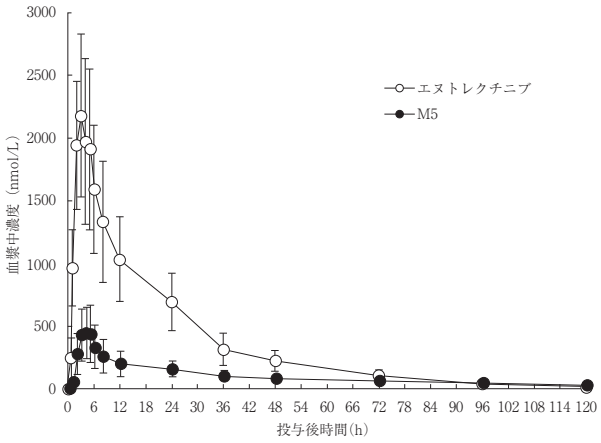
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[3)]。

日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，n=12）



日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の薬物動態パラメータ[注1)]

	T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (nmol/L・h)
エヌトレクチニブ (n=12)	3.00 (2.00 - 5.00)	2170 (39.6)	18.3 (19.6)	40800 (47.2)
M5 (n=12)	3.50 (3.00 - 5.00)	430 (48.4)	40.6 (20.5)	12600 (47.0)

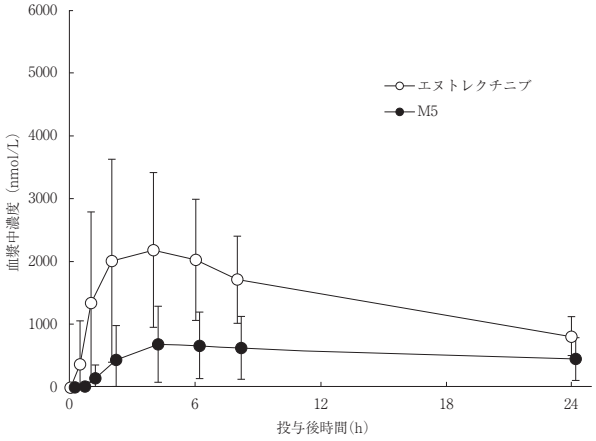
注1）T_{max}は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。

16.1.2 反復投与

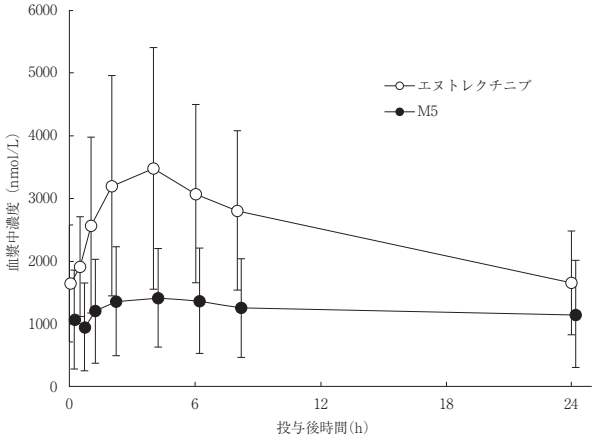
NTRK1/2/3、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第Ⅰ相試験（STARTRK-1）において、癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[4)]（外国人データ）。投与1日目及び14日目のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値（%幾何変動係数）はそれぞれ1.35（47.0%）及び1.55（49.1%）、M5の蓄積率はそれぞれ2.08（81.7%）及び2.84（93.1%）であり、中程度～高度のばらつきを示した。

癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

投与1日目（n=18）



投与14日目（n=15）



癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の薬物動態パラメータ注1)

		T_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0\text{-}24}$ (nmol/L・h)
投与1日目	エヌトレクチニブ (n=18)	4.00 (2.00 - 8.00)	2250 (57.5)	31800注2) (47.7)
	M5 (n=18)	4.00 (2.00 - 24.0)	622 (79.2)	10200注2) (81.5)
投与14日目	エヌトレクチニブ (n=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000注3) (76.5)
	M5 (n=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000注3) (97.4)

注2）n=16

注3）n=9

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性45例に本剤600mgを食後（高脂肪、高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するエヌトレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）［90%CI］は、それぞれ1.06［0.989、1.15］及び1.15［1.07、1.24］であった[5]（外国人データ）。

16.3 分布

エヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった[6]（*in vitro*）。

健康成人男性6例に^{14}C-エヌトレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したときの分布容積（V_z/F）は、961Lであった[7]（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は、肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、エヌトレクチニブと同程度のキナーゼ阻害活性を示すM5が生成する[8),9)]（*in vitro*）。［10.参照］

健康成人男性6例に^{14}C-エヌトレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中に主にエヌトレクチニブの未変化体、N-グルクロン酸抱合体及びM5が検出された（血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ68.6、18.6 及び11.5%）[7]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男性6例に^{14}C-エヌトレクチニブ600mgを単回経口投与したとき、投与後312時間までに糞中へ82.9%、尿中へ3.06%の放射能が排泄された。また、投与後264時間までに糞中へ排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及びM5の割合は、投与量に対してそれぞれ35.7%及び22.1%であった[7]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

国際共同第Ⅱ相試験（STARTRK-2試験）、海外第Ⅰ相試験（STARTRK-1試験）及び海外第Ⅰ/Ⅰb 相試験（STARTRK-NG試験）に組み入れられた4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤300mg/m^{2}を1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC（エヌトレクチニブ及びM5の和）の比は、0.8～1.2の範囲内であった。また、上記の母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤を体表面積の区分ごとの用量で1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC（エヌトレクチニブ及びM5の和）の比は、体表面積が0.43～0.50m^{2}の範囲では0.65～0.74であった一方、体表面積が0.51～1.50m^{2}の範囲では0.85～1.28であった[10]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性9例に、本剤100mg注4)をCYP3A阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ1.73［1.37、2.18］及び6.04［4.54、8.04］であった[11]（外国人データ）。［10.2参照］

注4）本剤の承認された用法及び用量（成人）は、エヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

16.7.2 リファンピシン

健康成人男性10例に、本剤600mgをCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ0.444［0.353、0.559］及び0.233［0.184、0.295］であった[11]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ミダゾラム

固形癌患者10例に、本剤600mgを1日1回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したとき、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ0.786［0.659、0.937］及び1.50［1.29、1.73］であった[12]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 その他

健康成人男性10例に、本剤600mgをP-gp基質薬であるジゴキシン0.5mgと単回併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ1.28［0.982、1.67］及び1.18［1.06、1.32］であった[13]（外国人データ）。

健康成人男性19例に、本剤600mgをプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと単回併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比（併用投与時/単独投

与時）［90%CI］は、それぞれ0.765［0.676、0.866］及び0.745［0.647、0.859］であった[14]（外国人データ）。
エヌトレクチニブはP-gpの基質であり、BCRP、OATP1B1及びMATE1を阻害した。また、M5はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した[15]（*in vitro*）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊＊17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（STARTRK-2試験）

18歳以上の*NTRK*、*ROS1*又は*ALK*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、*NTRK*融合遺伝子陽性[注1)]の進行・再発の固形癌患者51例（うち日本人1例）に本剤1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は56.9%（95%信頼区間：42.3～70.7%）であった[16]。

注1）*NTRK*融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認された FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。
®Foundation Medicine，Inc.（米国）登録商標

*NTRK*融合遺伝子陽性患者の奏効率（癌腫別）

癌腫	奏効例数/実施例数	奏効率（%）（95%信頼区間）
肉腫	6/13	46.2（19.22-74.87）
非小細胞肺癌	6/9	66.7（29.93-92.51）
乳癌	5/6	83.3（35.88-99.58）
乳腺相似分泌癌	5/6	83.3（35.88-99.58）
甲状腺癌	1/5	20.0（0.51-71.64）
結腸・直腸癌	1/3	33.3（0.84-90.57）
神経内分泌腫瘍	1/3	33.3（0.84-90.57）
膵癌	2/3	66.7（9.43-99.16）
婦人科癌	1/2	50.0（1.26-98.74）
胆管細胞癌	1/1	100.0（2.50-100.0）

副作用発現頻度は、90.5%（57/63例）であった。主な副作用は、味覚異常46.0%（29/63例）、疲労38.1%（24/63例）、便秘28.6%（18/63例）、下痢27.0%（17/63例）、浮動性めまい25.4%（16/63例）、末梢性浮腫25.4%（16/63例）、体重増加22.2%（14/63例）であった。

また、同試験において、ROS1阻害剤による前治療歴のない*ROS1*融合遺伝子陽性[注2)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者33例に本剤1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は75.8%（95%信頼区間：57.7～88.9%）であった[17]。

注2）*ROS1*融合遺伝子陽性は、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認された FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。
®Foundation Medicine，Inc.（米国）登録商標

副作用発現頻度は92.4%（97/105例）であった。主な副作用は味覚異常39.0%（41/105例）、便秘36.2%（38/105例）、浮動性めまい32.4%（34/105例）、下痢27.6%（29/105例）、体重増加26.7%（28/105例）、疲労21.0%（22/105例）であった。

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅰb相試験（STARTRK-NG試験）

22歳未満の*NTRK*、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅰb相試験において、*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者5例に本剤（製造販売用製剤とは異なる製剤）が投与された[16]。

年齢	癌腫	用量[注3)]（mg/m²）	最良総合効果[注4)]
0	乳児型線維肉腫	400	SD
3	類表皮性膠芽腫	550	CR
4	高グレード神経膠腫	400	PR
4	悪性黒色腫	400	PR
4	乳児型線維肉腫	750	PR

注3）本剤との生物学的同等性が示されていない製剤が用いられた。本剤の承認された用法及び用量（小児）は、エヌトレクチニブとして1日1回300mg/m²であり、4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定された。

注4）類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫以外はRECIST ver.1.1、類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫はRANO規準に基づき、治験責任医師により判定した。

副作用発現頻度は、100.0%（5/5例）であった。主な副作用は、白血球数減少100.0%（5/5例）、貧血80.0%（4/5例）、好中球数減少60.0%（3/5例）、体重増加40.0%（2/5例）、傾眠40.0%（2/5例）、食欲亢進40.0%（2/5例）であった。

＊＊18．薬効薬理

18.1 作用機序

エヌトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）、ROS1等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。エヌトレクチニブは、TRK融合タンパク、ROS1融合タンパク等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[18)-20)]。

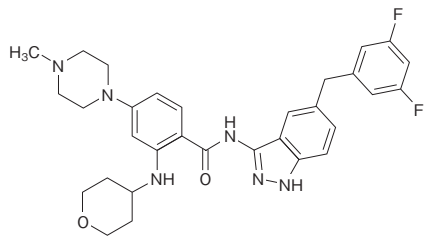
18.2 抗腫瘍作用

エヌトレクチニブは、*in vitro*において、TRK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来KM12細胞株、ROS1融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-28細胞株等の複数のヒト悪性腫瘍由来細胞株の増殖を抑制した[21]。また、エヌトレクチニブは、*in vivo*において、TRK融合タンパクを発現するCUTO-3及びKM12細胞株、頭頸部癌患者由来CTG-0798腫瘍組織片、肉腫患者由来G002腫瘍組織片、ROS1融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来CTG-0848、LU-01-0414腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウス又は重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[22)-25)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エヌトレクチニブ（Entrectinib）（JAN）
化学名：*N*-{5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide
分子式：$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$
分子量：560.64
性　状：白色～帯赤白色の粉末又は塊のある粉末である。エタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリル及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融　点：198～201℃

20．取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいので、開栓後は湿気を避けて保存すること。

21．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。

22．包装

〈ロズリートレクカプセル100mg〉

30カプセル（バラ、乾燥剤入り）

〈ロズリートレクカプセル200mg〉

90カプセル（バラ、乾燥剤入り）

＊＊23．主要文献

1）幼若ラットを用いた13週間試験（4週間回復性試験）（2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.7.3）
2）遺伝毒性試験（2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.4）
3）社内資料：日本人（健康成人）における薬物動態
4）STARTRK-1試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.1.1）
5）RXDX-101-15試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.1.2.2.5）
6）*In vitro*蛋白結合（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.4.1）
7）RXDX-101-05試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3）
8）代謝（動物種間の比較）（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.5）
9）キナーゼ阻害活性（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.1）
10）社内資料：小児の用法用量
11）RXDX-101-12試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2）
12）RXDX-101-14試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.4）
13）RXDX-101-13試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.3）
14）RXDX-101-09試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
15）トランスポーターを介した*in vitro*輸送（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.7.5）
16）*NTRK*融合遺伝子陽性の固形がん（2019年6月18日承認、CTD 2.7.3.1,2.7.3.2,2.7.3.3）
17）*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（2020年2月承認、CTD 2.7.3.8）
18）Ardini E, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15:628-39.
19）Menichincheri M, et al. J Med Chem. 2016;59:3392-408.
20）Smith KM, et al. Mol Cancer Ther. 2018;17:455-63.
21）*In vitro*でのヒト腫瘍細胞株における細胞増殖抑制活性（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
22）TRK融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.1）
23）ROS1融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.2）
24）Cook PJ, et al. Nat Commun. 2017;8:15987.
25）頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

＊25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2020年9月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュ グループ

Ⓡ F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84014544

最新の添付文書を参照する

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

	承認番号	販売開始
カプセル 25mg		—
カプセル 100mg		—
内用液 20mg/mL		—

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：24 ヵ月（カプセル）
12 ヵ月（内用液）

抗悪性腫瘍剤/トロポミオシン受容体キナーゼ阻害剤
処方箋医薬品[注)]

ラロトレクチニブ硫酸塩カプセル
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
VITRAKVI capsules 25mg/100mg

ラロトレクチニブ硫酸塩内用液
ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL
VITRAKVI oral solution 20mg/mL

（案）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DO

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

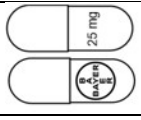
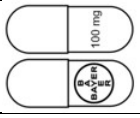
3. 組成・性状
3.1 組成
〈カプセル〉

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、無水クエン酸、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	25mg	100mg

〈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1.0m²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。

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、便秘、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、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

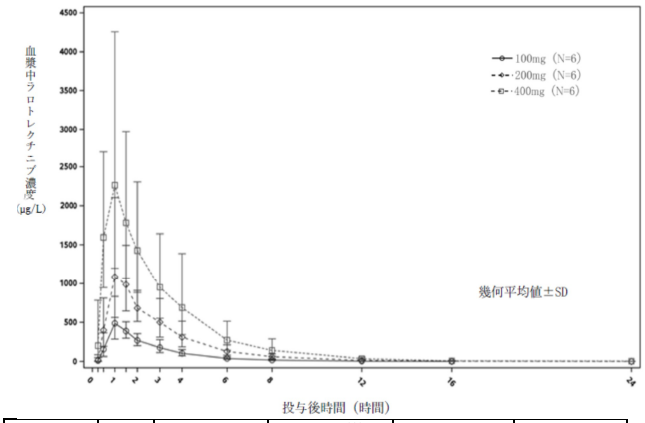
幼若ラットにおいて、本剤を生後 7 日から反復経口投与した場合、生後 9～16 日の間に小児患者の臨床曝露量に対して雄は 2.5 倍、雌は 0.7 倍で死亡がみられたことが報告されている。頭部傾斜及び平衡不全が認められた後に死亡した幼若ラットが認められたため、中枢神経系に対する本剤の影響が死亡に至る重篤な状態悪化に関連している可能性がある。［9.6 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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 PK パラメータは以下のとおりであった。AUC 及び Cmax は 400mg までの範囲で概ね用量に比例した増加を示した。



投与量（mg）	n	Cmax（μg/L）	tmax※（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）

16.1.2 反復投与

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 PK 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。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 であった（外国人データ）。

投与量（mg）	測定日	n	Cmax（μg/L）	tmax※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

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

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 Cmax 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（外国人データ）。

16.2.3 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

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 Cmax 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.36 及び 1.04 であった（外国人データ）。［7.2 参照］

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人 6 例に、ラロトレクチニブ 100 mg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 であった（外国人データ）。

16.3.2 タンパク結合率

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。

16.3.3 血液／血漿中濃度比

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。

16.4 代謝

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。

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（血漿中の総放射能 AUC に対する割合は、それぞれ 19 及び 26%）（外国人データ）。

16.5 排泄

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（外国人データ）。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（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤 100mg 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 Cmax 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（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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（外国人データ）。［9.3.1 参照］

16.6.3 小児

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 PK パラメータは以下のとおりであった。小児患者の Cmax 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（外国人データ）。

測定日	n	Cmax (μg/L)	tmax※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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

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 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 Cmax 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（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 フルコナゾール、ジルチアゼム

生理学的薬物動態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 Cmax 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 Cmax 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。［10.2 参照］

16.7.3 リファンピシン（反復投与）

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 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 Cmax 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（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 エファビレンツ

生理学的薬物動態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 Cmax 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。［10.2 参照］

16.7.5 ミダゾラム

健康成人 16 例に本剤 100mg 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 Cmax 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（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 その他

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。

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 Cmax 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（外国人データ）。

注）本剤の承認用法及び用量は、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、小児には 1 回 100mg/m^2（体表面積）を 1 日 2 回経口投与（ただし、1 回 100mg を超えない）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験

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、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 116 例（うち日本人 3 例）に本剤 100mg を 1 日 2 回経口投与した結果、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%信頼区間：57.9～71.9%）であった。

注）独立評価判定により 15 例（16.9%）が完全奏効と判定され、うち 1 例は外科的処置を受け病理学的完全奏効が確認された。

※:*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 2 例（甲状腺癌及び膵癌）を含む

癌腫	奏効例数/評価可能例数	奏効率（%）（80%信頼区間）
非小細胞肺癌	7/9	77.8（51.0、93.9）
甲状腺癌	13/19	68.4（51.1、82.5）
肉腫	15/19	78.9（62.2、90.5）
結腸直腸癌	3/8	37.5（14.7、65.5）
唾液腺癌	14/16	87.5（70.0、96.6）
胆道癌	0/2	0※1
中枢神経系原発腫瘍	1/7	14.3（1.5、45.3）※2
固形癌	6/14	42.9（24.3、63.1）

※1：登録患者数が少数であったため、信頼区間は表示していない

※2：RANO 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率

副作用発現頻度は、81.9%（95/116 例）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（19.0%）、体重増加 14 例（12.1%）、筋肉痛 13 例（11.2%）、便秘 12 例（10.3%）、悪心 12 例（10.3%）であった。［5.3 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験

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、73 例に本剤 100mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与（ただし、1 回 100mg を超えない）した。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 例において、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%信頼区間：73.9～96.9%）であった。

注）独立評価判定により 8 例（22.2%）が完全奏効と判定された。独立評価判定により部分奏効と判定された 24 例（66.7%）のうち 4 例及び安定と判定された 3 例（8.3%）のうち 1 例は外科的処置を受け病理学的完全奏効が確認された。

癌腫	奏効例数/評価可能例数	奏効率（%）（95%信頼区間）
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	37.5（8.5、75.5）※1
骨肉腫	1/1	100.0※2
先天性間葉芽腎腫	1/1	100.0※2
悪性黒色腫	0/1	0※2

※1：RANO 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率

※2：登録患者数が少数であったため、信頼区間は表示していない

副作用発現頻度は、66%（48/73 例）であった。主な副作用は、ALT 増加 22 例（30%）、AST 増加 17 例（23%）、好中球減少 16 例（22%）、白血球減少 10 例（14%）、貧血 9 例（12%）、悪心 8 例（11%）、血中 ALP 増加 7 例（10%）、便秘 7 例（10%）であった。［5.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 抗腫瘍効果

ラロトレクチニブは、*in vitro* において、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 細胞株等に対して増殖抑制作用を示した。また、ラロトレクチニブは、*in vivo* において、KM12、CUTO-3.29 細胞株等を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 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）

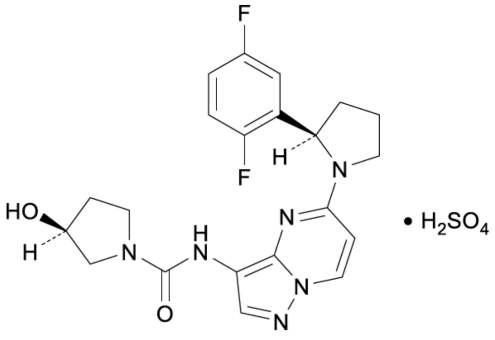
化学名：(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-α]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide monosulfate

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：



22. 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］

〈ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL〉

50mL［1 瓶］

23. 主要文献

1)Smeyne RJ, et al.: Nature. 1994; 368: 246-249
2)Klein R, et al.: Cell. 1993; 75: 113-122
3)Klein R, et al.: Nature. 1994; 368: 249-251

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠..... 5
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 8

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

参照項目：2.5.1.1、2.5.1.2、2.5.1.3、2.5.4.7、2.5.5、2.5.6.2、2.5.6.3、2.7.3.3

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）：申請時	*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
4.効能又は効果（案）：審査過程での変更	*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

1.8.1.1.2　設定根拠

神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ（*NTRK*）融合遺伝子は、トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）である TRKA、TRKB 及び TRKC の恒常的活性化を促し、*NTRK* 融合遺伝子陽性癌の形成を促す。*NTRK* 融合遺伝子陽性癌はドライバー遺伝子が関与する癌であり、*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍を有する小児及び成人患者において、原発臓器に関係なく腫瘍形成が認められている。したがって、これらの患者に対しては、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 に対する選択制の高いアデノシン三リン酸（ATP）競合型阻害剤である。

進行固形腫瘍を有する 18 歳以上の患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 20288）、*NTRK* 融合遺伝子陽性と確認された進行固形腫瘍を有する 12 歳以上の患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験 20289）及び進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する 21 歳以下の患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 20290）において、ラロトレクチニブの有効性及び安全性を評価した。また、より頑健性の高い結果を示すため、3 試験の併合解析を実施した。

有効性

臨床試験 3 試験において、20■年■月■日データカットオフ時点で、*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人又は小児の被験者 208 例が組入れられ、そのうち 164 例を *NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍（中枢神経系原発腫瘍を除く）に対する解析対象集団、24 例を中枢神経系原発腫瘍に対する解析対象集団として有効性を評価した。

NTRK 融合遺伝子陽性腫瘍（中枢神経系原発腫瘍を除く）について、年齢の中央値は 42 歳（0.1～84 歳）であり、55 例（34%）は小児（18 歳未満）であった。また、164 例中 154 例（94%）が癌に対する前治療歴（外科手術、放射線療法又は全身療法）を有していた。全身療法歴を 77%の被験者が有しており、レジメン数の中央値は 1 で、1～2 レジメンが 51%、3 レジメン以上が 27%であった。

有効性主要評価項目である奏効率は、73%（95% CI：65%～79%）であった。また、最良総合効果は、CR が 31 例（19%）、pathological CR が 8 例（5%）、PR が 80 例（49%）であった。年齢別では、奏効率は小児（18 歳未満、55 例）で 91%（95% CI：80%～97%）、成人（18 歳以上、109 例）で 63%（95%CI：54%～72%）であった。

当該併合解析集団には、17 種類の癌腫が含まれた。4 例以上にみられた癌腫は 9 種類で、軟部肉腫（36 例）、乳児線維肉腫（32 例）、甲状腺癌（27 例）、唾液腺癌（21 例）、肺癌（13 例）、結腸直腸癌（8 例）、悪性黒色腫（7 例）、乳癌（7 例）、消化管間質腫瘍（4 例）であった。これらの癌腫における奏効率は、軟部肉腫、唾液腺癌、乳児線維肉腫、消化管間質腫瘍及び肺癌では 77%以上であり、乳癌、甲状腺癌、悪性黒色腫及び結腸直腸癌ではやや低かったが 30%以上であった。その他の癌腫では被験者数が少ないため、95%CI が広く、結果の解釈が困難であった。

多くの被験者が *NTRK3* 融合遺伝子又は *NTRK1* 融合遺伝子を有していた。主要な融合パートナーで奏効が認められた。

中枢神経系原発腫瘍について、24 例中 20 例は小児で、4 例は成人であった。いずれの被験者も抗癌療法の前治療歴を有していた。

有効性の主要評価項目である奏効率は、21%（95%CI：7%～42%）であり、CR が 2 例（8%）、確定した PR が 3 例（13%）にみられた。また、未確定の PR が 2 例にみられた。中枢神経原発腫瘍の被験者では、それ以外の腫瘍の被験者に比べて奏効率が低かったが、病勢コントロール率の差は小さかった。また、24 例中 15 例で CR、PR 又は 16 週間以上続く SD が認められ、病勢コントロール率は、63%（95%CI：41%～81%）であった。

上記の結果より、ラロトレクチニブは、年齢、前治療歴、癌腫及び *NTRK* 融合遺伝子の種類の区別なく、ドライバー遺伝子を標的とする薬剤として一貫した有効性を示すと考えられる。

安全性

臨床試験 3 試験において、20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点で、ラロトレクチニブを 1 回以上投与された *NTRK* 融合遺伝子陽性又は非陽性腫瘍を有する被験者 279 例を安全性の主要な解析対象集団として安全性を評価した。279 例中、187 例が成人（18 歳以上）、92 例が小児（18 歳未満）であった。

治験薬と関連のある TEAE が 77%に認められた。10%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE は、ALT 増加、AST 増加、浮動性めまい、疲労、悪心、便秘、貧血及び筋肉痛であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の大半はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 は 38 例（14%）、グレード 4 は 5 例（2%）で、グレード 5 は認められなかった。また、性別、人種又は癌腫別の部分集団解析において、明確な傾向は認められなかった。年齢別の部分集団解析（18 歳未満、18 歳以上、65 歳以上）では、TEAE の発現割合はいずれの部分集団でも概ね同様であった。

上記の結果より、ラロトレクチニブは、性別、年齢、人種及び癌腫の区別なく、安全性プロファイルは良好であることが示された。

日本人における有効性及び安全性

20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、試験 20289 で 4 例、試験 20290 で 2 例が試験に組入れられ、治験薬が投与された。いずれの被験者も *NTRK* 融合遺伝子陽性腫瘍を有しており、癌腫は、乳児線維肉腫が 2 例、中枢神経系原発腫瘍、唾液腺癌、子宮頚部の腺様嚢胞癌、軟部肉腫が各 1 例であった。

有効性について、治験責任（分担）医師判定に基づく最良総合効果は、PR が 2 例、SD が 2 例で、2 例は観察期間が短く、治験薬投与開始後の画像評価が行われていないことから評価不能で

あった。治験薬の投与期間が比較的短く、被験者数が少ないことから有効性の評価は困難であったが、日本人被験者でもPR又はSDがみられ、ラロトレクチニブの有効性が示唆された。

安全性について、日本人患者でみられたグレード3以上の有害事象は、低カリウム血症、体重増加（各1例）であった。当該事象はラロトレクチニブと関連なしと判断された。また、日本人患者のみで認められた治験薬と関連のあるTEAE（肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇）は、いずれもグレード1であり、治験薬の用量調節なく回復し、管理可能であった。患者数が限られてはいるものの、日本人患者におけるラロトレクチニブの安全性が、非日本人患者と著しく異なることは示唆されていない。

以上より、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ため、「効能又は効果」（案）として「*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」を設定した。

なお、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査の結果より、効能又は効果を「*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」とすることとした。

1.8.1.1.3　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（案）	設定根拠
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	臨床試験成績より、*NTRK* 融合遺伝子非陽性被験者における奏効率は1%と低く、*NTRK*融合遺伝子陽性患者にのみ有効であることが示された。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* 融合遺伝子の発現が確認された癌患者に使用されることが望ましいと考えることから、本注意喚起を設定した。
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。	現時点では、本剤の手術療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、本注意喚起を設定した。
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］	本剤の有効性及び安全性を確認した試験 20289 及び試験 20290 での対象患者等を記載した「17.臨床成績」の項を参照し、得られた臨床エビデンスに基づいて適応患者を適切に選択できるようにするため、本注意喚起を設定した。

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

参照項目：2.5.1.3、2.5.3.2.8、2.5.6.2、2.5.6.3、2.7.2.3.9、2.7.3.4

1.8.1.2.1　用法及び用量

6.用法及び用量（案）：申請時	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、投与量は 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.用法及び用量（案）：審査過程での変更	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。

1.8.1.2.2　設定根拠

進行固形腫瘍を有する 18 歳以上の患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 20288）において、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法用量、並びに薬物動態及び抗腫瘍効果の検討を行った。本試験は、用量漸増パート及び用量拡大パートで構成され、ラロトレクチニブの用法用量は、50mg 1 日 1 回から 200mg 1 日 2 回であった。

本試験の用量漸増パートにおいて、100mg 1 日 2 回の用法用量で臨床反応が示されたこと、この用法用量でのラロトレクチニブの曝露量が、薬理学的モデルによると標的範囲内であることから、以降に用いるラロトレクチニブの推奨用法用量を 100mg 1 日 2 回と決定した。

また、進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する 21 歳以下の患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 20290）において、小児患者におけるラロトレクチニブの推奨用量の検討を行った。本試験は、小児患者におけるラロトレクチニブの推奨用量を検討する第Ⅰ相用量漸増パート、推奨用量のラロトレクチニブを *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者に投与した際の薬物動態等を検討する第Ⅰ相拡大パート、及び *NTRK* 融合遺伝子陽性の小児患者におけるラロトレクチニブの有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相パートで構成されている。

本試験の第Ⅰ相用量漸増パート及び第Ⅰ相拡大パートの結果から、小児の年齢にかかわらず 100mg/m^2 1 日 2 回（最大 100mg を 1 日 2 回）の用法用量で、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た。したがって、小児患者における以降に用いるラロトレクチニブの推奨用法用量を 100mg/m^2 1 日 2 回（最大 100mg を 1 日 2 回）と決定した。

臨床試験 3 試験（試験 20288、試験 20289、試験 20290）において、当該推奨用法用量投与により、*NTRK* 融合遺伝子腫瘍を有する被験者に対して、有効性及び良好な安全性プロファイルが示され、持続的な臨床的効果がみられた。当該推奨用法用量での、成人及び小児における薬物動態学的な曝露量は同程度であった。また、薬物動態学的な曝露量データ及び臨床成績から、本用法用量の選択が支持された。

日本人における用法及び用量

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 20381）及び非日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 20292）の結果から、日本人及び非日本人との間に薬物動態の差はないことが示された。また、母集団薬物動態解析モデルの結果から、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 において、国内の治験実施施設のみを対象とした第Ⅰ相パートを設け、日本人におけるラロトレクチニブの安全性及び薬物動態の検討を行った。第Ⅰ相パートに組入れられた 3 例に DLT は認められず、安全性に大きな問題はなかった。したがって、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した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、試験 20289 で 4 例、試験 20290 で 2 例の日本人被験者が組入れられ、治験薬が投与された。治験薬の投与期間が比較的短く、被験者数が少ないことから、有効性の評価は困難であったが、日本人被験者でも 6 例中 2 例で PR、2 例で SD がみられ、ラロトレクチニブの有効性が示唆された。また、患者数が限られてはいるものの、日本人患者におけるラロトレクチニブの安全性が、非日本人患者と著しく異なることは示唆されていない。

以上、臨床試験 3 試験の結果よりラロトレクチニブの 100mg 1 日 2 回投与により *NTRK* 融合遺伝子腫瘍を有する被験者に対して有用性が示されたこと、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はなく、また日本人及び非日本人との間に薬物動態の差はないこと、日本人においても当該用法用量の忍容性が確認されたことから、本邦におけるラロトレクチニブの「用法及び用量」（案）として、「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、投与量は 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。」と設定した。

なお、PMDA による審査の結果を踏まえ、「投与量は」を削除した。

1.8.1.2.3　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（案）	設定根拠
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。	臨床試験で用いた併用薬・併用治療の基準を踏まえ設定した。
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］	カプセル剤と経口液剤との間の生物学的同等性が示されていないことから、カプセル剤と経口液剤の切換えを行う場合には、より慎重に観察する旨を設定した。

<table>
<tr><th>7.用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
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
<table>
<tr><th>用量調節段階</th><th>成人及び体表面積が 1.0m² 以上の小児の投与量</th><th>体表面積が 1.0m² 未満の小児の投与量</th></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>1 回 75mg を 1 日 2 回経口投与</td><td>1 回 75mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回経口投与</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>1 回 50mg を 1 日 2 回経口投与</td><td>1 回 50mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回経口投与</td></tr>
<tr><td>3 段階減量</td><td>1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与</td><td>1 回 25mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回経口投与※2</td></tr>
</table>
※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
<table>
<tr><th>程度</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>グレード 2</td><td>慎重に経過観察し、休薬・減量を考慮する。</td></tr>
<tr><td>グレード 3 又は 4</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>臨床試験で用いた用量調節及び毒性管理基準を踏まえ、臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1　警告

1.警告（案）	設定根拠
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。	本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤の記載に準じて設定した。

1.8.1.3.2　禁忌

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的な注意事項として設定した。

1.8.1.3.3　重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
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］	臨床試験において、ALT増加、AST増加等を伴う肝機能障害が報告されており、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必要があることから設定した。
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］	臨床試験において、好中球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、リンパ球減少等の事象が報告されており、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
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］	試験 20296 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 Cmax はそれぞれ約 1.1、1.1 及び 1.5 倍高く（統計学的に有意ではない）、AUC（$0\text{-}t_{last}$）はそれぞれ約 1.3、2.0 及び 3.2 倍高かった。本試験成績を踏まえ、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）で用量調節は必要ないが、中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B 又は C）では減量を考慮する必要があることから設定した。
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］	本剤の作用機序から、胎児へ有害な影響を及ぼす可能性があるため、避妊についての注意事項を設定した。
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］	非臨床試験において、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いる。本剤の作用機序から、胎児へ有害な影響を及ぼす可能性があるため、妊婦に対する注意事項を設定した。
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］	乳汁移行に関するデータはないが、本剤は BCRP の基質で乳汁移行の可能性があり、授乳は推奨できないため、設定した。

1.8.1.3.5　相互作用

<table>
<tr><th>10.相互作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>臨床薬理試験成績に基づき設定した。
薬剤名はより注意を払うべき薬剤の一般的名称を例示として記載した。</td></tr>
</table>

1.8.1.3.6　副作用

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、便秘、味覚異常、嘔吐、下痢</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>筋肉痛</td><td>筋力低下</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労、浮腫</td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>体重増加</td><td>Al-P 増加</td></tr></table></td><td>「重大な副作用」については、国際共同第Ⅱ相試験（試験 20289）及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 20290）において、特に注意を要する事象を記載した。発現頻度は、上述の 2 試験で承認用法・用量を用いた 189 例（試験 20289：116 例、試験 20290：73 例）のうち、Drug-related TEAE として報告された例数を基に算出した。
「その他の副作用」については、2 試験における発現頻度が 5.0%（10 例）以上の事象を記載した。また、その基準未満でも重要な事象として CCDS に記載されている事象（筋力低下、Al-P 増加）も記載した。
以下の事象については同類事象も統合した発現頻度を用いた。
・好中球減少：好中球減少症、好中球数減少
・白血球減少：白血球減少症、白血球数減少
・血小板減少：血小板減少症、血小板数減少
・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</td></tr>
</table>

1.8.1.3.7　適用上の注意

14.適用上の注意（案）	設定根拠
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。	カプセル剤及び内用液における薬剤交付時及び投与時の注意事項を記載した。

1.8.1.3.8　その他の注意

15.その他の注意（案）	設定根拠
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］	ヒトへの外挿性は明らかではないが、動物実験において、幼若ラットでは成獣ラットに比べて投与早期の死亡に関する感受性が高く、また小児患者の臨床曝露量よりも低い曝露量から死亡がみられたことから、重要な情報であると考え、設定した。

表 1.8.1- 1　国際共同第Ⅱ相試験（試験 20289）及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 20290）において承認用法・用量投与例で報告された副作用

大分類（SOC）	基本語（PT）（MedDRA Version 22.0）	Total N=189（100%）
全体（何らかの副作用の総発現例数）		143（ 75.7%）
血液およびリンパ系障害		39（ 20.6%）
	貧血	15（ 7.9%）
	白血球減少症	4（ 2.1%）
	リンパ球数減少	7（ 3.7%）
	リンパ球数増加	1（ 0.5%）
	好中球減少症	4（ 2.1%）
	好中球数減少	16（ 8.5%）
	血小板数減少	6（ 3.2%）
	血小板減少症	2（ 1.1%）
	白血球数減少	13（ 6.9%）
	骨髄浮腫	1（ 0.5%）
心臓障害		3（ 1.6%）
	第一度房室ブロック	1（ 0.5%）
	第二度房室ブロック	1（ 0.5%）
	動悸	1（ 0.5%）
	洞性頻脈	1（ 0.5%）
耳および迷路障害		3（ 1.6%）
	耳痛	1（ 0.5%）
	耳鳴	1（ 0.5%）
	聴力低下	1（ 0.5%）
	耳不快感	1（ 0.5%）
内分泌障害		2（ 1.1%）
	甲状腺機能低下症	1（ 0.5%）
	甲状腺腫瘤	1（ 0.5%）
眼障害		7（ 3.7%）
	複視	1（ 0.5%）
	光輪視	1（ 0.5%）
	流涙増加	1（ 0.5%）
	眼窩周囲浮腫	1（ 0.5%）
	羞明	1（ 0.5%）
	霧視	1（ 0.5%）
	睫毛変色	1（ 0.5%）
胃腸障害		64（ 33.9%）
	腹部膨満	2（ 1.1%）
	腹痛	5（ 2.6%）
	上腹部痛	5（ 2.6%）
	便秘	19（ 10.1%）
	下痢	11（ 5.8%）
	口内乾燥	1（ 0.5%）
	消化不良	3（ 1.6%）
	鼓腸	6（ 3.2%）
	胃食道逆流性疾患	1（ 0.5%）
	悪心	20（ 10.6%）
	口腔内不快感	1（ 0.5%）
	口腔内痛	1（ 0.5%）
	流涎過多	1（ 0.5%）
	口内炎	1（ 0.5%）
	嘔吐	12（ 6.3%）
	口腔知覚不全	2（ 1.1%）
	口の感覚鈍麻	1（ 0.5%）
	口内知覚過敏	1（ 0.5%）
	肛門失禁	1（ 0.5%）
	舌不快感	1（ 0.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態		48（ 25.4%）

大分類 (SOC)	基本語 (PT) (MedDRA Version 22.0)	Total N=189 (100%)
	無力症	4 (2.1%)
	悪寒	2 (1.1%)
	疲労	27 (14.3%)
	冷感	1 (0.5%)
	びくびく感	1 (0.5%)
	歩行障害	3 (1.6%)
	倦怠感	3 (1.6%)
	末梢性浮腫	10 (5.3%)
	疼痛	2 (1.1%)
	発熱	3 (1.6%)
	腫脹	1 (0.5%)
	顔面腫脹	1 (0.5%)
	離脱症候群	2 (1.1%)
	末梢腫脹	2 (1.1%)
	限局性浮腫	1 (0.5%)
肝胆道系障害		2 (1.1%)
	胆汁うっ滞	1 (0.5%)
	肝機能異常	1 (0.5%)
	肝炎	1 (0.5%)
	肝細胞損傷	1 (0.5%)
免疫系障害		2 (1.1%)
	過敏症	2 (1.1%)
感染症および寄生虫症		4 (2.1%)
	蜂巣炎	1 (0.5%)
	咽頭炎	1 (0.5%)
	鼻炎	1 (0.5%)
	口腔真菌感染	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症		2 (1.1%)
	偶発的過量投与	1 (0.5%)
	皮膚瘢痕拘縮	1 (0.5%)
臨床検査		72 (38.1%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (28.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	44 (23.3%)
	血中重炭酸塩減少	1 (0.5%)
	血中ビリルビン増加	2 (1.1%)
	血中コレステロール増加	3 (1.6%)
	血中クレアチニン増加	4 (2.1%)
	心電図ＱＴ延長	1 (0.5%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)
	ヘモグロビン増加	2 (1.1%)
	総蛋白減少	2 (1.1%)
	体重減少	3 (1.6%)
	体重増加	16 (8.5%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.8%)
	肝酵素上昇	1 (0.5%)
代謝および栄養障害		28 (14.8%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) (MedDRA Version 22.0)	Total N=189 (100%)
	高クロール血症	1 (0.5%)
	高血糖	3 (1.6%)
	高カリウム血症	4 (2.1%)
	高マグネシウム血症	2 (1.1%)
	高ナトリウム血症	2 (1.1%)
	高トリグリセリド血症	1 (0.5%)
	低アルブミン血症	6 (3.2%)
	低カリウム血症	1 (0.5%)
	低マグネシウム血症	1 (0.5%)
	低ナトリウム血症	2 (1.1%)
	低リン酸血症	1 (0.5%)
	低蛋白血症	1 (0.5%)
	食欲亢進	5 (2.6%)
	マグネシウム欠乏	1 (0.5%)
	食欲減退	4 (2.1%)
筋骨格系および結合組織障害		35 (18.5%)
	関節痛	9 (4.8%)
	背部痛	2 (1.1%)
	関節腫脹	3 (1.6%)
	筋痙縮	7 (3.7%)
	筋力低下	1 (0.5%)
	筋肉痛	15 (7.9%)
	頚部痛	1 (0.5%)
	四肢痛	5 (2.6%)
	顎痛	1 (0.5%)
	滑液嚢腫	1 (0.5%)
	筋骨格不快感	1 (0.5%)
	四肢の変形	1 (0.5%)
	リウマチ性障害	1 (0.5%)
神経系障害		56 (29.6%)
	運動失調	1 (0.5%)
	自律神経失調	1 (0.5%)
	協調運動異常	1 (0.5%)
	注意力障害	1 (0.5%)
	浮動性めまい	33 (17.5%)
	異常感覚	2 (1.1%)
	味覚異常	8 (4.2%)
	頭痛	11 (5.8%)
	知覚過敏	1 (0.5%)
	記憶障害	1 (0.5%)
	精神的機能障害	1 (0.5%)
	不随意性筋収縮	1 (0.5%)
	末梢性ニューロパチー	4 (2.1%)
	錯感覚	5 (2.6%)
	末梢性感覚ニューロパチー	5 (2.6%)
	感覚障害	1 (0.5%)
	振戦	1 (0.5%)
	認知障害	1 (0.5%)
	味覚障害	5 (2.6%)
精神障害		6 (3.2%)
	激越	1 (0.5%)
	抑うつ気分	1 (0.5%)
	易刺激性	2 (1.1%)
	人格変化	1 (0.5%)
	落ち着きのなさ	1 (0.5%)
腎および尿路障害		6 (3.2%)

大分類（SOC）	基本語（PT）（MedDRA Version 22.0）	Total N=189（100%）
	糖尿	1（ 0.5%）
	血尿	1（ 0.5%）
	蛋白尿	2（ 1.1%）
	排尿躊躇	1（ 0.5%）
	尿失禁	1（ 0.5%）
生殖系および乳房障害		1（ 0.5%）
	精巣痛	1（ 0.5%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		7（ 3.7%）
	咳嗽	2（ 1.1%）
	発声障害	1（ 0.5%）
	呼吸困難	4（ 2.1%）
	鼻閉	1（ 0.5%）
	胸水	1（ 0.5%）
皮膚および皮下組織障害		32（ 16.9%）
	脱毛症	2（ 1.1%）
	ざ瘡様皮膚炎	2（ 1.1%）
	アレルギー性皮膚炎	1（ 0.5%）
	全身性剥脱性皮膚炎	1（ 0.5%）
	皮膚乾燥	5（ 2.6%）
	紅斑	2（ 1.1%）
	毛髪変色	1（ 0.5%）
	毛髪成長異常	1（ 0.5%）
	多汗症	1（ 0.5%）
	皮膚疼痛	3（ 1.6%）
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1（ 0.5%）
	そう痒症	4（ 2.1%）
	発疹	7（ 3.7%）
	斑状丘疹状皮疹	2（ 1.1%）
	そう痒性皮疹	1（ 0.5%）
	爪破損	1（ 0.5%）
	敏感肌	2（ 1.1%）
血管障害		11（ 5.8%）
	潮紅	1（ 0.5%）
	高血圧	3（ 1.6%）
	低血圧	1（ 0.5%）
	レイノー現象	1（ 0.5%）
	ほてり	6（ 3.2%）

1.9　一般的名称に係る文書

(1) 一般的名称（JAN）

令和元年 5 月 9 日開催の医薬品名称専門協議において表 1.9- 1 のとおりに決定され、令和元年 7 月 24 日付薬生薬審発 0724 第 1 号により通知された。

表 1.9- 1　JAN 及び化学名

JAN	［日本名］ラロトレクチニブ硫酸塩 ［英　名］Larotrectinib Sulfate
化学名	［日本名］ (3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-3-イル}-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシアミド 一硫酸塩 ［英　名］ (3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide monosulfate

(2) 国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2 に示した。
(Recommended INN: List 77, WHO Drug Information 2017:31(1))

表 1.9- 2　INN 及び化学名

INN	larotrectinib
化学名	(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、薬生薬審発 0724 第 1 号（令和元年 7 月 24 日）
2)　Recommended INN: List 77, WHO Drug Information 2017:31(1)

薬生薬審発 0724 第１号
令 和 元 年 ７ 月 ２４ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

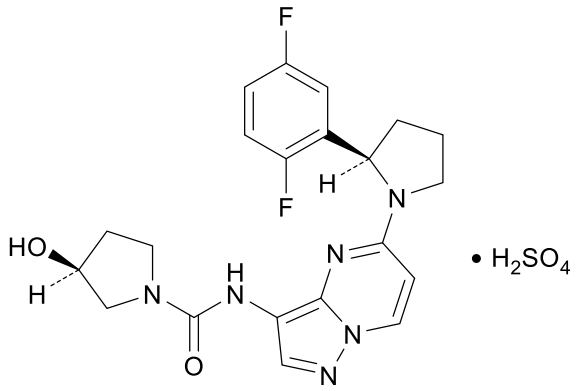
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　30-6-B12

JAN（日本名）：ラロトレクチニブ硫酸塩

JAN（英　名）：Larotrectinib Sulfate



$C_{21}H_{22}F_2N_6O_2 \cdot H_2SO_4$

(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-3-イル}-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシアミド　一硫酸塩

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

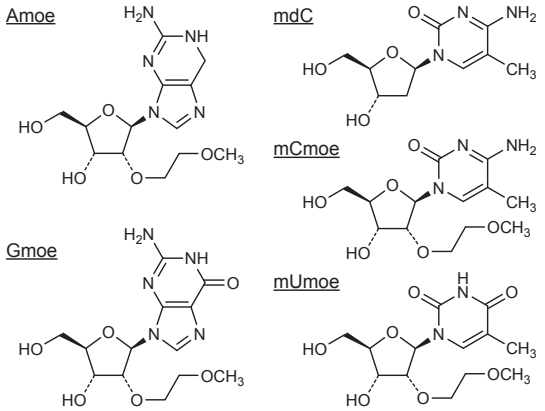
Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

$C_{230}H_{318}N_{69}O_{121}P_{19}S_{19}$

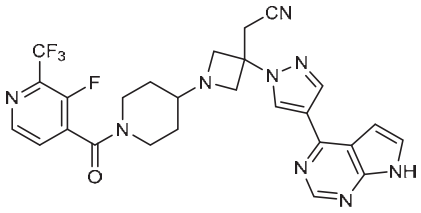
(3'-5')(*P*-thio)(mUmoe-mCmoe-mUmoe-mUmoe-Gmoe-dG-dT-dT-dA-mdC-dA-dT-dG-dA-dA-Amoe-mUmoe-mCmoe-mCmoe-mCmoe)



itacitinibum

itacitinib	(1-{1-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)pyridine-4-carbonyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl)acetonitrile
itacitinib	(1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)pyridine-4-carbonyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl)acetonitrile
itacitinib	(1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina-4-carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-3-il)acetonitrile

$C_{26}H_{23}F_4N_9O$



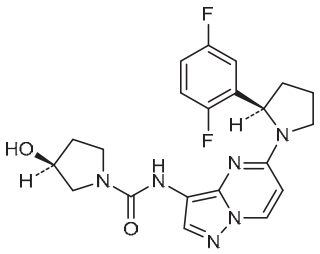
larotrectinibum

larotrectinib	(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide
larotrectinib	(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-difluorophényl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide

larotrectinib

(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il}-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

$C_{21}H_{22}F_2N_6O_2$



lisavanbulinum

lisavanbulin

(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[4-[2-(2-{4-[(2-cyanoethyl)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-yl}-1*H*-benzimidazol-1-yl)acetyl]phenyl}hexanamide

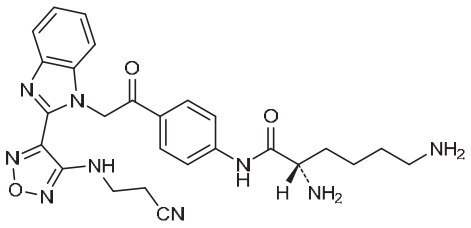
lisavanbuline

(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[4-[2-(2-{4-[(2-cyanoéthyl)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-yl}-1*H*-benzimidazol-1-yl)acétyl]phényl}hexanamide

lisavanbulina

(2*S*)-2,6-diamino-*N*-[4-[2-(2-{4-[(2-cianoetil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]fenil}hexanamida

$C_{26}H_{29}N_9O_3$



lumicitabinum

lumicitabine

4'-*C*-(chloromethyl)-2'-deoxy-2'-fluorocytidine 3',5'-bis(2-methylpropanoate)

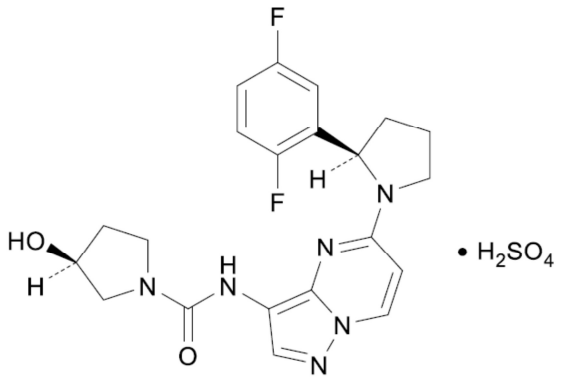
lumicitabine

3',5'-bis(2-méthylpropanoate) de 4'-*C*-(chlorométhyl)-2'-déoxy-2'-fluorocytidine

lumicitabina

3',5'-bis(2-metilpropanoato) de 4'-*C*-(clorometil)-2'-desoxi-2'-fluorocitidina

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3*S*)-*N*-{5-[(2*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl}-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide monosulfate・ラロトレクチニブ硫酸塩（JAN）
構造式	
効能・効果	*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
用法・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、投与量は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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ヴァイトラックビカプセル 25mg（1 カプセル中、ラロトレクチニブとして 25mg 含有） ヴァイトラックビカプセル 100mg（1 カプセル中、ラロトレクチニブとして 100mg 含有） ヴァイトラックビ内用液 20mg/mL（1mL 中、ラロトレクチニブとして 0.0200g 含有）

毒性

急　性：

概略の致死量（mg/kg）	経口
ラット♂♀	>600
サル♂♀	>300

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット♂♀	4週間	経口	20，60，200（10，30，100 mg/kg 1日2回）	<20（<10x2）	20：皮膚の痂皮、潰瘍など 60-：肝臓単細胞壊死（♀） 200：喘鳴、呼吸困難、膵臓の限局性炎症（♂）及び腺房細胞萎縮（♂）、子宮萎縮（♀）
サル♂♀	4週間	経口	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（♂） 100：AST及びALT増加（♂）、肝臓の単細胞壊死（♀）

慢　性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット♂♀	13週間	経口	♂15，50/35，150/100/75（7.5，25/17.5，75/50/37.5 mg/kg 1日2回） ♀15/10，50/20，150/100/40（7.5/5，25/10，75/50/20 mg/kg 1日2回） （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）	♂15（7.5x2） ♀15/10（7.5/5x2）	低用量：毒性所見なし 中用量-:安楽死（♀）、膵臓の膵島線維化（♂） 高用量:死亡（♂）、安楽死（♂） 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ことから毒性とする。
サル♂♀	13週間	経口	10，30，100	100	毒性所見なし

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第Ⅱ相試験[*1]（試験 20289）及び国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験[*2]（試験 20290）において、NTRK融合遺伝子陽性かつ推奨用法・用量投与例で報告された副作用は 185 例中 141 例（76.2%）に認められた（安全性併合解析結果）。

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）　141/185＝76.2%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr><tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加</td><td>53</td><td>（28.6%）</td></tr><tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加</td><td>44</td><td>（23.8%）</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>32</td><td>（17.3%）</td></tr><tr><td>疲労</td><td>27</td><td>（14.6%）</td></tr><tr><td>便秘</td><td>19</td><td>（10.3%）</td></tr><tr><td>悪心</td><td>18</td><td>（9.7%）</td></tr><tr><td></td><td></td><td>等</td></tr></table>（MeDRA Version 22.0の基本語）

*1）12 歳以上の NTRK融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者を対象とした非盲検、非対照試験
*2）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相用量漸増パート、NTRK融合遺伝子陽性の小児患者を対象に推奨用量を投与した第Ⅰ相拡大パート及び第Ⅱ相パートを設定した非盲検試験</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>バイエル薬品株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	Nomenclature / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.1.1#016558554_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.1.2.1	Structure/ Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.1.2.#016559978_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.1.3.1	General Properties / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.1.3#016559979_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.2.1.1	Manufacturer(s) / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.2.1#021155860_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.2.2.1	Description of Manufacturing Process and Process Controls / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.2.2#021155861_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.2.2.2	Manufacturing Process - Physical Treatment / Larotrectinib sulfate drug substance	S.2.2.04#021257248_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.2.3.1	Control of Materials / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.2.3#021115962_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.2.4.1	Controls of Critical Steps and Intermediates / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.2.4#021194364_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.2.6.1	Manufacturing Process Development / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.2.6#016567216_04	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.3.1.1	Elucidation of Structure and other Characteristics / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.3.1#016567219_04	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.3.2.1	Impurities / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.3.2#019322034_04	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.1.1	Specification / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.4.1#016567855_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.2.1	Analytical Procedures / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.4.2#021363771_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3.1	Validation of Analytical Procedures / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.4.3#019649922_07	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3.2	Method Development / Larotrectinib sulfate drug substance (HPLC impurities)	S4.3.20#021242373_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3.3	Method Development / Larotrectinib sulfate drug substance (chiral HPLC)	S4.3.20#021242375_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.4.1	Batch Analyses / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.4.4#018653823_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.4.2	Batch Analyses / Larotrectinib sulfate drug substance (comparative bath data)	S4.4.01#021174585_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.4.5.1	Justification of Specification / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.4.5#016567859_04	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.5.1	Reference Standards or Materials / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.5#016559980_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.5.2	Reference Standards - Impurities / Larotrectinib sulfate drug substance	S5.03#018636834_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.5.3	Specification and Testing of Reference Standard / Larotrectinib sulfate drug substance	S5.06#021202695_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.6.1	Container Closure System / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.6#016559981_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.7.1.1	Stability Summary and Conclusion / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.7.1#021250663_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.7.2.1	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.7.2#017238963_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3.1	Stability Data / Larotrectinib sulfate drug substance	M3.2.S.7.3#016567862_04	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3.2	Stability Data - Stress Tests / Larotrectinib sulfate drug substance	S7.3.04#019334590_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.1.1 ［カプセル剤］	Description and Composition of the Drug Product / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.1#020864874_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.1 ［カプセル剤］	Pharmaceutical Development / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.2#017145804_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.1.1 ［カプセル剤］	Manufacturer / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.3.1#021073641_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.2.1 ［カプセル剤］	Batch Formula / Larotrectinib sulfate capsule	M.3.2.P.3.2#017052521_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.3.1 ［カプセル剤］	Description of Manufacturing Process and Process Controls / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.3.3#020864876_01_JP	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.4.1 ［カプセル剤］	Controls of Critical Steps and Intermediates / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.3.4#017052529_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.5.1 ［カプセル剤］	Process Validation and/or Evaluation / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.3.5#017108529_04	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.1.1 ［カプセル剤］	Specification / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.4.1#017092840_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.4.1 ［カプセル剤］	Justification of Specification / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.4.4#017093629_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.5.1 ［カプセル剤］	Excipients of Human or Animal Origin / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.4.5#018637283_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.1.1 ［カプセル剤］	Specification(s) / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.5.1#017208932_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.2.1 ［カプセル剤］	Analytical procedures / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.5.2#017314351_05	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.3.1 ［カプセル剤］	Validation of Analytical Procedures / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.5.3#017229031_07	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.4.1 ［カプセル剤］	Batch Analyses / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.5.4#020864877_01_JP	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.4.2 ［カプセル剤］	Additional Batch-Related Information / Larotrectinib sulfate capsule (additional data on dissolution testing)	P.5.4.11#018636828_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.4.3 ［カプセル剤］	Additional Batch-Related Information / Larotrectinib sulfate capsule (comparability of dose strengths)	P.5.4.11#021073640_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.5.1 ［カプセル剤］	Characterisation of Impurities / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.5.5#017052851_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.5.2 ［カプセル剤］	Risk Assessment of Elemental Impurities / Larotrectinib sulfate capsule	P5.5.05#018636836_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.6.1 ［カプセル剤］	Justification of Specifications / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.5.6#020865545_01_JP	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.1 ［カプセル剤］	Container Closure System / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.7#020865548_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.2 ［カプセル剤］	Description of Packaging Material / Screw cap PP white seal tamper-evident child-resistant ([redacted]) packaging	P.7.02#020222506_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.3 ［カプセル剤］	Description of Packaging Material / Bottle 75 mL [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#020358851_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.4 ［カプセル剤］	Description of Packaging Material / Bottle 120 mL [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#020358853_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.5 ［カプセル剤］	Packaging - Specification and Test Procedure / Screw cap PP white seal tamper-evident child-resistant ([redacted]) packaging	P.7.03#019376916_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.6 ［カプセル剤］	Packaging - Specification and Test Procedure / Bottle 75 mL [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.03#019375242_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.7 ［カプセル剤］	Packaging - Specification and Test Procedure / Bottle 120 mL [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.03#019376915_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.1.1 ［カプセル剤］	Stability Summary and Conclusion / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.8.1#017208117_11	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.2.1 ［カプセル剤］	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.8.2#017180598_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3.1 ［カプセル剤］	Stability Data / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.P.8.3#017207186_10	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.1.1 ［経口液剤］	Description of the Drug Product / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.1.01#021195258_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.1.2 ［経口液剤］	Composition of the Drug Product / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P1.02#021210670_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.1 ［経口液剤］	Pharmaceutical Development - Components / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P2.1.01#021195262_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.2.1 ［経口液剤］	Pharmaceutical Development - Drug Product / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.2.2.01#021293839_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.2.2 ［経口液剤］	Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.2.2.04#021195636_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.3.1 ［経口液剤］	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P2.3.01#021195638_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.4.1 ［経口液剤］	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P2.4.01#021195640_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.4.2 ［経口液剤］	Container Closure Integrity / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P2.4.02#021195644_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.4.3 ［経口液剤］	Container Closure Functionality / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P2.4.04#021196007_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.4.4 ［経口液剤］	Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use (compatibility with nasogastric feeding tubes)	P2.4.05#021196009_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.4.5 ［経口液剤］	Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use (compatibility with syringes)	P.2.4.05#021268461_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.2.5.1 ［経口液剤］	Pharmaceutical Development - Microbiological Attributes / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P2.5.01#021249915_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.1.1 ［経口液剤］	Manufacturing Sites / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.3.1.01#021249916_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.2.1 ［経口液剤］	Batch Formula / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P3.2.01#021196846_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.3.1 ［経口液剤］	Manufacturing Process / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P3.3.01#021210987_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.3.4.1 ［経口液剤］	Control of Critical Steps / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P3.4.01#021196847_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.1.1 ［経口液剤］	Quality Reference / Citric acid excipient	P.4.1.01#021197885_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.1.2 ［経口液剤］	Quality Reference / Sodium citrate excipient	P.4.1.01#021197890_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.1.3 ［経口液剤］	Excipients - Specification / Hydroxypropylbetadex excipient	P.4.1.02#021292654_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.1.4 ［経口液剤］	Quality Reference / Sodium benzoate excipient	T.03.91#000226190_03	-	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.1.5 ［経口液剤］	Quality Reference / Purified water excipient	P.4.1.01#021198213_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.1.6 ［経口液剤］	Quality Reference / Sucralose excipient	P.4.1.01#005671095_03	-	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.4.2.1 ［経口液剤］	Excipients - Test Procedure / Hydroxypropylbetadex excipient	P.4.2.01#021210071_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.1.1 ［経口液剤］	Release Specification / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.1.01#021210079_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.1.2 ［経口液剤］	Shelf Life Specification / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.1.02#021268465_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.2.1 ［経口液剤］	Test Procedure / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.2.01#021210993_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.1 ［経口液剤］	Validation of Test for Assay and Impurities / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.3.01#021211242_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.3.2 ［経口液剤］	Validation of Test for Identity / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.3.04#021210403_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.3.3 ［経口液剤］	Validation of Test for Microbial Purity / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.3.06#021210406_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.3.4 ［経口液剤］	Method Development - Assay and Impurities / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.3.20#021333168_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.4.1 ［経口液剤］	Batch Analyses / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.4.01#021210409_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.5.1 ［経口液剤］	Impurities in the Drug Product / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.5.01#021211902_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.5.2 ［経口液剤］	Impurities - Residual Solvents / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.5.02#021210664_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.5.3 ［経口液剤］	Risk Assessment of Elemental Impurities / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.5.05#021210665_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.5.6.1 ［経口液剤］	Justification of Specification / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.5.6.01#021269204_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.6.1 ［経口液剤］	Reference Standards / Sodium benzoate excipient	P.6.01#020594223_01		20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.1 ［経口液剤］	Packaging Material / Larotrectinib solution 2% 50mL for oral use	P.7.01#021210668_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.2 ［経口液剤］	Description of Packaging Material / Screw cap PP white opaque child resistant ([redacted]) packaging	P.7.02#005693663_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.3 ［経口液剤］	Description of Packaging Material / Bottle 60mL glass [redacted] brown thread narrow-necked ([redacted]) packaging	P.7.02#021210991_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.4 ［経口液剤］	Packaging - Specification and Test Procedure / Screw cap PP white opaque child resistant ([redacted]) packaging	P.7.03#005130856_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.7.5 ［経口液剤］	Packaging - Specification and Test Procedure / Bottle 60mL glass [redacted] brown thread narrow-necked ([redacted]) packaging	P.7.03#021210992_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.1.1 ［経口液剤］	Stability Summary / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.8.1.01#021751129_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.1.2 ［経口液剤］	Shelf Life / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.8.1.02#021751130_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.2.1 ［経口液剤］	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P8.2.01#021219746_02	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3.1 ［経口液剤］	Stability Data / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.8.3.01#021751135_03	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.2 ［経口液剤］	Stability Data/ Larotorectinib solution 2 % for oral use	M3.2.P.8.3#017207189_07	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3.3 ［経口液剤］	Stabiilty Data- In-use Stability/ Larotorectinib solution 2% 50 mL for oral use	P.8.3.06#021269307_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3.4 ［経口液剤］	Stability Data - Stress Tests / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.8.3.04#021267366_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3.5 ［経口液剤］	Stability Data - Photostability / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	P.8.3.05#021211240_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.A.2.1 ［カプセル剤］	Adventitious Agents Safety Evaluation / Larotrectinib sulfate capsule	M3.2.A.2#017052852_04	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.A.2.1 ［経口液剤］	TSE Assessment / Larotrectinib solution 2 % 50 mL for oral use	A.2.01#021194838_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.A.3.1 ［経口液剤］	Nomenclature / Hydroxypropylbetadex excipient	A.3.1.01#021195257_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.A.3.2 ［経口液剤］	General Properties / Hydroxypropylbetadex excipient	A.3.1.03#021249886_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.A.3.3 ［経口液剤］	Manufacturing Process - Description / Hydroxypropylbetadex excipient	A.3.2.2.02#021249887_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料
3.2.A.3.4 ［経口液剤］	Retest Period / Hydroxypropylbetadex excipient	A.3.7.1.02#021249913_01	－	20[redacted]	Bayer AG	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Non-GLP Studies Characterizing the Biochemical Activity of AR00457470 (ARRY-470)	LOXO-101-PHARM-001/R-12432	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	Cell Biology Studies Evaluating Target Inhibition of Phospho-TrkA, TrkB and TrkC for panTrk Inhibitor, AR00457470	LOXO-101-PHARM-002/R-12433	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer.	Vaishnavi A et al., Nat Med 2013:19(11):1469-1472	Vaishnavi A	-	School of Medicine University of Colorado, USA	海外	Nat Med 2013:19(11):1469-1472	参考資料
4.2.1.1.4	IN VITRO AND IN VIVO EFFICACY OF LOXO-101 IN TRK ONCOGENE MODELS	LOXO-101-PHARM-029/R-12450	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	OncoPanel Multiplexed Cytotoxicity Assay	LOXO-101-PHARM-033/R-12451	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	Inhibition of phospho-TrkA in tumor xenografts following treatment with AR00449695-03 or AR00457470-03	LOXO-101-PHARM-003/R-12434	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	Exploratory (non-GLP) pilot study evaluating growth of delta-Ig2-Trk.A NIH-3T3 stable transfected tumor xenografts treated with a pan-Trk inhibitor in immunocompromised mice	LOXO-101-PHARM-022/R-12443	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	Exploratory (non-GLP) tumor growth inhibition study evaluating growth of NIH-3T3 TrkA clone 3 tumors treated with a pan-Trk inhibitor in immunocompromised mice	LOXO-101-PHARM-024/R-12435	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.9	Exploratory (non-GLP) study evaluating the dose-dependent pharmacodynamic effects of AR00457470-24 (LOXO-101) administered to immunocompromised mice bearing deltalg2-TrkA NIH-3T3 stable transfect tumor allografts	LOXO-101-PHARM-025/R-12436	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.10	Exploratory (non-GLP) tumor growth inhibition study evaluating effects of a pan-TRK inhibitor on growth of KM12 xenografts in immunocompromised mice	LOXO-101-PHARM-028/R-12449	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	Effect of LOXO-101 on inhibition of Neuroblastoma xenografts in nu/nu mice	LOXO-101-PHARM-026/R-12448	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.12	Sequence homology and ATP binding site in TRK family kinases from different species	PH-41270	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.1	MDS Pharma Services Pharmacology Data Report on Compound ARB-271, AR-00457470-04 for Array BioPharma Inc.	LOXO-101-PHARM-019/R-12468	[redacted]	20[redacted]	[redacted] Taiwan	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.2	In Vitro Pharmacology Study of AR00467772, AR00461523 and AR00457470	LOXO-101-PHARM-020/R-12469	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.3	Test of 10 Array BioPharma Compounds Against the Human Nuclear Receptors PPARa, PPARb, PPARg, RXRa, RXRb, RXRg, PXR and CAR and the murinePPARa, ratPPARa and murine/ratPPARg in Cellular Gal4 Reporter Gene Assays in Agonist and Antagonist Mode	LOXO-101-PHARM-021/R-12470	-	-	[redacted] Germany	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.4	Effect of AR00457470 on normal thermal sensory perception in the paw	LOXO-101-PHARM-011/R-12505	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.5	Effects of ARRY-457470 on CFA-induced pain in the rat hind foot pad	LOXO-101-PHARM-006/R-12497	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.6	Dose response characteristics and duration of response of ARRY-457470 in the rat CFA model	LOXO-101-PHARM-007/R-12500	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.7	Onset of action following treatment with ARRY-457470 in the rat CFA model	LOXO-101-PHARM-008/R-12501	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.8	Dose response characteristics and duration of response of a TrkA inhibitor in the rat CFA model	LOXO-101-PHARM-009/R-12506	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.9	Comparison of AR00457470 and Nerve Growth Factor antibody in the rat CFA model	LOXO-101-PHARM-010/R-12507	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.10	Therapeutic index of ARRY-457470 in the rat CFA model	LOXO-101-PHARM-012/R-12510	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.11	Effect of treatment with a pan-Trk inhibitor on thermal hyperalgesia in the rat CFA model	LOXO-101-PHARM-014/R-12514	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.12	Therapeutic index of ARRY-457470 in the rat CFA model	LOXO-101-PHARM-018/R-12508	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.13	Effects of a Novel Therapeutic in a Rat Model of Postoperative Pain	LOXO-101-PHARM-023/R-12513	-	-	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.14	Efficacy in UV Induced Thermal Hyperalgesia	LOXO-101-PHARM-005/R-12498	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.15	Test Article Efficacy in The Chung Model of Neuropathic Pain in The Sprague Dawley Rat	LOXO-101-PHARM-004/R-12499	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.16	Effects of Twice Daily Oral Dosing of ARRY-457470 on developing 17-Day Type II Collagen Arthritis in Female Lewis Rats	LOXO-101-PHARM-015/R-12509	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.17	Effects of Twice Daily Oral Dosing of ARRY-457470 on Established Type II Collagen Arthritis in Female Lewis Rats	LOXO-101-PHARM-016/R-12512	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.18	Therapeutic Effects of AR470 on Pain-Associated Behaviors and Bone Healing in a Rodent Model of Fracture Pain	LOXO-101-PHARM-013/R-12515	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.2.19	Administration of a tropomyosin receptor kinase inhibitor attenuates sarcoma-induced nerve sprouting, neuroma formation and bone cancer pain	Ghilardi JR et al., Mol Pain 2010:6(87):1-18	Ghilardi JR	-	Research Service, VA Medical Center, USA	海外	Mol Pain 2010:6(87):1-18	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.20	Evaluation of Two Array Biopharma Test Articles in the NC/NG Atopic Dermatitis Mouse Model	LOXO-101-PHARM-017/R-12511	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.1	Effects of AR00457470-04 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (HEK293)	LOXO-101-SPHARM-002/R-12461	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.2	Effect of ARRY-470 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	LOXO-101-SPHARM-001/R-12459	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.3	SUSTAINED BLOCKADE OF NEUROTROPHIN RECEPTORS TrkA, TrkB AND TrkC REDUCES NON-MALIGNANT SKELETAL PAIN BUT NOT THE MAINTENANCE OF SENSORY AND SYMPATHETIC NERVE FIBERS	Ghilardi JR, et al., Bone 2011:48(2):389-398	Ghilardi JR	-	Research Service, VA Medical Center, USA Neurosystems Center, University of Arizona, USA	海外	Bone 2011:48(2):389-398	参考資料
4.2.1.3.4	ARRY-470 - Irwin profile test in the rat after single oral administration	LOXO-101-SPHARM-012/R-12441	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.5	Cardiovascular Safety Pharmacology	LOXO-101-TOX-013/R-12467	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.6	Cardiovascular Assessment of ARRY-470 in Telemeterized Male Rats	LOXO-101-SPHARM-004/R-12462	-	-	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.7	Exploratory Cardiovascular Study of LOXO-101 in the Anesthetized Dog	LOXO-101-SPHARM-006/R-12464	-	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.8	Cardiovascular Assessment of ARRY-470 in Telemeterized Cynomolgus Monkey	LOXO-101-SPHARM-005/R-12463	-	-	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.9	A Cardiovascular Safety Study of ARRY-470 Administered by Oral Gavage to Cynomolgus Monkeys	LOXO-101-SPHARM-003/R-12439	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.10	ARRY-470 - Respiratory function evaluation in conscious, freely moving rat by whole body plethysmography method after single oral administration	LOXO-101-SPHARM-011/R-12466	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.11	Effect of ARRY-457470 on charcoal propulsion in the Sprague Dawley rat	LOXO-101-SPHARM-007/R-12465	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.12	ARRY-470 - Charcoal propulsion test in the rat after single oral administration	LOXO-101-SPHARM-008/R-12440	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.13	ARRY-470 - Gastric irritation test in the rat after single oral administration	LOXO-101-SPHARM-009/R-12456	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.14	ARRY-470 - Gastric secretion test in the anesthetized rat after single oral administration	LOXO-101-SPHARM-010/R-12460	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	Validation of a Method for the Determination of ARRY-470 Concentrations in Rat Plasma by LC-MS/MS	LOXO-101-DMPK-001/R-12279	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-101 from Rat K_2EDTA Plasma	LOXO-101-DMPK-045/R-12342	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3	Amendment 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-101 from Rabbit Plasma	LOXO-101-DMPK-050/R-12344	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.4	Partial Validation of a Method for the Determination of ARRY-470 Concentrations in Monkey Plasma by LC-MS/MS	LOXO-101-DMPK-002/R-12339	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.5	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-101 from Monkey K_2EDTA Plasma	LOXO-101-DMPK-046/R-12343	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	Determination of the Octanol-Water Partition Coefficients for ARRY-470 at pHs 1.2, 5.0, 7.4 and 9.0	LOXO-101-DMPK-004/R-12584	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	pKa Determination for ARRY-470	LOXO-101-DMPK-003/R-12583	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	Assessment of ARRY-470 as a Substrate and an Inhibitor of P glycoprotein (P-gp) Using MDR1 LLC-PK1 Cell Monolayers	LOXO-101-DMPK-005/R-12291	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4	Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-101 in CD-1 Mice	LOXO-101-DMPK-015/R-12300	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.5	Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-101 in Rats	LOXO-101-DMPK-016/R-12301	[redacted]	20[redacted] -20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.6	Pharmacokinetics of LOXO-101 Formulated in Labrafac Lipophile WL-1349 or Corn Oil Following Single Dose Administration to Rats	LOXO-101-DMPK-029/R-12321	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics of LOXO-101 Formulated as a Suspension in Corn Oil, or Prepared as a Solution Diluted with Water or Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Placebo Following Single Dose Administration to Male Sprague Dawley Rats	LOXO-101-DMPK-043/R-12331	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics of LOXO-101 Administered via Oral Gavage or Cannula into Duodenum, Jejunum, Ileum, or Colon in Male Sprague-Dawley Rats	LOXO-101-DMPK-037/R-12327	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.9	Pharmacokinetics of LOXO-101 in following single PO dose administration to female rabbits	LOXO-101-DMPK-049/R-12335	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.10	Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-101 in Dogs	LOXO-101-DMPK-017/R-12305	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.11	Single-Dose Pharmacokinetics of a Powder-In-Capsule Formulation of LOXO-101 in Dogs	LOXO-101-DMPK-026/R-12317	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.12	Pharmacokinetics of LOXO-101 Formulated as a Capsule or Solution Following Single Dose Administration to Dogs	LOXO-101-DMPK-036/R-12326	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.13	Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-101 in Monkeys	LOXO-101-DMPK-018/R-12306	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.14	Pharmacokinetics of LOXO-101 in Fed and Fasted Monkeys	LOXO-101-DMPK-027/R-12318	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.15	Plasma Pharmacokinetics of LOXO-101 Formulated in Labrafac Lipophile WL-1349 or Corn Oil Following Single Dose Administration to Monkeys	LOXO-101-DMPK-033/R-12323	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.16	Multiple-Dose Pharmacokinetics and Liver Concentrations of LOXO-101 in C3H/HeJ Mice	LOXO-101-DMPK-024/R-12316	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.1	Brain and Liver Tissue Distribution of LOXO-101 in Mdr 1 a and Mdr 1 a/Mdr 1 b/Bcrp Knockout Mice	LOXO-101-DMPK-020/R-12307	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2	Brain and Liver Tissue Distribution of LOXO-101 in Rats	LOXO-101-DMPK-019/R-12304	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	Evaluation of the free drug concentration of LOXO-101 in Rat striatum and blood using MetaQuant microdialysis	LOXO-101-DMPK-035/R-12325	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long Evans Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]LOXO-101	LOXO-101-DMPK-042/R-12330	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.5	Assessment of Reversible Protein Binding of ARRY-470 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma by Equilibrium Dialysis	LOXO-101-DMPK-008/R-12294	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.6	Protein Binding Determination	LOXO-101-DMPK-051/R-12336	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.1	In Vitro Metabolic Stability of ARRY-470	LOXO-101-DMPK-006/R-12292	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.2	Metabolic Stability in Human and Female Rabbit Hepatocytes	LOXO-101-DMPK-055/R-12337	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3	In Vitro Stability of ARRY-470 in Mouse, Rat, Monkey and Human Whole Blood	LOXO-101-DMPK-007/R-12293	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.4	Detoxication of an Electrophilic 3-Oxo-Pyrazolo[1,5-α]pyrimidinium Cation Metabolite of ARRY-470 by Reduction and Glucuronidation	LOXO-101-DMPK-025/R-12303	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.5	Plated Hepatocyte Screening Protocol: 96-Well ATP Cytotoxicity Assay	LOXO-101-DMPK-013/R-12302	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.6	Identification of LOXO-101 and Metabolites in Selected Human, Rat and Monkey Samples	LOXO-101-DMPK-032/R-12322	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.1	Biliary Excretion of LOXO-101 in Rats	LOXO-101-DMPK-021/R-12308	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5.2	[^{3}H] ARRY-470 Excretion and Mass Balance of Radioactivity in Intact and Bile-Duct Cannulated Cynomolgus Monkeys Following a Single Oral Dose	LOXO-101-DMPK-014/R-12299	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.1	ARRY-470 - Single dose oral (gavage) toxicity study in the Sprague Dawley rat followed by a 2-week observation period	LOXO-101-TOX-001/R-12399	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	A 7-Day Dose Range-Finding Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LOXO-101 in Rats	LOXO-101-TOX-014/R-12401	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.2	A 28-day toxicity study of a pan Trk inhibitor administered orally in the rat	LOXO-101-TOX-002/R-12398	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.3	A 42-day toxicity study of a pan Trk inhibitor administered orally in the rat	LOXO-101-TOX-012/R12446	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.4	ARRY-470 - 4-week oral (gavage) toxicity study in the Sprague Dawley rat followed by a 4-week recovery period	LOXO-101-TOX-003/R-12422	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.5	A 13-Week Twice Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LOXO-101 in Rats followed by a 28-Day Recovery Phase	LOXO-101-TOX-018/R-12400	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.6	A 7-Day Oral Dose Range-Finding Tolerability and Toxicokinetic Study of LOXO-101 in Cynomolgus Monkeys	LOXO-101-TOX-015/R-12431	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.7	14-Day Oral Toxicity Study of AR00457470 in Cynomolgus Monkeys	LOXO-101-TOX-004/R-12423	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.8	A 14-Day Repeat Dose Tolerability Study of ARRY-470 Administered to Cynomolgus Monkeys by Nasogastric Gavage	LOXO-101-TOX-005/R-12447	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.9	ARRY-470 - 4-week oral (gavage) toxicity study in the cynomolgus monkey followed by a 4-week recovery period	LOXO-101-TOX-006/R-12414	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.10	A 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LOXO-101 in Cynomolgus Monkeys followed by a 28-Day Recovery Phase	LOXO-101-TOX-019/R-12410	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	SALMONELLA/MAMMALIAN MICROSOME ASSAY	LOXO-101-TOX-007/R-12413	[redacted]	20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.1.2	Bacterial Reverse Mutation Assay	LOXO-101-TOX-009/R-12445	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.3	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test for Screening (L5178Y/TK$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Assay)	LOXO-101-TOX-008/R-12411	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.3.1.4	In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Assay)	LOXO-101-TOX-010/R-12412	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2.1	Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Oral Administration of ARRY-470	LOXO-101-TOX-011/R-12444	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.1	A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo/Fetal Development Study with LOXO-101 in Rats	LOXO-101-TOX-023/R-12419	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.2	A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of LOXO-101 on Embryo/Fetal Development in Rats	LOXO-101-TOX-024/R-12420	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.2.3	A 5-Day Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Tolerability Study of LOXO-101 in Non-pregnant New Zealand White Rabbits	LOXO-101-TOX-026/R-12393	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.4	A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of LOXO-101 on Embryo/Fetal Development in New Zealand White Rabbits	LOXO-101-TOX-027/R-12421	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.5	A Twice Daily (12 Hours Apart) Oral (Gavage) Study of the Effects of LOXO-101 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	LOXO-101-TOX-028/R-12402	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.4.1	A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study of LOXO-101 in Juvenile Rats	LOXO-101-TOX-020/R-12416	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.4.2	A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study of LOXO-101 in Juvenile Rats	LOXO-101-TOX-022/R-12418	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.4.3	A Twice Daily (12 hours apart) Oral (Gavage) Toxicity Study of LOXO-101 in Juvenile Rats with Recovery	LOXO-101-TOX-021/R-12417	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of LOXO-101 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	LOXO-101-TOX-017/R-12415	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料
4.3.1	NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types	Amatu A et al., ESMO Open 2016:1(2):e000023	Amatu A	-	-	-	ESMO Open 2016:1(2):e000023	-
4.3.2	TrkA Immunoglobulin-Like Ligand Binding Domains Inhibit Spontaneous Activation of the Receptor	Arevalo JC et al., Mol Cell Biol 2000:20(16):5908-5916	Arevalo JC	-	-	-	Mol Cell Biol 2000:20(16):5908-5916	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.3	A Novel Mutation Within the Extracellular Domain of TrkA Causes Constitutive Receptor Activation.	Arevalo JC et al., Oncogene 2001:20:1229-1234	Arevalo JC	-	-	-	Oncogene 2001:20:1229-1234	-
4.3.4	Early age differences in maze performance in the albino rat	Biel WC, J Genet Psychol 1940:56:439-453	Biel WC	-	-	-	J Genet Psychol 1940:56:439-453	-
4.3.5	Endogenous Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Nucleus Tractus Solitarius Tonically Regulates Synaptic and Autonomic Function	Clark CG et al., J Neurosci 2011:31(34): 12318-12329	Clark CG	-	-	-	J Neurosci 2011:31(34): 12318-12329	-
4.3.6	Mice Lacking Nerve Growth Factor Display Perinatal Loss of Sensory and Sympathetic Neurons yet Develop Basal Forebrain Cholinergic Neurons	Crowley C et al., Cell 1994:76:1001-1011	Crowley C	-	-	-	Cell 1994:76:1001-1011	-
4.3.7	Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)	Drilon A et al., Cancer Discov 2017:7(4):400-409	Drilon A	-	-	-	Cancer Discov 2017:7(4):400-409	-
4.3.8	Entrectinib: an orally availble, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of *NTRK*, *ROSI*, and *ALK* fusion-positive solid tumors	Liu D et al., Ther Clin Risk Manag 2018:14:1247-1252	Liu D	-	-	-	Ther Clin Risk Manag 2018:14:1247-1252	-
4.3.9	TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting β-amyloidosis in 5XFAD mice.	Devi L et al., Transl Psychiatry 2015:5:e562	Devi L	-	-	-	Transl Psychiatry 2015:5:e562	-
4.3.10	The protean actions of neurotrophins and their receptors on the life and death of neurons	Kalb R Trends Neurosci 2005:28(1):5-11	Kalb R	-	-	-	Trends Neurosci 2005:28(1): 5-11	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.11	ALK and ROS1 as a joint target for the treatment of lung cancer: a review	Puig de la Bellacasa R et al., Transl Lung Cancer Res 2013:2(2):72-86	Puig de la Bellacasa R	-	-	-	Transl Lung Cancer Res 2013: 2(2):72-86	-
4.3.12	Identification of a Novel Series of Potent TrkA Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors	Raeppel SL et al., Int J Med Chem 2012: Article ID 412614	Raeppel SL	-	-	-	Int J Med Chem 2012: Article ID 412614	-
4.3.13	Indentification and Characterization of an Activating TrkA Deletion Mutation in Acute Myeloid Leukemia	Reuther G et al., Mol Cell Biol 2000:20:8655-8666	Reuther GW	-	-	-	Mol Cell Biol 2000:20:8655-8666	-
4.3.14	The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors	Skaper SD, CNS Neurol Disord Drug Targets 2008:7(1):46-62	Skaper SD	-	-	-	CNS Neurol Disord Drug Targets 2008:7(1):46-62	-
4.3.15	Severe Sensory and Sympathetic Neuropathies in Mice Carrying a Disrupted Trk/NGF Receptor Gene	Smeyne RJ, et al., Nature 1994:368:246-249	Smeyne RJ	-	-	-	Nature 1994:368:246-249	-
4.3.16	Functions of the neurotrophins during nervous system development:what the knockouts are teaching us	Snider WD, Cell 1994:77(5):627-638	Snider WD	-	-	-	Cell 1994:77(5):627-638	-
4.3.17	TRKA as a Candidate Target in Colorectal Carcinoma	Somaschini A et al., XIV National Congress of Medical Oncology 2012	Somaschini A	-	-	-	XIV National Congress of Medical Oncology 2012	-
4.3.18	TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy	Vaishnavi A et al., Cancer Discov 2015:5(1):25-34	Vaishnavi A	-	-	-	Cancer Discov 2015:5(1):25-34	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.19	Phase I study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of PHA-848125AC, a dual tropomyosin receptor kinase A and cyclin-dependent kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies	Weiss GJ et al., Invest New Drugs 2012:30(6):2334-2343	Weiss GJ	-	-	-	Invest New Drugs 2012:30(6):2334-2343	-
4.3.20	Brown adipose tissue hyperplasia: a fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia	Bukowiecki L et al., Am J Physiol 1982:242:E353-E359	Bukowiecki L	-	-	-	Am J Physiol 1982:242:E353-E359	-
4.3.21	TrkA gene ablation in basal forebrain results in dysfunction of the cholinergic circuitry.	Sanchez-Ortiz E et al., J Neurosci 2012:32:4065-4079	Sanchez-Ortiz E	-	-	-	J Neurosci 2012:32:4065-4079	-
4.3.22	Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure	Doggrell SA et al., Cardiovasc Res 1998:39:89-105	Doggrell SA	-	-	-	Cardiovasc Res 1998:39:89-105	-
4.3.23	Hyperphaghia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene.	Gray J et al., Diabetes 2006:55:3366-3371	Gray J	-	-	-	Diabetes 2006:55:3366-3371	-
4.3.24	TrkB receptor signalling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders	Gupta VK et al., Int J Mol Sci 2013:14:10122-10142	Gupta VK	-	-	-	Int J Mol Sci 2013:14:10122-10142	-
4.3.25	Age- and sex-related differences in spontaneous hemorrhage and fibrosis of the pancreatic islets in Sprague-Dawley rats	Imaoka M et al., Toxicol Pathol 2007:35:388-394	Imaoka M	-	-	-	Toxicol Pathol 2007:35:388-394	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.26	Targeted deletion of all isoforms of the trkC gene suggests the use of alternate receptors by its ligand neurotrophin-3 in neuronal development and implicates trkC in normal cardiogenesis.	Tessarollo L et al., Proc Natl Acad Sci USA 1997:94:14776-14781	Tessarollo L	-	-	-	Proc Natl Acad Sci USA 1997:94:14776-14781	-
4.3.27	Ablation of TrkB expression in RGS9-2 cells leads to hyperphagic obesity	Liao G-Y et al., Mol Metab 2013:2:491-497	Liao G-Y	-	-	-	Mol Metab 2013:2:491-497	-
4.3.28	Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities	Lyons WE et al., Proc Natl Acad Sci USA 1999:96:15239-15244	Lyons WE	-	-	-	Proc Natl Acad Sci USA 1999:96:15239-15244	-
4.3.29	Hepatic enzyme induction: Histopathology	Maronpot RR et al., Toxicol Pathol 2010:38:776-795	Maronpot RR	-	-	-	Toxicol Pathol 2010:38:776-795	-
4.3.30	Ablation of intact hypothalamic and/or hindbrain TrkB signaling leads to perturbations in energy balance	Ozek C et al., Mol. Metab. 2015:4:867-880	Ozek C	-	-	-	Mol. Metab. 2015:4:867-880	-
4.3.31	TrkB receptor signaling in the nucleus tractus solitarius mediates the food intake-suppressive effects of hindbrain BDNF and leptin	Spaeth AM et al., Am J Physiol Endocrinol Metab 2012:302:E1252-E1260	Spaeth AM	-	-	-	Am J Physiol Endocrinol Metab 2012:302:E1252-E1260	-
4.3.32	TrkB agonists ameliorate obesity and associated metabolic conditions in mice	Tsao D et al., Endocrinology 2008:149:1038-1048	Tsao D	-	-	-	Endocrinology 2008:149:1038-1048	-
4.3.33	Molecular and neural bases underlying roles of BDNF in the control of body weight	Vanevski F et al., Front Neurosci 2013:7:1-10	Vanevski F	-	-	-	Front Neurosci 2013:7:1-10	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.34	A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay	Yeo GSH et al., Nat Neurosci 2004:7:1187-1189	Yeo GSH	-	-	-	Nat Neurosci 2004:7:1187-1189	-
4.3.35	Characterization of xenobiotic-induced hepatocellular enzyme induction in rats: anticipated thyroid effects and unique pituitary gland findings	Zabka TS et al., Toxicol Pathol 2011:39:664-677	Zabka TS	-	-	-	Toxicol Pathol 2011:39:664-677	-
4.3.36	Trk receptors: mediators of neurotrphin action.	Patapoutian A et al., Curr Opin Neurobiol 2001:11:272-280	Patapoutian A	-	-	-	Curr Opin Neurobiol 2001:11:272-280	-
4.3.37	Mice with a Conditional Deletion of the Neurotrophin Receptor TrkB Are Dwarfed, and Are Similar to Mice with a MAPK14 Deletion.	Hutchison MR, PLOS One 2013:8:e66206	Hutchison MR	-	-	-	PLOS One 2013:8: e66206	-
4.3.38	Animal Models of Atopic Dermatitis	Jin H et al., J Invest Dermatol 2009:129(1):31-40	Jin H	-	-	-	J Invest Dermatol 2009:129(1):31-40	-
4.3.39	2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): a toxicology review	Gould S et al., Food Chem Toxicol 2005:43(10):1451-1459	Gould S	-	-	-	Food Chem Toxicol 2005:43(10):1451-1459	-
4.3.40	Juvenile animal testing of hydroxypropyl-β-cyclodextrin in support of pediatric drug development	De Schaepdrijver L et al., Reprod Toxicol 2015:56:87-96	De Schaepdrijver L	-	-	-	Reprod Toxicol 2015:56:87-96	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	A Phase 1, Open-Label, Two-Part Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-101 in Healthy Male Subjects	R-12202	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.2.1	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of LOXO-101 Administered as a Capsule with and without Food and as a Solution Formulation under Fasting Conditions in Healthy Adult Subjects	R-12203	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.1.3.1	BCS-Relevant Solubility of LOXO-101	R-12590/LOXO-101-DMPK-041	－	20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.1.4.1	Amendment 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-101 from Human K_2EDTA Plasma	R-12340/LOXO-101-DMPK-030	－	20[redacted]	海外	－	参考資料	－
5.3.1.4.2	Amendment 1 to Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-101 from Human K_2EDTA Plasma:Urine Cross-Validation	R-12341/LOXO-101-DMPK-031	－	20[redacted]	海外	－	参考資料	－
5.3.1.4.3	Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-101 from Human K_2EDTA Plasma	R-12345/LOXO-101-DMPK-053	－	20[redacted]	海外	－	参考資料	－
5.3.1.4.4	Addendum 3 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-101 in Human K_2EDTA Plasma	R-12346/LOXO-101-DMPK-054	－	20[redacted]	海外	－	参考資料	－
5.3.1.4.5	Protein Binding Verification, LOXO-101 in Human K_2EDTA Plasma	R-12596/LOXO-101-DMPK-056	－	20[redacted]	海外	－	参考資料	－
5.3.2.2.1	Assessment of ARRY-470 as an Inhibitor of the Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes	R-12296/LOXO-101-DMPK-010	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.2.2.2	In Vitro Assessment of the CYP Induction Potential of ARRY-470 in Primary Cultures of Human Hepatocytes	R-12297/LOXO-101-DMPK-011	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.3	Human Cytochrome P450 Reaction Phenotyping with ARRY-470	R-12298/LOXO-101-DMPK-012	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.4	Assessment of LOXO-101 as an inhibitor of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MATE1 and MATE2-K mediated transport	R-12320/LOXO-101-DMPK-022	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.5	Assessment of LOXO-101 as a Substrate of Human P-gp (MDR1), BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 Mediated Transport.	R-12319/LOXO-101-DMPK-028	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.6	Assessment of LOXO-101 as Substrate of Trans-Cellular Transport Mediated by BCRP in cells expressing human OATP1B1 with and without Co-Expression of Human BCRP.	R-12324/LOXO-101-DMPK-034	－	20[redacted]- 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.7	CYP450 Reaction Phenotyping of LOXO-101	R-12328/LOXO-101-DMPK-039	－	20[redacted]-20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.8	CYP450 Time-Dependent Inhibition Testing	R-12329/LOXO-101-DMPK-040	－	20[redacted]-20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.9	Kinetics of LOXO-101 transport by human P-gp and BCRP	R-12332/LOXO-101-DMPK-044	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.10	In Vitro Evaluation of LOXO-101 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	R-12333/LOXO-101-DMPK-047	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.11	In Vitro Evaluation of LOXO-101 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes and Cryopreserved Human Hepatocytes	R-12334/LOXO-101-DMPK-048	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.2.2.12	Larotrectinib Sulfate: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the Inhibitory Potential towards P-gp	PH-41041/KINE 190004-ELB	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.13	Larotrectinib Sulfate: In Vitro Evaluation of Larotrectinib Sulfate as Inducer of Cytochrome P450 Expression	PH-40955/KINM 190048-ELB	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.2.14	Larotrectinib Sulfate: In Vitro Studies in HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 Cells to Evaluate the Substrate Characteristics of Larotrectinib	PH-41042/KINE 190089-ELB	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.2.3.1	In Vitro Partitioning of ARRY-470 Between Human Blood and Plasma	R-12295/LOXO-101-DMPK-009	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	－
5.3.3.1.1	A Phase 1, Single Ascending Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Cardiac Effect, and Pharmacokinetics of LOXO-101 in Healthy Adult Subjects	R-12226	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	評価資料	提出あり
5.3.3.1.2	Single dose escalation, open-label study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of BAY 2757556 in Japanese healthy adult male participants	PH-40810	－	20[redacted] - 20[redacted]	国内	－	評価資料	提出あり
5.3.3.2.1	A Phase 1 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Adult Patients with Solid Tumors	R-12219	－	2014.05 - 20[redacted] (Cut-off)	海外	－	評価資料	提出なし
5.3.3.2.2	Addendum: A Phase 1 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Adult Patients with Solid Tumors	PH-41073	－	2014.05 - 20[redacted] (Cut-off)	海外	－	評価資料	提出あり

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.3.1	Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-101 Administered at 100 mg in Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects	R-12230	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.3.2	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of LOXO-101 in Subjects with End Stage Renal Disease	R-12231	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.1	A 2-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of Itraconazole and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-101 in Healthy Adult Subjects	R-12218	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.2	A Phase I, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Coadministration of LOXO-101 and Midazolam on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Subjects	R-12227	－	20[redacted] - 20[redacted]	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.1	PREDICTION OF PAEDIATRIC DOSING REGIMENS FOR LOXO-101	R-12586	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.2	Modeling of Larotrectinib Dose Exposure and Exposure Response in Adult and Pediatric Patients	R-12348	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.3	PHYSIOLOGICALLY-BASED PHARMACOKINETIC MODELLING TO PREDICT THE SYSTEMIC EXPOSURE OF LAROTRECTINIB IN ADULTS AFTER COADMINISTRATION OF CYP3A4 INHIBITORS AND INDUCERS AT STEADY STATE	R-13031	－	－	海外	－	参考資料	提出あり

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.4	Integrated Exploratory Population Pharmacokinetic Analysis of Larotrectinib of Studies 20291 (LOXO-TRK-16007), 20295 (LOXO-TRK-16012), 20288 (LOXO-TRK-14001), 20289 (LOXO-TRK-15002), and 20290 (LOXO-TRK-15003)	R-12852	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.5	Integrated Exploratory Population Pharmacokinetic Analysis of Larotrectinib	R-12950	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.6	Exploratory Safety Exposure-Response Graphical Analysis	R-13073	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.5.2.1	A Phase 2 Basket Study of the Oral Human Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Inhibitor Larotrectinib in Subjects with Human Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor (NTRK) Fusion-Positive Tumors	R-12220	－	2015.10 - 20[redacted] (Cut-off)	国内及び海外	－	評価資料	提出なし
5.3.5.2.2	A Phase 2 Basket Study of the Oral Human Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Inhibitor Larotrectinib in Subjects with Human Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor (NTRK) Fusion-Positive Tumors	PH-41071	－	2015.10 - 20[redacted] (Cut-off)	国内及び海外	－	評価資料	提出あり
5.3.5.2.3	A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors	R-12221	－	2015.12 - 20[redacted] (Cut-off)	国内及び海外	－	評価資料	提出なし
5.3.5.2.4	A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors	PH-41072	－	2015.12 - 20[redacted] (Cut-off)	国内及び海外	－	評価資料	提出あり

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.2.5	20289 Listing of Japanese patients as of 15 Nov 2019	20289_J	－	－	国内及び海外	－	参考資料	提出なし
5.3.5.2.6	20290 Listing of Japanese patients as of 15 Nov 2019	20290_J	－	－	国内及び海外	－	参考資料	提出なし
5.3.5.3.1	Statistical Analysis Plan for Integrated summary of efficacy and safety	IA_SAP	－	－	国内及び海外	－	－	－
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Efficacy	ISE	－	－	国内及び海外	－	－	提出あり
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Safety	ISS	－	－	国内及び海外	－	－	提出あり
5.3.5.3.4	Overall Response Rate by Cohort based on IRC Assessments for 20289	ISE_20289	－	－	国内及び海外	－	－	－
5.3.5.3.5	Molecular pathology report summary	R-13309	－	－	国内及び海外	－	－	－
5.3.5.3.6	Exploratory Analyses of Quality of Life Based on Patient-Reported Outcome Assessments for Larotrectinib	PRO report	－	－	国内及び海外	－	－	－
5.3.5.4.1	Report of Single-Patient Protocol	SPP	－	－	国内及び海外	－	－	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.1	Targeting TRK family proteins in cancer	Khotskaya YB et al., Pharmacol. Ther. 2017:173:58-66	Khotskaya YB	－	－	Pharmacol. Ther. 2017:173:58-66	参考資料	－
5.4.2	Trk Receptor Expression and Inhibition in Neuroblastomas	Brodeur GM et al., Clin. Cancer Res. 2009;15:3244-3250	Brodeur GM	－	－	Clin. Cancer Res. 2009;15:3244-3250	参考資料	－
5.4.3	NTRKgene fusions as novel targetsof cancer therapy across multipletumour types	Amatu A et al., ESMO Open. 2016:1(2):e000023	Amatu A	－	－	ESMO Open. 2016:1(2):e000023	参考資料	－
5.4.4	Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer: rationaleand clinical evidence	Ricciuti B et al., Med. Oncol. 2017:34:105	Ricciuti B	－	－	Med. Oncol. 2017:34:105	参考資料	－
5.4.5	Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance	Schram AM et al., Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017:14:735-748	Schram AM	－	－	Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017:14:735-748	参考資料	－
5.4.6	Nerve growth factor and the physiologyof pain: lessons from congenital insensitivityto pain with anhidrosis	Indo Y et al., Clinical Genetics 2012:82:341-350	Indo Y	－	－	Clinical Genetics 2012:82:341-350	参考資料	－
5.4.7	A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay	Yeo GS et al., Nat. Neurosci. 2004;7(11):1187-1189	Yeo GS	－	－	Nat. Neurosci. 2004;7(11):1187-1189	参考資料	－
5.4.8	Functions of the Neurotrophins during Nervous System Development: What the Knockouts Are Teaching Us	Snider WD et al., Cell 1994:77(5):627-638	Snider WD	－	－	Cell 1994:77(5):627-638	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.9	Mice Lacking Nerve Growth Factor Display Perinatal Loss of Sensory and Sympathetic Neurons yet Develop Basal Forebrain Cholinergic Neurons	Crowley C et al., Cell 1994:76(6):1001-1011	Crowley C	－	－	Cell 1994:76(6):1001-1011	参考資料	－
5.4.10	Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene	Smeyne RJ et al., Nature 1994:368(6468):246-249	Smeyne RJ	－	－	Nature 1994:368(6468):246-249	参考資料	－
5.4.11	TrkA function in the immune system	Coppola V et al., Development 2004:131(20):5185-5195	Coppola V	－	－	Development 2004:131(20):5185-5195	参考資料	－
5.4.12	A Chemical-Genetic Approachto Studying Neurotrophin Signaling	Chen X et al., Neuron 2005:46(1):13-21	Chen X	－	－	Neuron 2005:46(1):13-21	参考資料	－
5.4.13	The Biology of Neurotrophins, Signalling Pathways, and Functional Peptide Mimetics of Neurotrophins and their Receptors	Skaper SD, CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2008:7(1):46-62	Skaper SD	－	－	CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2008:7(1):46-62	参考資料	－
5.4.14	TRKing Down an Old Oncogene in a New Era of Targeted Therapy	Vaishnavi A et al., Cancer Discov. 2015:5(1):25-34	Vaishnavi A	－	－	Cancer Discov. 2015:5(1):25-34	参考資料	－
5.4.15	Oncogenes in solid human tumours	Pulciani S, Nature 1982:300(5892):539-542	Pulciani S	－	－	Nature 1982:300(5892):539-542	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.16	The landscape of kinase fusions in cancer	Stransky N et al., Nat. Commun. 2014:5:4846	Stransky N	－	－	Nat. Commun. 2014:5:4846	参考資料	－
5.4.17	NTRKfusion detection across multiple assays and 33,997 cases:diagnostic implications and pitfalls	Solomon JP et al., Modern Pathol. 2020:33:38-46	Solomon JP	－	－	Modern Pathol. 2020:33:38-46	参考資料	－
5.4.18	Molecular Detection of theETV6-NTRK3GeneFusion Differentiates Congenital Fibrosarcoma FromOther Childhood Spindle Cell Tumors	Bourgeois JM et al., Am. J. Surg. Pathol. 2000:24(7):937-946	Bourgeois JM	－	－	Am. J. Surg. Pathol. 2000:24(7):937-946	参考資料	－
5.4.19	Transcriptome sequencing identifiesETV6-NTRK3as a genefusion involved in GIST	Brenca M et al., J. Pathol. 2016:238(4):543-549	Brenca M	－	－	J. Pathol. 2016:238(4):543-549	参考資料	－
5.4.20	Molecular characterization of cancers withNTRKgene fusions	Gatalica Z et al., Modern Pathol. 2019:32:147-153	Gatalica Z	－	－	Modern Pathol. 2019:32:147-153	参考資料	－
5.4.21	Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets	Fernandez-Cuesta L et al., 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 2014, San Diego, California, AACR	Fernandez-Cuesta L	－	－	105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 2014, San Diego, California, AACR	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.22	Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer	Vaishnavi A et al., Nat. Med. 2013:19(11):1469-1472	Vaishnavi A	－	－	Nat. Med. 2013:19(11):1469-1472	参考資料	－
5.4.23	Utility of Mammaglobin Immunohistochemistry as a ProxyMarker for the ETV6-NTRK3 Translocation in the Diagnosis ofSalivary Mammary Analogue Secretory Carcinoma	Bishop JA et al., Hum. Pathol. 2013:44(10):1982-1988	Bishop JA	－	－	Hum. Pathol. 2013:44(10):1982-1988	参考資料	－
5.4.24	Molecular analysis of the RET and NTRK1 gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population	Brzezianska E et al., Mutat. Res. 2006:599(1-2):26-35	Brzezianska E	－	－	Mutat. Res. 2006:599(1-2):26-35	参考資料	－
5.4.25	ETV6-NTRK3 Is a Common Chromosomal Rearrangement inRadiation-Associated Thyroid Cancer	Leeman-Neill RJ et al., Cancer 2014:120(6):799-807	Leeman-Neill RJ	－	－	Cancer 2014:120(6):799-807	参考資料	－
5.4.26	NTRK1 Fusion in Glioblastoma Multiforme	Kim J et al., PLoS One 2014:9(3):e91940	Kim J	－	－	PLoS One 2014:9(3):e91940	参考資料	－
5.4.27	Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocyticastrocytoma	Jones DTW et al., Nat. Genet. 2013:45:927-932	Jones DTW	－	－	Nat. Genet. 2013:45:927-932	参考資料	－
5.4.28	The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma	Wu G et al., Nat. Genet. 2014:46(5):444-450	Wu G	－	－	Nat. Genet. 2014:46(5):444-450	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.29	New Routes to Targeted Therapy of Intrahepatic CholangiocarcinomasRevealed by Next-Generation Sequencing	Ross JS et al., Oncologist 2014:19(3):235-242	Ross JS	－	－	Oncologist 2014:19(3):235-242	参考資料	－
5.4.30	Kinase fusions are frequent in Spitz tumoursand spitzoid melanomas	Wiesner T et al., Nat. Commun. 2014:5:3116	Wiesner T	－	－	Nat. Commun. 2014:5:3116	参考資料	－
5.4.31	Expression of theETV6-NTRK3gene fusion as a primary eventin human secretory breast carcinoma	Tognon C et al., Cancer Cell 2002:2:367-376	Tognon C	－	－	Cancer Cell 2002:2:367-376	参考資料	－
5.4.32	Detection of the ETV6-NTRK3 Chimeric RNA of InfantileFibrosarcoma/Cellular Congenital MesoblasticNephroma in Paraffin-Embedded Tissue: Application toChallenging Pediatric Renal Stromal Tumors	Argani P et al., Mod. Pathol. 2000:13(1):29-36	Argani P	－	－	Mod. Pathol. 2000:13(1):29-36	参考資料	－
5.4.33	Congenital Mesoblastic Nephroma t(12;15) IsAssociated withETV6-NTRK3Gene Fusion	Rubin BP et al., Am. J. Pathol. 1998:153(5):1451-1458	Rubin BP	－	－	Am. J. Pathol. 1998:153(5):1451-1458	参考資料	－
5.4.34	Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children	Drilon A et al., N. Engl. J. Med. 2018:378:731-739	Drilon A	－	－	N. Engl. J. Med. 2018:378:731-739	参考資料	－
5.4.35	成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン	臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版、金原出版株式会社2019:55-56	日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会	－	－	成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.36	End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria	van den Bent MJ et al., J Clin Onc:2009:27:2905-2908	van den Bent MJ	－	－	J Clin Onc:2009:27:2905-2908	参考資料	－
5.4.37	TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers	Drilon A. Ann Oncol. 2019:30:viii23-viii30	Drilon A	－	－	Ann Oncol. 2019:30:viii23-viii30	参考資料	－
5.4.38	Tropomyosin receptor kinase inhibitors: an updated patent review for 2010-2016 - Part I	Bailey JJ et al., Expert Opin Ther Pat. 2017:27:831-849	Bailey JJ	－	－	Expert Opin Ther Pat. 2017:27:831-849	参考資料	－
5.4.39	Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways	Chao MV. Nature reviews Neuroscience. 2003:4:299-309	Chao MV	－	－	Nature reviews Neuroscience. 2003:4:299-309	参考資料	－
5.4.40	Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development	Nakagawara A. Cancer Lett. 2001:169:107-114	Nakagawara A	－	－	Cancer Lett. 2001:169:107-114	参考資料	－
5.4.41	Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy	Lange AM et al., Cancers (Basel) 2018:10(4). Pii: E105. Doi: 10.3390/cancers 10040105	Lange AM	－	－	Cancers (Basel) 2018:10(4). Pii: E105. Doi: 10.3390/cancers 10040105	参考資料	－