2.2 緒言

トロポミオシン受容体キナーゼ（TRK）は、神経系の形成及び機能において重要な増殖因子のファミリーである神経栄養因子に結合するチロシンキナーゼのファミリーである。TRKA、TRKB 及び TRKC タンパク質をそれぞれコードする神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ（*NTRK*）遺伝子 *NTRK1*、*NTRK2*、*NTRK3* の再配列が起こると、キナーゼドメインがリン酸化され、下流のシグナル伝達経路が恒常的に活性化され、*NTRK* 融合遺伝子陽性癌の形成を促進する。

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。

2019 年 10 月以前には、*NTRK* 融合遺伝子陽性癌に言及した診療ガイドラインや推奨される臨床的管理を示した体系的な文献はなかった。実臨床においては、*NTRK* 融合遺伝子の有無にかかわらず、原発部位に応じた標準的治療で管理されてきた。また、一部の希少癌については、治療薬の開発が進んでおらず、標準的治療が確立していなかった。標準的治療が存在する場合であっても、多くの場合、その効果は限定的である。また、2019 年 10 月に初めて *NTRK* 融合遺伝子陽性癌に言及した診療ガイドラインが示され、*NTRK* 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して TRK 阻害薬の使用が推奨されたものの、本邦で承認されている TRK 阻害薬はエヌトレクチニブのみである。

NTRK 融合遺伝子陽性の進行癌患者にとって、標準的治療が無効となった場合、選択できる治療法は限られているか、あるいは選択肢がないこともある。サルベージ療法は、毒性による QOL 低下など、患者にとって有益とはいえないことが多い。したがって、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行癌患者において、効果的な治療法に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

ラロトレクチニブ〔larotrectinib（INN）、ラロトレクチニブ硫酸塩（JAN）〕は、経口投与可能な TRKA、TRKB 及び TRKC に対する選択性の高いアデノシン三リン酸（ATP）競合型阻害剤であり、標的以外のキナーゼの阻害を回避するように設計されている。ラロトレクチニブの適応となる患者における高い医療上の必要性を踏まえると、局所進行又は転移性の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍に対し、有効な治療薬となることが期待されると考え、開発が開始された。

国外では、2014 年 5 月より、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（試験 20288）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。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て、*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。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。

本邦においては、20[redacted] 年 [redacted] 月より試験 20289 に参加した。また、20[redacted] 年 [redacted] 月より試験 20290 に参加した。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[redacted] 年 [redacted] 月より実施した。

臨床試験 3 試験（試験 20288、試験 20289、試験 20290）の併合解析より、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。日本人患者数は限られているものの、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び有効性に、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患者と非日本人患者で著しく異なることは示唆されていない。更に、薬物動態についても差がないことが示された。

以上より、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癌腫及び年齢を問わず期待できると考え、以下に示す内容にて、製造販売承認申請を行うこととした。

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。