ロズリートレクカプセル100 mg
ロズリートレクカプセル200 mg
（エヌトレクチニブ）

（*NTRK*融合遺伝子陽性の固形がん）

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

中外製薬株式会社

目次

頁

2.2 緒言 3

2.2 緒言

ロズリートレクカプセル100 mg，同200 mg（以下，本剤）は，トロポミオシン受容体キナーゼファミリー（TRKA，TRKB 及び TRKC），ROS1チロシンキナーゼ，及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）の強力かつ選択的な阻害活性を有するエヌトレクチニブを有効成分として含有する硬カプセル剤である。

TRK A/B/C は，それらをコードする遺伝子が染色体上で遺伝子融合を起こした場合，ホモダイマー化，自己リン酸化，及び下流シグナル伝達経路（MAPK，PI3K，AKT，PLC-γ など）を恒常的に活性化する融合タンパク質に翻訳される。このような融合タンパク質を発現する腫瘍細胞は，過剰増殖及び生存延長が起こり，そしてこの異常なキナーゼによるシグナル伝達にがん細胞増殖が依存する状態となる[1)2)]。

NTRK 融合遺伝子は，主要ながん（大腸癌，非小細胞肺癌など）から，希少ながん（乳腺分泌癌，卵巣癌，乳腺相似分泌癌，軟部組織肉腫など）及び小児がん（先天性線維肉腫，軟部組織肉腫のサブタイプなど）まで様々ながんで確認されている。一般に，*NTRK* 融合遺伝子の発現頻度は主要ながんで低く，希少ながんで高い傾向にある。

NTRK 融合遺伝子を特異的に標的とする薬剤は国内では承認されておらず，*NTRK* 融合遺伝子陽性固形がん患者は，がんの種類ごとに推奨される治療法（化学療法，免疫療法など）で治療されている。

NTRK 融合遺伝子陽性固形がん患者の病態に関する報告はほとんどないが，非臨床データで *NTRK* 融合遺伝子が存在すると予後不良となることが示唆されていることから[3)4)]，*NTRK* 融合遺伝子を標的とした有効性，忍容性が高い薬剤の開発が望まれている。

本剤は， TRK A/B/C， ROS1及び ALK のリン酸化を選択的に阻害する活性を有する。非臨床では結腸直腸癌（*NTRK1*融合遺伝子），肉腫（*NTRK1*融合遺伝子），非小細胞肺癌（*NTRK1*，*ROS1*及び *ALK* 融合遺伝子），頭頸部癌（*NTRK3*融合遺伝子），急性骨髄性白血病（*NTRK3*融合遺伝子）の *in vivo* マウス異種移植モデルにおいて，腫瘍縮小効果を示した。（2.6.2.2.4参照）

本剤の海外での開発は Nerviano Medical Sciences 社が開始し，2013年10月の開発権取得に伴い Ignyta 社が引き継いだ。更に2018年2月 Roche Holdings 社が Ignyta 社を買収したことに伴い，以降は F. Hoffmann-La Roche 社及び Genentech 社が開発を行っている。

2012年10月から第 I 相臨床試験（ALKA-372-001試験：ALKA 試験）が， 2014年7月より第 I 相臨床試験（RXDX-101-01：STARTRK-1試験）が実施され，*NTRK1/2/3*，*ROS1*又は *ALK* 融合遺伝子陽性で腫瘍タイプに関わらず，局所進行又は転移性固形がん患者を組み入れられた。その結果，RP2D は600 mg を1日1回投与とされた。これらの試験ではサイクル1の終了時及びその後8週ごとに腫瘍評価が行なわれ，本剤を用いた治療がベネフィットをもたらす可能性が示唆された。さらに，標的融合遺伝子の発現率が低く，かつ様々な腫瘍タイプに存在していることも踏まえ，2015年11月より国際共同第 II 相臨床試験（RXDX-101-02：STARTRK-2試験）を開始し，*NTRK1/2/3*，*ROS1* 又は *ALK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者を組み入れて，本剤の有効性及び安全性を検討した。また，2016年5月より，再発・難治の小児（2～22歳未満対象）固形がんを対象とした第 I/Ib 相臨床試験（RXDX-101-03：STARTRK-NG 試験）を開始した。

海外及び日本で実施されたこれら臨床試験の結果，*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん患者に対して，本剤の高い臨床的有用性が期待できる成績が得られたことから，下記効能・効果，用法・用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目	ロズリートレクカプセル 100 mg ， 同200 mg
申請区分	（1）新有効成分含有医薬品
効能・効果	*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形がん
用法・用量	通常、成人（18歳以上）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、18歳未満の患者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。

18歳未満の患者の用量（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

なお，審査の結果，効能・効果，用法・用量は，以下の通りとなった。

効能・効果	*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
用法・用量	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

1） Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction--a rationale for molecular targeting in cancer therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2006;3(8):448-57.
2） Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res. 2008;68(9):3077-80.
3） Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, Varela CR, et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. Clin Cancer Res. 2009;15(10):3244-50.
4） Sclabas GM, Fujioka S, Schmidt C, Li Z, Frederick WA, Yang W, et al. Overexpression of tropomysin-related kinase B in metastatic human pancreatic cancer cells. Clin Cancer Res. 2005;11(2pt1):440-9.