

ロズリートレクカプセル 100mg  
ロズリートレクカプセル 200mg  
(エヌトレクチニブ)  
[ROS1融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌]

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

	<u>頁</u>
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キナーゼ, 及び未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) を選択的, かつ強力に阻害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。

ROS1タンパク質はインスリン受容体サブファミリーに属し, 細胞の増殖及び分化に関与する癌原遺伝子受容体型チロシンキナーゼである<sup>1)</sup>。

非小細胞肺癌では, ROS1融合遺伝子のパートナー遺伝子として14種類の遺伝子が報告され<sup>1),2),3)</sup>, この内 CD74-ROS1という遺伝子融合が最も高頻度に同定されている。ROS1遺伝子がキナーゼ領域を保持したままパートナー遺伝子と融合することで, キナーゼ活性が恒常的に活性化され, 悪性細胞への形質転換をもたらす。パートナー遺伝子の違いにより, 異なった発癌特性を示すかについては明らかになっていない。

本邦ではクリゾチニブが 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を適応症として承認され, 肺癌診療ガイドラインでも1次治療としてクリゾチニブを行うよう推奨する (推奨度1C) とされている。

一方, 肺癌は脳転移を生じる頻度が高く, これによって生じた様々な神経症状は quality of life (QOL) を低下させる<sup>4)</sup>。非小細胞肺癌の患者では, 診断時で10~25%の患者に脳転移が認められ, 疾患の進展の過程で40~50%の患者が脳転移を呈するとの報告もある<sup>5),6)</sup>。ROS1融合遺伝子陽性患者においても, ALK 融合遺伝子陽性患者や EGFR 変異陽性患者と同程度の脳転移発現率であることが報告されている<sup>7)</sup>。ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対する標準治療であるクリゾチニブは, 中枢神経系活性が低いことが示唆されており, 脳転移症例には十分な効果が得られない可能性が示唆される<sup>8)</sup>。また, クリゾチニブ投与の非小細胞肺癌患者で, 最初に癌増殖が進行する部位に関する報告では, ROS1融合遺伝子陽性群は47%, ALK 融合遺伝子陽性群では33%が脳転移巣であった<sup>7)</sup>。クリゾチニブは ABC トランスポーターの基質であり, 脳脊髄液中への移行が低いことが報告されていることから<sup>9),10)</sup>, 薬物動態的特性に基づくものと考えられる。脳転移に対するアンメットニーズは高く, 脳転移を抑制する効果を持つ ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の治療薬が望まれている。

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。非臨床では大腸癌 (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 (以下, 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 (XDX-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/II 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、*ROS1*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者に対して、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 及び 同200 mg
申請区分	(4) 新効能医薬品, (6) 新用量医薬品
効能・効果	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌
用法・用量	通常、18歳以上の患者にはエヌトレクチニブとして1日1回600 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 1) 日本肺癌学会 肺癌患者における *ROS1*融合遺伝子検査の手引き 第1.0版 2017年4月6日
- 2) Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, Tsuchihara K, Matsumoto S, Yoh K, et al. Beyond ALK-RET, *ROS1* and other oncogene fusions in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:156-64.
- 3) Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2016;388:1012-24.
- 4) 日本肺癌学会 EBM の手法による肺癌診療ガイドライン2017年版
- 5) Pedrosa RMSM, Mustafa DAM, Aerts JGJV, Kros JM. Potential Molecular Signatures Predictive of Lung Cancer Brain Metastasis. *Front Oncol* 2018;11:159.
- 6) Metro G, Chiari R, Ricciuti B, Rebonato A, Lupattelli M, Gori S, et al. Pharmacotherapeutic options for treating brain metastases in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:2601-13.
- 7) Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The incidence of brain metastases in stage IV *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018;13:1717-26.
- 8) 片山量平 肺がんの分子標的薬耐性と新世代薬による克服～EGFR, ALK, *ROS1*融合遺伝子陽性肺がんでの耐性機構～. *分子呼吸器病* 2017;21:40-4.
- 9) Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011;29:e443-5.
- 10) Tang SC, Nguyen LN, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Increased oral availability and brain accumulation of the ALK inhibitor crizotinib by coadministration of the P-glycoprotein(ABCB1)and breast cancer resistance protein(ABCG2) inhibitor elacridar. *Int J Cancer* 2014;134:1484-94.