目次

略語一覧 2
2.2 緒言 3
参考文献 5

図

図 2.2-1 タレトレクチニブアジピン酸塩の構造式 3

略語一覧

略語	英名	和名
CNS	central nervous system	中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate	確定された客観的奏効割合
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DOR	duration of response	奏効期間
E-R	exposure-response	曝露－反応
IC-ORR	intracranial objective response rate	頭蓋内客観的奏効割合
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK(1,2,3)	neurotrophic tyrosine kinase, receptor(1,2,3)	－
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PK	pharmacokinetics or pharmacokinetic	薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
$t_{1/2}$	terminal phase half-life	終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験薬投与下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ

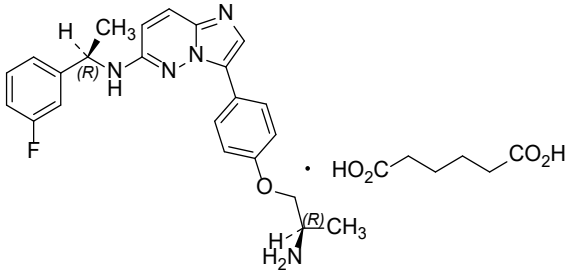
2.2 緒言

タレトレクチニブ（以下、臨床で用いられた製剤を「本剤」、有効成分を「タレトレクチニブ」と区別して表記する）は、ROS1 に対して強力な阻害作用を有する CNS 移行性の ROS1 TKI である。本剤は ROS1 TKI 耐性変異（G2032R、L1951R、L2026M、D2033N）に対する阻害作用も示す。また、本剤は TRK（NTRK 1/2/3 遺伝子によりコードされる TRK A/B/C）に対する阻害作用を示したが、神経学的有害事象と関連することが報告されている TRKB と比較して、ROS1 に対する選択性が高かった（Nagasaka et al. 2023，Liu et al. 2020）。

ROS1 融合キナーゼは、下流シグナル伝達経路を活性化し、無制限に癌細胞を増殖させることで腫瘍形成を促進する。タレトレクチニブは、CD74-ROS1、CD74-ROS1^{G2032R}、CD74-ROS1^{L1951R}、CD74-ROS1^{L2026M}、CD74-ROS1^{D2033N}、SLC34A2-ROS1、SLC34A2-ROS1^{G2032R}、SLC34A2-ROS1^{L2026M}、SLC34A2-ROS1^{D2033N} など、変異型を含む *ROS1* 融合遺伝子が発現した癌細胞の増殖を抑制した。G2032R 変異 *ROS1* 融合遺伝子を有する細胞を皮下移植したマウスにタレトレクチニブを投与したところ、腫瘍の縮小が認められた。また、タレトレクチニブは、ヒト NSCLC 患者由来 LU-01-0414 細胞の頭蓋内異種移植モデルにおいて生存期間の中央値を有意に延長させた。

本剤の化学名は 3-{4-[(*2R*-2-aminopropoxy]phenyl}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine monoadipate である。タレトレクチニブアジピン酸塩の構造式を図 2.2-1 に示した。

図 2.2-1 タレトレクチニブアジピン酸塩の構造式



タレトレクチニブの分子構造には 2 つのキラル中心があるため、理論上 4 種類の立体異性体が存在し得る。タレトレクチニブの絶対配置は *R,R* 配置である。

タレトレクチニブアジピン酸塩は白色～帯黄色で、非吸湿性又はわずかに吸湿性の粉末である。本剤は即放性のヒプロメロースカプセルとして製剤化された経口剤である。本剤はタレトレクチニブアジピン酸塩 272.10 mg（タレトレクチニブ遊離塩基 200 mg に相当）を含有する。本剤のカプセルには、タレトレクチニブアジピン酸塩、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸及びフマル酸ステアリルナトリウムの混合粉末が充填されている。本剤の物理的及び化学的性質、製剤組成の詳細はモジュール 3 に記載した。

本剤の予定効能・効果は「*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」であ

る。これまでに、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者を対象に RP2D であり、かつ推奨用量でもある 600 mg QD を反復投与した 2 つの第 II 相試験（AB-106-G208 試験［以下、G208 試験］、AB-106-C203 試験［以下、C203 試験］）を含む合計 10 試験の臨床試験を実施している。本剤の臨床試験一覧はモジュール 5.2 に示した。

本剤の臨床薬理については、健康被験者を対象とした 5 試験で DDI、マスバランス及び食事の影響を評価した。さらに、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 又は *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍の成人被験者を対象とした 5 試験で、本剤の PK 又は予備的な食事の影響を評価した。目標とする効能・効果の推奨用法・用量は、母集団 PK、PBPK 及び E-R 解析の結果も根拠とした。本剤の推奨用法・用量は 600 mg QD（空腹時［食事摂取前後 2 時間以内は避ける］）であった。タレトレクチニブの PK は反復投与に適した線形性及び $t_{1/2}$ を示した。タレトレクチニブの曝露量の個体間変動は低度から中程度であり、母集団 PK 解析では、年齢、性別、人種、体重、軽度から中等度の腎機能障害、又は軽度の肝機能障害については、用量の調整を必要としないことが示された。詳細は 2.7.2 に記載した。

本剤の有効性は局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者を対象とした 2 試験（G208 試験及び C203 試験）の結果に基づき評価した。本剤の安全性は、固形腫瘍被験者を対象とした 5 つの試験の安全性データを統合解析した結果に基づき評価した。有効性の結果の詳細は 2.7.3 に、安全性の結果の詳細は 2.7.4 に記載した。G208 試験では、IRC 判定による cORR は ROS1 TKI 未治療群（コホート 1）及び ROS1 TKI 既治療群（コホート 2）でそれぞれ 85.2%及び 61.7%で、DOR の中央値はそれぞれ 20.6 か月及び未到達であった。C203 試験では、IRC 判定による cORR は、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 90.6%及び 51.5%で、DOR の中央値はそれぞれ 44.2 か月及び 13.2 か月であった。G208 試験及び C203 試験の統合解析では、IRC 判定による cORR は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 88.8%と 55.8%で、DOR の中央値はそれぞれ 44.2 か月及び 16.6 か月であった。また、脳転移に対する抗腫瘍効果も認められ、IC-ORR は、G208 試験では ROS1 TKI 未治療群（コホート 1）及び ROS1 TKI 既治療群（コホート 2）でそれぞれ 66.7%及び 56.3%、C203 試験では ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 87.5%及び 75.0%、G208 試験及び C203 試験の統合解析では、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 76.5%及び 65.6%であった。また、ROS1 TKI 耐性変異を有する被験者に対する抗腫瘍効果も認められ、統合解析では G2032R 変異を有する被験者に対する本剤の cORR は 61.5%であった。400 名を超える被験者の安全性データに基づく安全性評価の結果、投与中止又は減量に至った TEAE の発現割合は低く、本剤の高い忍容性及び管理可能な安全性プロファイルが示された。また、既承認の ROS1 TKI では強力な TRK 阻害に起因する神経学的有害事象が高頻度でみられるが、本剤の神経学的 TEAE の発現割合は低く、発現事象の種類も少ないことから、より良好な安全性プロファイルが示された。

参考文献

- Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Ann Oncol. 2020;31(9):1207-15.
- Nagasaka M, Ohe Y, Zhou C, Choi CM, Yang N, Liu G, et al. TRUST-II: a global phase II study of taletrectinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer and other solid tumors. Future Oncol. 2023;19(2):123-35.