

※個々の用語・表現につき、[イトモ](#)検索で得られた対訳を最大 3 件まで提示します。

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 1)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロズリートレク(一般名:エヌトレクチニブ)は、イタリア Nerviano Medical Sciences 社により創製され、米国 Ignyta 社により開発された分子標的薬である。有効成分であるエヌトレクチニブは、NTRK1/2/3 遺伝子によってコードされるトポミオシン受容体キナーゼファミリー(TRKA/B/C)、ROS1 遺伝子によってコードされる ROS1 及び ALK 遺伝子によってコードされる ALK を選択的に阻害する活性を有する。ロズリートレクの海外での臨床開発は、Nerviano 社により開始され、その後、Ignyta 社により引き継がれた。さらに 2018 年 2 月に Ignyta 社が Roche グループの傘下に入ったことを受け、以降は F.Hoffmann-La Roche 社、Genentech 社及び中外製薬株式会社が開発を行っている。

2012 年 10 月より NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK 遺伝子変異陽性 \* 1 の進行性又は転移性固形癌患者を対象に第 I 相臨床試験(ALKA 試験)がイタリアで、2014 年 7 月より第 I 相臨床試験(STARTRK-1 試験)が米国、スペイン及び韓国で実施された。

2015 年 11 月より NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌患者を対象に、国際共同第 II 相臨床試験(STARTRK-2 試験)が日本を含む 15 カ国以上で実施されている。また、2016 年 5 月より NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK 遺伝子変異陽性 \* 1 患者を含む小児の再発又は難治性固形癌患者を対象とした第 I/Ib 相臨床試験(STARTRK-NG 試験)が米国で開始された。

I. 概要に関する項目

1. [開発の経緯](#)

ロズリートレク([一般名](#):エヌトレクチニブ)は、イタリア Nerviano Medical Sciences 社により[創製](#)され、米国 Ignyta 社により開発された[分子標的薬](#)である。[有効成分である](#)エヌトレクチニブは、NTRK1/2/3 遺伝子によって[コードされる](#)トポミオシン受容体キナーゼファミリー(TRKA/B/C)、ROS1 遺伝子によってコードされる ROS1 及び ALK 遺伝子によってコードされる ALK を[選択的に阻害する](#)活性を有する。ロズリートレクの海外での[臨床開発](#)は、Nerviano 社により開始され、その後、Ignyta 社により引き継がれた。さらに 2018 年 2 月に Ignyta 社が Roche グループの傘下に入ったことを受け、以降は F.Hoffmann-La Roche 社、Genentech 社及び中外製薬株式会社が[開発を行っている](#)。

[開発の経緯](#)

A brief description of the development history of Drug A with the rationales for these studies is provided in Section 1.

薬剤 A の[開発の経緯](#)及びこれらの試験の実施根拠についての簡潔な記述を第 1 項に提示する。

Background of development of Drug A

薬剤 A の[開発の経緯](#)

[一般名](#)

Drug A (non-proprietary name: ABC) currently under development for treatment of chronic constipation has proceeded to a phase III study and a long-term study in patients with chronic constipation.	薬剤 A (一般名: ABC) は慢性便秘症の治療用に現在開発中で、慢性便秘症の患者を対象とした第 III 相試験及び長期投与試験に進んでいる。
generic name	一般名
International Non-proprietary Name (INN)	医薬品国際一般名 (INN)

<b>創製</b>	
Drug A (genetical recombination) is a human monoclonal antibody of immunoglobulin G1 subclass against CD152 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) discovered and developed by Company A in the United States.	薬剤 A (遺伝子組換え) は、米国の会社 A によって創製された CD152 (細胞傷害性 T リンパ球抗原 4) に対する免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。
Drug A is a cathepsin K inhibitor that was discovered and developed by Company A for the treatment of osteoporosis as an oral formulation.	薬剤 A は会社 A によって創製されたカテプシン K 阻害薬で、骨粗鬆症の治療に用いられる経口剤《内服薬》である。
Drug A is a compound created by Company A and exerts antagonistic effects against dopamine D2/D3 receptors and serotonin 5-HT2A receptors.	薬剤 A は会社 A によって創製された化合物で、ドパミン D2/D3 受容体及びセロトニン 5-HT2A 受容体に拮抗作用を発揮する。

<b>分子標的薬</b>	
Drug A is a molecular target drug that is effective in non-small-cell lung cancer.	薬剤 A は非小細胞肺癌に有効な分子標的薬である。
Molecular target drugs have been designed to suppress these molecules.	分子標的薬はこれらの分子を抑制するように設計されている。
Of the 100 patients, 15 patients were treated with molecular-targeted therapies based on the treatment plans determined according to their mutations.	これらの患者 100 例のうち 15 例にはその変異に応じて決定された治療計画に基づき分子標的薬が投与された。

<b>有効成分である</b>	
Each gum contains 2 milligrams of nicotine, which is the active ingredient.	ガムは 1 個あたり有効成分であるニコチンを 2mg 含む。
the specification of the active pharmaceutical ingredient Compound A and the drug product	有効成分である化合物 A 及びその製剤の規格
These pharmacodynamic effects are achieved by the conversion of Drug A to the active component ABC.	これらの薬力学的作用は、薬剤 A が有効成分である ABC に変換されることによってもたらされる。

<b>コードされる</b>	
Other proteins encoded by the plasmid should be indicated.	このプラスミドによってコードされる他のタンパク質について示す。

TRKA, TRKB, and TRKC proteins are encoded by the genes NTRK1, NTRK2, and NTRK3, respectively.	TRKA、TRKB、TRKC タンパクはそれぞれ NTRK1、NTRK2、NTRK3 遺伝子によってコードされる。
---	---

<b>選択的に阻害する</b>	
Drug A is an orally delivered selective inhibitor of fusion of the RSV virion membrane with the target cell membrane.	薬剤 A は、経口投与により RSV ビリオン膜と標的細胞膜の融合を <b>選択的に阻害する</b> 。
Drug A is known to selectively inhibit EZH2, an epigenetic enzyme which belongs to the histone methyltransferase family and may have an important role in carcinogenesis.	薬剤 A は、ヒストンメチル基転移酵素ファミリーに属し、発癌で重要な役割を果たしていると考えられるエピジエネティック酵素である EZH2 を <b>選択的に阻害する</b> ことが知られている。
In addition to being a potent inhibitor of ABC and DEF, Drug A also has been shown to selectively inhibit two other tyrosine kinases.	ABC 及び DEF に対する強力な阻害薬であることに加えて、薬剤 A は他の 2 種類のチロシンキナーゼを <b>選択的に阻害する</b> ことも示されている。

<b>臨床開発</b>	
Drug A is a deoxynucleoside which is under clinical development for the treatment of patients with chronic hepatitis B.	薬剤 A はデオキシヌクレオシドで、慢性 B 型肝炎患者の治療用に <b>臨床開発</b> 中である。
Drug A is a nonpeptide, potent inhibitor of human renin that is currently in late phase III clinical development for the treatment of essential hypertension.	薬剤 A はヒトレニンの強力な非ペプチド性阻害薬で、現在、本態性高血圧の治療用に後期第 III 相の <b>臨床開発</b> が行われている。
Preclinical development of Drug A soon began, with Dr. X directing a multidisciplinary team of scientists.	X 博士が率いる多分野の科学者からなるチームによって、まもなく薬剤 A の前 <b>臨床開発</b> が始まった。

<b>開発を行っている</b>	
Company A is conducting development of an injection formulation.	会社 A は注射剤の <b>開発</b> を行っているところである。
Company A is conducting the clinical development of Drug A for the treatment of Friedreich's ataxia, which results from impaired energy production in mitochondria, the cells' energy production centers, and elevated oxidative stress.	会社 A は、細胞のエネルギー産生センターであるミトコンドリアにおけるエネルギー生成障害及び酸化ストレスの亢進に起因するフリードライヒ失調症の治療用に《適応症として》、薬剤 A の <b>臨床開発</b> を行っているところである。

2012 年 10 月より NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK **遺伝子変異陽性** \* 1 の**進行性又は転移性固形癌**患者を対象に第 I 相臨床試験 (ALKA 試験) がイタリアで、2014 年 7 月より第 I 相臨床試験 (STARTRK-1 試験) が米国、スペイン及び韓国で実施された。

遺伝子変異陽性 → **変異陽性**

Company A today announced the phase III study, in patients with previously untreated BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma, met its primary endpoint of progression-free survival (PFS).	会社 A は本日、治療歴のない BRAF V600 <b>変異陽性</b> の進行黒色腫の患者を対象とした第 III 相試験が主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) を達成したと発表した。
Drug A monotherapy has not been compared with a BRAF inhibitor in a clinical study in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma.	BRAF V600 <b>変異陽性</b> で切除不能黒色腫又は転移性黒色腫の患者を対象とした臨床試験において、薬剤 A 単独療法と BRAF 阻害薬の比較は行われていない。

<b>進行性又は転移性固形癌→進行性 固形癌</b>	
Study participants were patients with progressive solid cancers or multiple myeloma who had completed a prior clinical study on Drug A with antitumor effect rated as stable disease (SD) or greater.	試験参加者は、過去に薬剤 A の臨床試験を完了し、抗腫瘍効果が「安定 (SD)」以上と判定された <b>進行性の固形癌</b> 又は多発性骨髄腫の患者とした。

<b>進行性又は転移性固形癌→進行 固形癌</b>	
The aim of this study is to determine the maximum-tolerated dose (MTD) and dose-limiting toxicity (DLT) of Drug A when administered as a single agent to adult patients with advanced solid cancers whose disease has progressed despite standard therapy or for whom no standard therapy exists.	本試験の目的は、標準的治療にもかかわらず進行したか、標準的治療が存在しない <b>進行固形癌</b> の成人患者に薬剤 A を単独投与したときの最大耐量 (MTD) 及び用量制限毒性 (DLT) を確認することである。
The efficacy of Drug A in the treatment of NTRK fusion-positive, advanced/recurrent solid tumors should be further investigated.	NTRK 融合遺伝子陽性の <b>進行・再発性固形癌</b> の治療における薬剤 A の有効性をさらに検討する必要がある。
The results of the clinical research conducted in patients with advanced or recurrent solid cancer suggested the clinical utility of the product in obtaining information on the diagnosis and prognosis of patients with solid cancers, including orphan cancer for which no standard of care is available and cancer of unknown primary, as well as diagnosing hereditary cancers.	<b>進行固形癌</b> 又は再発性固形癌の患者で行われたこの臨床研究の結果から、遺伝性癌を診断する場合だけでなく、標準的治療がない希少癌及び原発不明癌などの固形癌の患者の診断及び予後に関する情報を得る場合にも本品には臨床的有用性があると考えられた。

<b>進行性又は転移性固形癌→転移性 固形癌</b>	
The last few years have seen an increase in the number of randomized controlled studies of new drugs in metastatic solid tumors using	最近の数年間に、無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目とし、 <b>転移性固形癌</b> を対象とした新医薬品のランダム化対照試験の数が増加した。

progression-free survival (PFS) as the primary endpoint.	
The proposed indication for Drug A is "NTRK fusion-positive, locally advanced or metastatic solid tumors."	薬剤 A の申請適応症は、「NTRK 融合遺伝子陽性の局所進行固形癌又は <b>転移性固形癌</b> 」である。

2015 年 11 月より NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形癌患者を対象に、[国際共同第 II 相臨床試験 \(STARTRK-2 試験\)](#) が日本を含む 15 カ国以上で実施されている。また、2016 年 5 月より NTRK1/2/3、ROS1 又は ALK 遺伝子変異陽性 \*1 患者を含む小児の再発又は**難治性固形癌**患者を対象とした第 I/Ib 相臨床試験 ([STARTRK-NG 試験](#)) が米国で開始された。

国際共同第 II 相臨床試験 → <b>国際共同試験</b>	
In light of results of global studies of the study drug obtained since that time, we would like to ask the PMDA's opinion again on revised clinical data package.	その時点以降に得られた治験薬の <b>国際共同試験</b> 成績を踏まえて、改訂臨床データパッケージに関する機構の見解を再度うかがいたい。
Study A is a global placebo-controlled, double-blind, parallel-group, randomized study in 1000 patients with mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease or mild Alzheimer's disease dementia (collectively known as early Alzheimer's disease) with confirmed amyloid pathology in the brain.	試験 A は、アルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI) 又は軽度アルツハイマー病認知症 (早期アルツハイマー病と総称される) で、脳内のアミロイド病変が確認された患者 1000 例を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較ランダム化 <b>国際共同試験</b> である。
The sponsor proposes one study to be conducted globally (including 100 evaluable subjects in Japan).	治験依頼者は 1 試験を <b>国際共同試験</b> (日本の評価可能被験者 100 例を含む) として行うことを提案している。

<b>難治性固形癌 → 難治性 癌</b>	
If this study demonstrates superiority, the one phase III study accompanied by data from phase II studies in patients with refractory cancer will be adequate for submission and may qualify for a regular approval.	本試験で優越性が証明されれば、この第 III 相試験に <b>難治性の癌</b> 《治療抵抗性の癌》の患者を対象とした第 II 相試験のデータを組み合わせることで申請可能となり、通常承認の基準を満たすと考えられる。
The EMEA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has recently issued a positive opinion recommending a conditional marketing authorization for the EGFR inhibitor panitumumab for patients with refractory metastatic colorectal cancer with non-mutated (wild-type) KRAS only.	EMA の医薬品委員会 (CHMP) は、 <b>難治性の転移性結腸直腸癌</b> で、KRAS 変異のない (野生型) の患者に限定して EGFR 阻害薬であるパニツムマブの条件付き販売承認を推奨する肯定的な意見を発表したところである。
The regulatory authority reviewed the trial in support of a supplemental NDA for Drug A for refractory ovarian carcinoma.	規制当局は、薬剤 A の <b>難治性卵巣癌</b> に対する医薬品承認事項変更申請《一変申請》の裏付けとなる治験を審査した。

臨床試験 (STARTRK-NG 試験) が米国で開始された → **臨床試験 開始**

A new Phase III clinical study of Drug A has been initiated in the U.S. for individuals with preclinical Alzheimer's disease.	無症状アルツハイマー病の人々を対象に米国で薬剤 A の第 III 相 <b>臨床試験</b> が <b>開始</b> された。
A phase I clinical study to investigate Drug A in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer was initiated in January 2017.	転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌の患者を対象とした薬剤 A の第 I 相 <b>臨床試験</b> が 2017 年 1 月に <b>開始</b> された。
In 2017, Company A began a U.S. phase I clinical study of Drug A, a liposome-based agent that encapsulates the approved anti-cancer agent Compound A.	2017 年、会社 A は既承認の抗癌薬である化合物 A を封入したリポソーム製剤である薬剤 A の第 I 相 <b>臨床試験</b> を米国で <b>開始</b> した。