

※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 3)

## 2. 製品の治療学的特性

(1)ロズリートレク(一般名: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ロ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 に対し、選択的なチロシンキナーゼ阻害活性を有する分子標的薬である。

(「VI-2(2)薬効を裏付ける試験成績」参照)

(2)小児から成人までの NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者及び成人の 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患者に適応を有する、1 日 1 回経口投与の硬カプセル剤である。

(「V-3. 用法及び用量」参照)

(3)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(207 例)を対象とした多施設共同非盲検国際共同第 II 相バスケット試験(STARTRK-2 試験 \* 1)の中間解析において、NTRK 有効性評価可能集団 51 例に対し、主要評価項目である奏効率(BICR 評価)は 56.9%(95%CI:42.3-70.7)であった。

(「V-5(3)用量反応探索試験」参照)

(4)22 歳未満の再発又は難治性固形癌患者(26 例)を対象とした多施設共同非盲検海外第 I/Ib 相臨床試験(STARTRK-NG 試験 \* 1,2)の中間解析において、NTRK 融合遺伝子陽性の小児患者 5 例(0-4 歳)の最良総合効果は、CR1 例、PR3 例、SD1 例であった(データカットオフ日:2018 年 10 月 31 日)。

(「V-5(2)臨床薬理試験」参照)

(5)STARTRK-2 試験 \* 1 の中間解析において、ROS1 非小細胞肺癌(NSCLC)有効性評価可能集団 33 例に対し、主要評価項目である奏効率(BICR 評価)は 75.8%(95%CI:57.7-88.9)であった。

(「V-5(3)用量反応探索試験」参照)

(6)成人を対象とした STARTRK-2 試験 \* 1 の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者 63 例及び ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 105 例において、重大な副作用として、心臓障害、QT 間隔延長、認知障害・運動失調、間質性肺疾患が報告されている。

また、主な副作用は、味覚異常 42.3%、便秘 33.3%、めまい 32.1%、下痢、疲労各 27.4%、浮腫 26.2%、体重増加 25.0%であった。(2020 年 2 月時点)

STARTRK-NG 試験も含めて、副作用の詳細は添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(「V-5(3)用量反応探索試験」参照)

## 2. 製品の治療学的特性

(1)ロズリートレク(一般名: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[トロ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 に対し、選択的な[チロシンキナーゼ阻害](#)

活性を有する分子標的薬である。

(「VI-2(2)薬効を裏付ける試験成績」参照)

(2)小児から成人までの NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者及び成人の 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患者に適応を有する、1日1回経口投与の硬カプセル剤である。

(「V-3.用法及び用量」参照)

(3)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(207例)を対象とした多施設共同非盲検国際共同第II相バスケット試験(STARTRK-2試験\*1)の中間解析において、NTRK 有効性評価可能集団 51例に対し、主要評価項目である奏効率(BICR評価)は56.9%(95%CI:42.3-70.7)であった。

(「V-5(3)用量反応探索試験」参照)

(4)22歳未満の再発又は難治性固形癌患者(26例)を対象とした多施設共同非盲検海外第I/Ib相臨床試験(STARTRK-NG試験\*1,2)の中間解析において、NTRK 融合遺伝子陽性の小児患者5例(0-4歳)の最良総合効果は、CR1例、PR3例、SD1例であった(データカットオフ日:2018年10月31日)。

(「V-5(2)臨床薬理試験」参照)

(5)STARTRK-2試験\*1の中間解析において、ROS1非小細胞肺癌(NSCLC)有効性評価可能集団33例に対し、主要評価項目である奏効率(BICR評価)は75.8%(95%CI:57.7-88.9)であった。

(「V-5(3)用量反応探索試験」参照)

(6)成人を対象とした STARTRK-2 試験 \* 1 の NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌患者 63 例及び ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 105 例において、重大な副作用として、心臓障害、QT 間隔延長、認知障害・運動失調、間質性肺疾患が報告されている。

また、主な副作用は、味覚異常 42.3%、便秘 33.3%、めまい 32.1%、下痢、疲労各 27.4%、浮腫 26.2%、体重増加 25.0%であった。(2020年2月時点)

STARTRK-NG 試験も含めて、副作用の詳細は添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(「V-5(3)用量反応探索試験」参照)

### トロポミオシン受容体キナーゼ

Fusions involving one of three tropomyosin receptor kinase (TRK) occur in diverse cancers in children and adults.

小児及び成人の様々な癌では、3種類のトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)のいずれか1つの遺伝子融合が起こっている。

Irrespective of the identity of the partner gene that fuses with the neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene, Drug A was bound to tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion proteins and inhibited the kinase activities of these fusion proteins.

神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体(NTRK)遺伝子と融合するパートナー遺伝子の種類に関係なく、薬剤Aはトロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)融合タンパク質に結合し、これらの融合タンパク質のキナーゼ活性を阻害した。

Larotrectinib had marked and durable antitumor activity in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive cancer, regardless of the age of the patient or of the tumor type.	トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) 融合遺伝子陽性癌の患者において、ラロトレクチニブは、患者の年齢又は腫瘍の種類に関係なく、著明かつ持続的な抗腫瘍効果を示した。
---	---

<b>チロシンキナーゼ阻害</b>	
Drug A is a novel, oral tyrosine kinase inhibitor with improved potency compared with Drug B.	薬剤 A は新規の経口チロシンキナーゼ阻害薬で、薬剤 B よりも効力が改善されている。
Drug A is a tyrosine kinase inhibitor that inhibits the Bcr-Abl tyrosine kinase, the abnormal tyrosine kinase created by the Philadelphia chromosome abnormality in chronic myeloid leukemia.	薬剤 A はチロシンキナーゼ阻害薬で、慢性骨髄性白血病においてフィラデルフィア染色体異常によって作られる異常チロシンキナーゼである Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害する。

<b>分子標的薬</b>	
Molecular target drugs act on specific molecular targets that are associated with cancer, whereas most standard chemotherapeutics act on all rapidly dividing normal and cancerous cells.	分子標的薬は癌と関連する特異的な分子標的に作用するが、一方、ほとんどの標準的な化学療法薬は急速に分裂する正常細胞及び癌細胞のすべてに作用する。
Since the approval and introduction of imatinib as the first molecular-targeted drug for the treatment of chronic myelogenous leukemia in 2001, more than 50 cancer targeted drugs have been approved in Japan.	2001 年に慢性骨髄性白血病の治療用の最初の分子標的薬としてイマチニブが承認・導入されて以来、日本では 50 種類を超える癌標的薬が承認されている。

<b>融合遺伝子陽性</b>	
Taking also into account that (1) the number of pediatric patients with NTRK fusion-positive, advanced/recurrent solid tumors is extremely limited, that (2) there were responders among 5 pediatric patients with NTRK fusion-positive, advanced/recurrent solid tumors, and that (3) there were no clear differences in the safety profile between adult and pediatric patients, and Drug A was tolerable also in pediatric patients, the above dosage and administration of Drug A for pediatric patients presented by the applicant is largely understandable.	(1) NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌の小児患者数は極めて限られていること、(2) NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌の小児患者 5 例に奏効例があったこと、(3) 成人患者と小児患者の安全性プロファイルに明確な差がなく、小児患者でも薬剤 A は忍容可能であったことも考慮すると、申請者から提示された薬剤 A の上記の用法・用量は概ね理解可能である。
The efficacy of Drug A in patients with NTRK fusion-positive, advanced/recurrent solid tumors is expected, regardless of the number of prior therapies.	前治療の回数に関係なく、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発性固形癌の患者における薬剤 A の有効性が期待できる。

<b>進行・再発の固形癌→進行 固形癌</b>	
The product is used to assist physicians in developing treatment plans based on gene profiling tests for patients with advanced or recurrent solid tumor.	本品は、 <b>進行・再発性固形癌</b> の患者における遺伝子プロファイリング検査に基づき、医師が治療計画を策定するのを補助するために用いられる。
A phase I dose escalation study is underway to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of Drug A in patients with advanced solid cancers.	第 I 相用量漸増試験が、 <b>進行固形癌</b> の患者を対象に、薬剤 A の安全性、忍容性、薬物動態を評価するために進行中である。

<b>に適応を有する→を効能・効果とする</b>	
Does the FDA agree that the registrational package is sufficient to support filing an accelerated approval of Drug A for the treatment of adult patients with Ph+ CML in chronic phase?	この承認申請パッケージは慢性期の Ph+ CML 成人患者の治療を <b>効能・効果とする</b> 薬剤 A の迅速承認の申請を支持するのに十分であることに FDA は賛成ですか？
Drug A is a liposome formulation with the purpose of delivering anti-cancer agent to cancerous cells, with the aim of reducing bone marrow suppression and other adverse reactions of Compound A indicated for the treatment of ovarian cancer, etc.	薬剤 A は抗癌薬を癌細胞に送達させることを目的としたリポソーム製剤で、卵巣癌などの治療を <b>効能・効果とする</b> 化合物 A の骨髄抑制やその他の副作用を減らすことを目指したものである。
Drug A is a potent antiemetic drug indicated for the treatment and/or prophylaxis of postoperative or chemotherapy-induced emesis and also used in the early onset of alcoholism.	薬剤 A は、術後の嘔吐又は化学療法誘発の嘔吐の治療や予防を <b>効能・効果とする</b> 強力な制吐薬で、アルコール中毒の初期にも用いられる。

<b>硬カプセル剤</b>	
As noted below, Drug A is available as a 10-mg or 20-mg hard capsule.	後述するように、薬剤 A には 10mg 又は 20mg の <b>硬カプセル剤</b> がある。
Drug A capsules are hard capsules with white opaque body and ivory cap.	薬剤 A カプセル剤は、白色不透明のボディとアイボリー色のキャップの <b>硬カプセル剤</b> である。
Drug A hard non-gelatin capsules were first developed as an immediate release dosage form.	薬剤 A の非ゼラチン <b>硬カプセル剤</b> は最初に即放性製剤として開発された。

<b>中間解析</b>	
An interim analysis for overall survival in Study A showed a 30% reduction in risk of death for the combination therapy compared with Drug A monotherapy.	試験 A における全生存期間の <b>中間解析</b> により、死亡リスクは薬剤 A 単独療法と比較して併用療法で 30%低いことが示された。

At the regulatory authority's request, Company A committed to establishing a Data and Safety Monitoring Board with the primary goal to perform a review of safety data at the time of interim analysis on Study A.	規制当局の要求により、会社 A は試験 A の中間解析時に安全性データの審査を主な目標とするデータ安全性モニタリング委員会を設置することを約束した。
At the time of the interim analysis, the median time on treatment was 8.0 months in the Drug A group and 3.0 months in the placebo group.	中間解析の時点で、投与期間中央値は、薬剤 A 群において 8.0 カ月間、プラセボ群において 3.0 カ月間であった。

<b>評価可能集団</b>	
For the efficacy evaluable population, the subjects with clinical benefit (24 subjects per treatment group) had a median duration of response of 96.6 weeks in the combination group and 49.1 weeks in the exemestane group.	有効性評価可能集団において、臨床効果を示した被験者(各投与群 24 例)の奏効期間中央値は併用群で 96.6 週間、エキセメスタン群で 49.1 週間であった。
Secondary efficacy endpoints (duration of clinical benefit, duration of objective response, duration of long-term stable disease, time to tumor progression [TTP], time to treatment failure [TTF], and survival) were estimated by Kaplan and Meier methods and graphically presented both in the evaluable and the ITT populations.	有効性の副次評価項目(臨床効果の持続時間、客観的奏効期間、長期的安定の期間、無増悪期間 [TTP]、治療成功期間 [TTF]、生存期間)は Kaplan-Meier 法によって推定し、評価可能集団及び ITT 集団の両方についてグラフに表した。
The efficacy evaluable population was to be comprised of patients who received the study drug for the entire 4-week treatment period, were at least 90% adherent with the study drug, and had no major protocol violations.	有効性評価可能集団は、4 週間の投与期間全体を通じて治験薬の投与を受け、治験薬についてのアドヒアランス率が 90% 以上で、重大な治験実施計画書違反がない患者で構成することとした。

<b>歳未満</b>	
Drug A capsules have not been investigated in pediatric patients below 18 years of age.	薬剤 A カプセルは 18 歳未満の小児患者を対象に検討されていない。
Drug A has not been administered to patients under 18 years of age.	薬剤 A は 18 歳未満の患者に投与されていない。
Drug A has not been studied in controlled clinical studies involving prepubertal patients or patients younger than 10 years of age with heterozygous familial hypercholesterolemia.	薬剤 A は、思春期前の患者又はヘテロ接合体型家族性高コレステロール血症の 10 歳未満の患者を対象とした対照臨床試験で検討されていない。

難治性固形癌→難治性 癌



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 の難治性卵巣癌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。
---	--

<b>最良総合効果</b>	
A patient is considered to be a responder if the best overall response is either complete response (CR) or partial response (PR).	<b>最良総合効果</b> が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) のどちらかであるならば、当患者はレスポナーとみなされる。
Disease control rate (DCR): Percentage of patients with a best overall response of CR, PR or SD.	病勢コントロール率 (DCR) : <b>最良総合効果</b> が CR、PR、SD のいずれかである患者の割合。
Duration of disease control is computed for patients with a best overall response of CR, PR, or SD.	<b>最良総合効果</b> が CR、PR、SD のいずれかである患者について病勢コントロール期間が算出されている。

<b>重大な副作用</b>	
Clinically Significant Adverse Reactions	<b>重大な副作用</b>
In addition to the inadequate efficacy in genotype-1 infection, the combination therapy requires 48 weeks of treatment for genotype-1 infection, has significant side effects, and is poorly tolerated in some subjects.	ジェノタイプ 1 感染に対する効果が不十分であることに加えて、この併用療法はジェノタイプ 1 感染の治療に 48 週間を要し、 <b>重大な副作用</b> があり、一部の被験者では忍容性が不良である。
No significant side effects or abnormalities in laboratory results were noted.	<b>重大な副作用</b> 又は臨床検査結果の異常は認められなかった。

<b>主な副作用</b>	
Meanwhile, Guidance for Proper Use of Medical Narcotics (published by the Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW) and Guideline on Drug Therapy for Cancer Pain 2014 mention constipation as a major adverse reaction to opioid analgesics and describe how to manage it.	一方で、医療用麻薬適正使用ガイダンス(厚生労働省医薬食品局刊)及びがん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版はオピオイド鎮痛薬の <b>主な副作用</b> として便秘を取り上げ、その対処法を記述している。
The main adverse reaction to Drug A was dyskinesia, but most of the reported dyskinesias were mild or moderate in severity.	薬剤 A の <b>主な副作用</b> はジスキネジアであったが、報告されたジスキネジアのほとんどが軽度又は中等度であった。

<b>の項</b>	
A caution for strong to moderate CYP3A4 inhibitor and inducer co-administration should be added to the Concomitant Medication section of the protocol.	強力ないし中程度の CYP3A4 の阻害薬及び誘導薬の併用投与についての注意を治験実施計画書の「併用薬」の <b>項</b> に追記する。
A detailed list of changes made to the protocol is	治験実施計画書の変更事項の詳細なリストは治験

<p>located in the Investigator Agreement section of the protocol.</p>	<p>実施計画書の「治験責任医師との合意事項」の項に掲載されている。</p>
<p>As a result, the FDA is requiring the manufacturer to include information about serious liver injury to the Contraindications, Warnings and Precautions, Postmarketing Experience, and Hepatic Impairment sections of the Drug A package insert.</p>	<p>その結果、FDAは、製造業者に対して、薬剤A添付文書の「禁忌」、「警告・使用上の注意」、「市販後使用経験」、「肝機能障害」の項に重篤な肝損傷についての情報を記載するよう求めている。</p>