

「先駆け審査指定制度」の経験について 事例紹介2：エヌトレクチニブ

中外製薬株式会社

前：ロズリートレク ライフサイクルリーダー

現：デジタル戦略推進部長

中西 義人

 **ROZLYTREK**[®]
entrectinib

本日の内容

- エヌトレクチニブ/ロズリートレク®の紹介
- エヌトレクチニブ/ロズリートレク®の先駆け申請の特徴とチャレンジ

ロズリートレク®とは (製品名の由来 : ROSとTRK)

ROS1およびTRKファミリーを強力かつ選択的に阻害する
低分子チロシンキナーゼ阻害剤

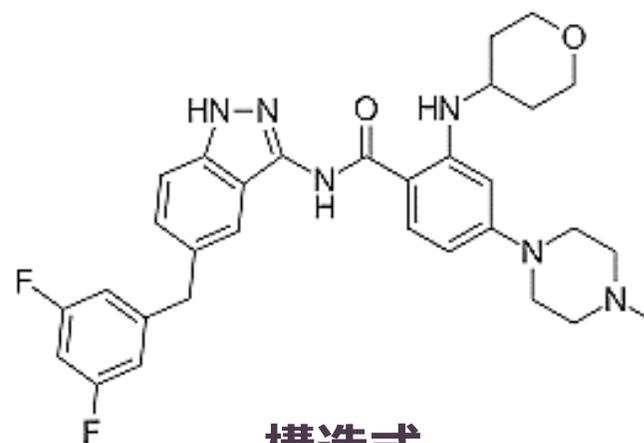
一般名 : エヌトレクチニブ (JAN) (entrectinib)

標的 : ROS1キナーゼ
TRKキナーゼファミリー
(TRKA, TRKB, TRKC)

対象の癌 :

TRK: *NTRK*融合遺伝子陽性固形癌

ROS1: *ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞性肺癌



構造式

遺伝子名	タンパク名
<i>NTRK1</i>	= TRKA
<i>NTRK2</i>	= TRKB
<i>NTRK3</i>	= TRKC

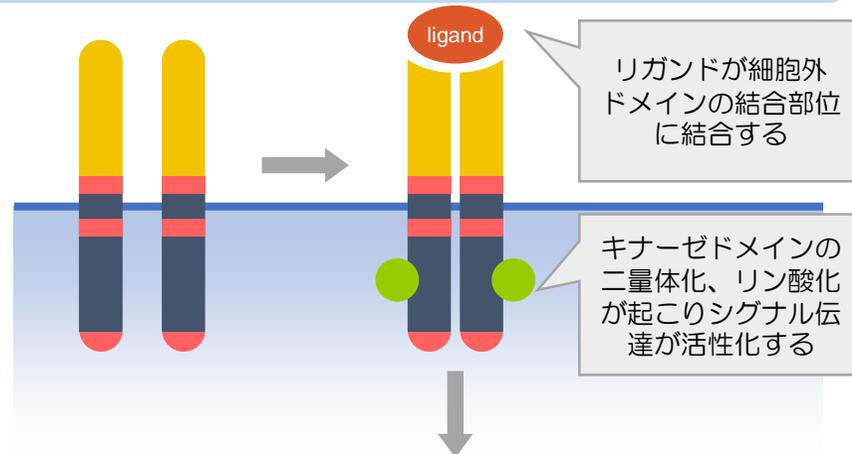
TRK (神経栄養因子受容体)
ROS1 (c-rosがん遺伝子1)

ROZLYTREK®
entrectinib

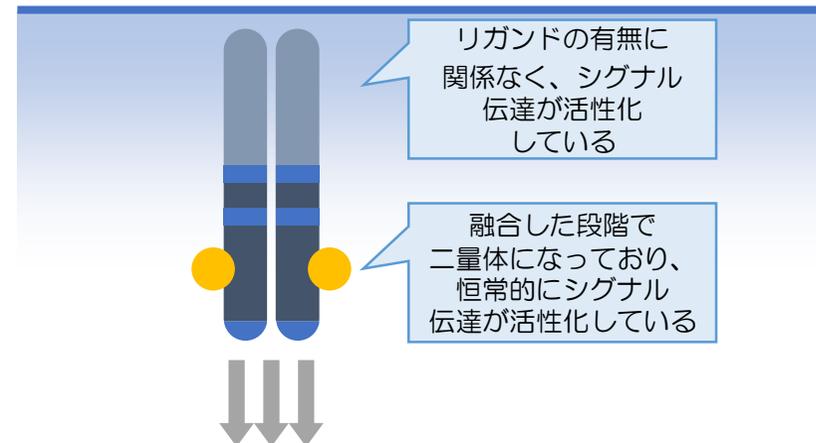
TRK受容体の機能とシグナル伝達

TRK受容体は正常組織とがん組織に発現する¹⁾

正常な*NTRK*遺伝子によってコードされた
TRK受容体



*NTRK*融合遺伝子によってコードされた
TRK受容体



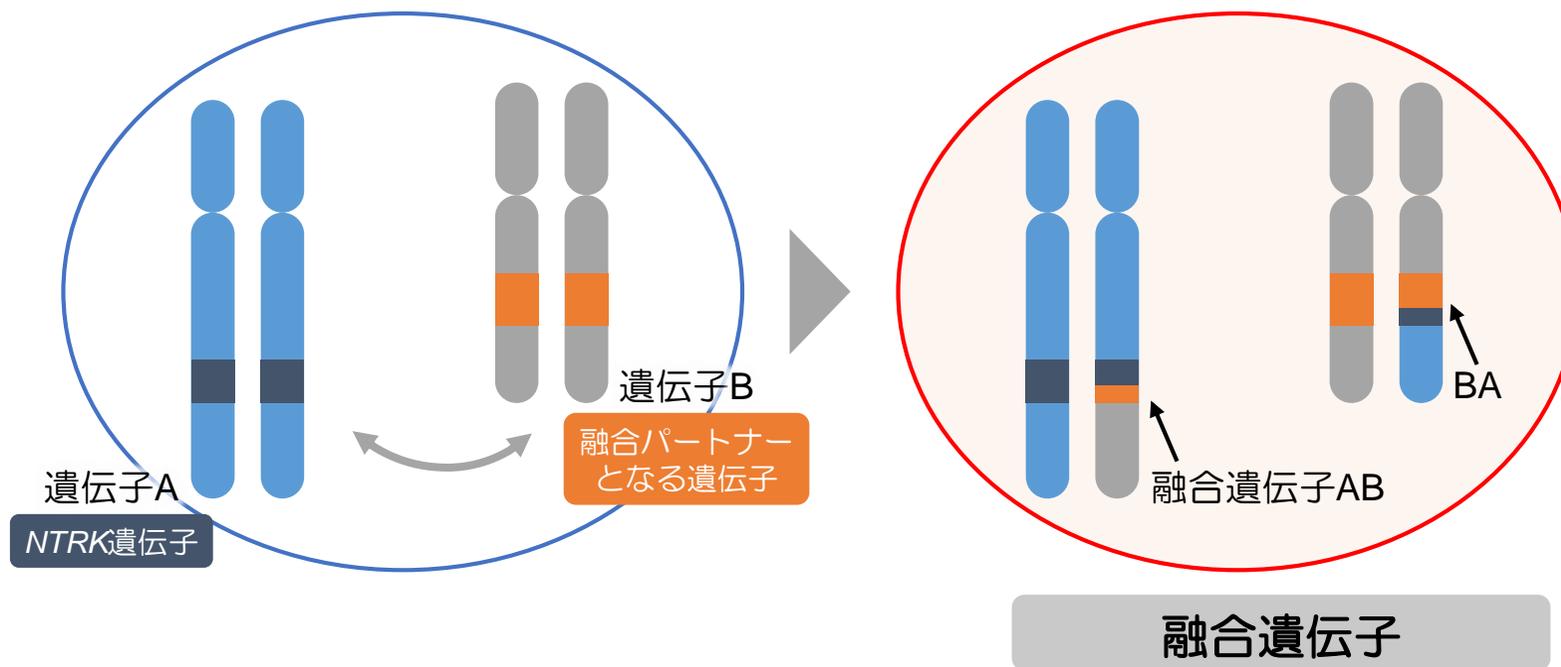
正常なTRK受容体の機能²⁾

<i>NTRK1</i> によってコードされるTRKA受容体	痛み、体温調整
<i>NTRK2</i> によってコードされるTRKB受容体	運動、記憶、気分、食欲、体重
<i>NTRK3</i> によってコードされるTRKC受容体	知覚神経系の感覚（筋・腱・迷路など）

1) 勝屋 友幾, 清水 俊雄: 腫瘍内科 2017; 19 (6) : 674-680 より改変、2) 古川 孝広, 内藤 陽一: 腫瘍内科 2018; 22 (3) : 348-354 より改変

NTRK融合遺伝子とは

遺伝子融合¹⁾



- *NTRK*遺伝子の転座により、他の遺伝子と融合して融合タンパクが産生される¹⁾
- *NTRK*融合遺伝子は、持続的なシグナル伝達を誘発するドライバー遺伝子である²⁾

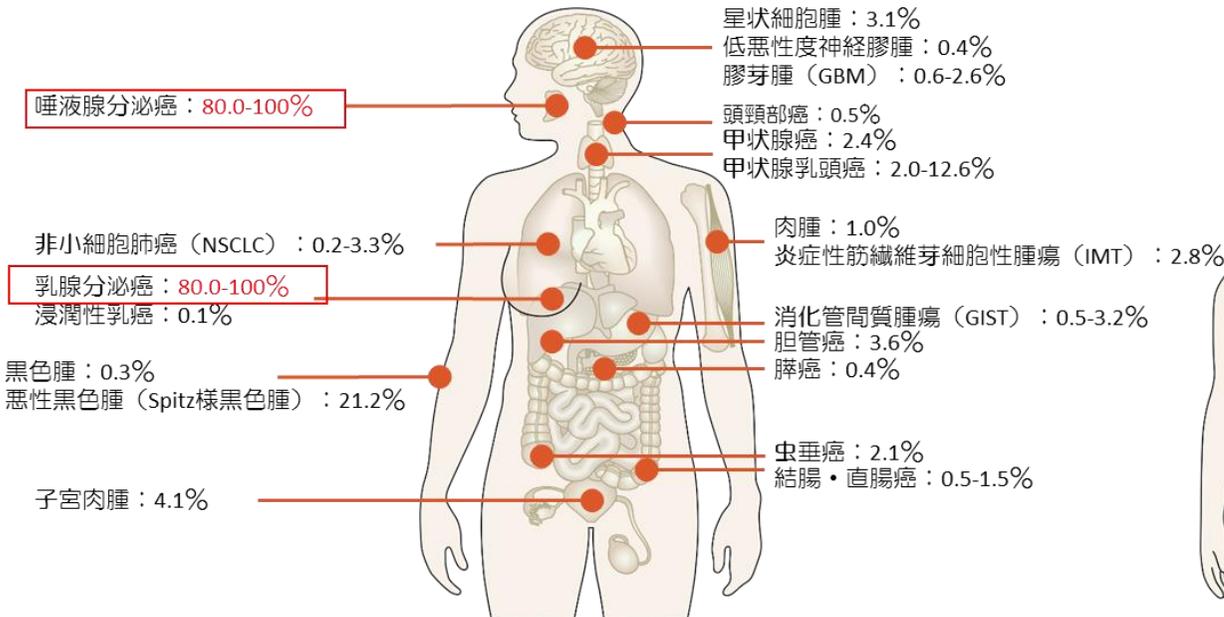
NTRK : Neurotrophic tyrosine receptor kinase (神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ)

1) 加藤 生真, 元井 亨 : 医学のあゆみ 2015; 254 (4) : 276-284, 2) 勝屋 友幾, 清水 俊雄 : 腫瘍内科 2017; 19 (6) : 674-680

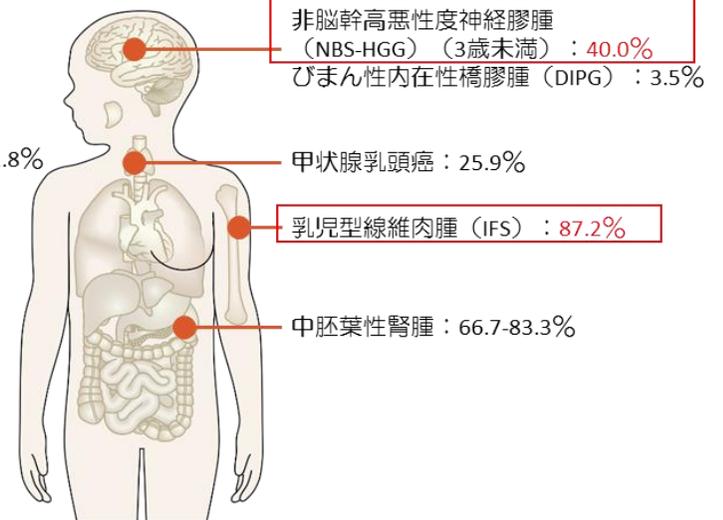
NTRK融合遺伝子陽性癌と発現頻度

- 一般に患者数の多い癌で陽性率は低く、患者数の少ない癌で陽性率は高い傾向にあるため、患者数は極めて少ないと推察されている

<成人>



<小児>



1) Knezevich SR, et al.: Nat Genet. 1998; 18(2): 184-187. 2) Rubin BP, et al.: Am J Pathol. 1998; 153(5): 1451-1458. 3) Bourgeois JM, et al.: Am J Surg Pathol. 2000; 24(7): 937-946. 4) Del Castillo M, et al.: Am J Surg Pathol. 2015; 39(11): 1458-1467. 5) Makretsov N, et al.: Genes Chromosomes Cancer. 2004; 40(2): 152-157. 6) Togno C, et al.: Cancer Cell. 2002; 2(5): 367-376. 7) Laé M, et al.: Mod Pathol. 2009; 22(2): 291-298. 8) Skálová A, et al.: Am J Surg Pathol. 2016; 40(1): 3-13. 9) Bishop JA, et al.: Hum Pathol. 2013; 44(10): 1982-1988. 10) Rubin BP, et al.: Am J Pathol. 1998; 153(5): 1451-1458. 11) Knezevich SR, et al.: Cancer Res. 1998; 58(22): 5046-5048. 12) Wiesner T, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 3116. 13) Ross JS, et al.: Oncologist. 2014; 19(3): 235-242. 14) Jones DT, et al.: Nat Genet. 2013; 45(8): 927-932. 15) Yamamoto H, et al.: Histopathology. 2016; 69(1): 72-83. 16) Musholt TJ, et al.: Surgery. 2000; 128(6): 984-993. 17) Leeman-Neill RJ, et al.: Cancer. 2014; 120(6): 799-807. 18) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 19) Ardini E, et al.: Mol Oncol. 2014; 8(8): 1495-1507. 20) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 21) Creancier L, et al.: Cancer Lett. 2015; 365(1): 107-111. 22) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 23) Kim J, et al.: PLoS One. 2014; 9(3): e91940. 24) Fratini V, et al.: Nat Genet. 2013; 45(10): 1141-1149. 25) Zheng Z, et al.: Nat Med. 2014; 20(12): 1479-1484. 26) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 27) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 28) Zehir A, et al.: Nat Med. 2017; 23(6): 703-713. 29) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 30) Vaishnavi A, et al.: Nat Med. 2013; 19(11): 1469-1472. 31) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 32) Chen Y, et al.: J Hematol Oncol. 2018; 11(1): 78. 33) Shi E, et al.: J Transl Med. 2016; 14(1): 339. 34) Brenca M, et al.: J Pathol. 2016; 238(4): 543-549. 35) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 36) Wu G, et al.: Nat Genet. 2014; 46(5): 444-450. 37) Wu G, et al.: Nat Genet. 2014; 46(5): 444-450. 38) Stransky N, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 4846. 39) Prasad ML, et al.: Cancer. 2016; 122(7): 1097-1107. 40) Chiang S, et al.: Am J Surg Pathol. 2018; 42(6): 791-798. 41) Orbach D, et al.: Eur J Cancer. 2016; 57: 1-9.

効能・効果

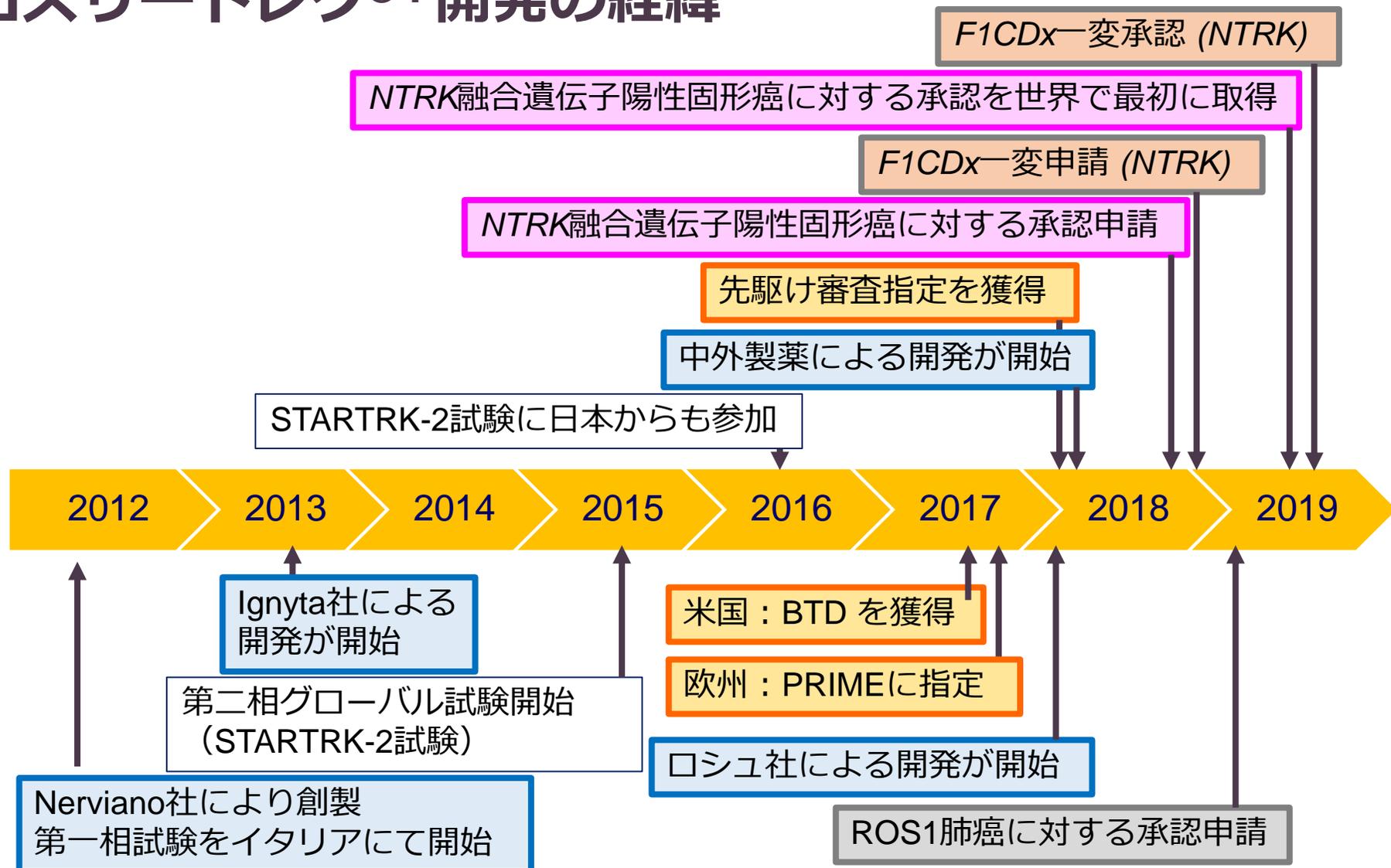
NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の**固形癌**

- 効能又は効果に関連する注意
- 1. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 2. 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、添付文書「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、**NTRK融合遺伝子陽性が確認**された患者に投与すること。検査にあたっては、**承認された体外診断薬等**を用いること。
- 4. 本剤を**小児患者**に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、添付文書「9.7 小児等」及び「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

承認された体外診断薬等： FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル

ROZLYTREK®
entrectinib

ロズリートレク®：開発の経緯



BTD: Breakthrough Therapy Designation

PRIME : PRiority Medicines

ROZLYTREK®
entrectinib

数字で見るロズリートレク®開発経緯



第一相試験
開始から承認まで

約**7**年

Pivotal試験
開始から承認まで

約**4**年

日本での治験
開始から承認まで

約**3**年

先駆け指定獲得
から申請まで

9か月

先駆け指定獲得
から承認まで

15か月

承認取得
全世界で

1番

申請データパッケージ（4試験）

Country	Phase	Protocol No.	Purpose of study	Target population	Study design	Dosing regimen	Number of efficacy evaluable in NTRK	Number of efficacy evaluable in ROS1	Number of safety evaluable
Italy	I	ALKA-372-001	To determine DLT and MTD	Adult pts with advanced/metastatic solid tumors with NTRK1/2/3, ROS1 and ALK	Open-label, dose escalation	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg/m²/day → 100% → 50% → 40% → 33% increase 	1	9	57
US and S.Korea	I/IIa	RXDX-101-01/STARTRK-1	P1, to determine DLT & MTD; P2a, to determine recommended dose & ORR	Adult pts with advanced/metastatic solid tumors with NTRK1/2/3, ROS1 and ALK	Open-label, dose escalation	<ul style="list-style-type: none"> P1 : 100 ~ 1600 mg/m² P2a : 600 mg QD 	2	7	76
Global	II	RXDX-101-02/STARTRK-2	To determine ORR	Adults pts with advanced/metastatic solid tumors	Open-label, basket study	600 mg QD	51	37	206
US	I/IIb	RXDX-101-03/STARTRK-NG	To determine DLT & MTD and recommended dose	Pediatric pts with recurrent or refractory solid tumors	Open-label, dose escalation	250 mg/m ² to 750 mg/m ² . QD	1	0	16

STARTRK-2試験 (多施設共同非盲検国際共同第Ⅱ相バスケット試験)

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としたエヌトレクチニブの非盲検多施設共同国際共同第Ⅱ相バスケット試験

■ 主要評価項目

- ・ 奏効率 (ORR、BICR評価)

■ 副次的評価項目

- ・ 臨床的有用率 (CBR)、奏効期間 (DOR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、頭蓋内奏効率 (IC-ORR)、頭蓋内無増悪期間 (IC-PFS) など

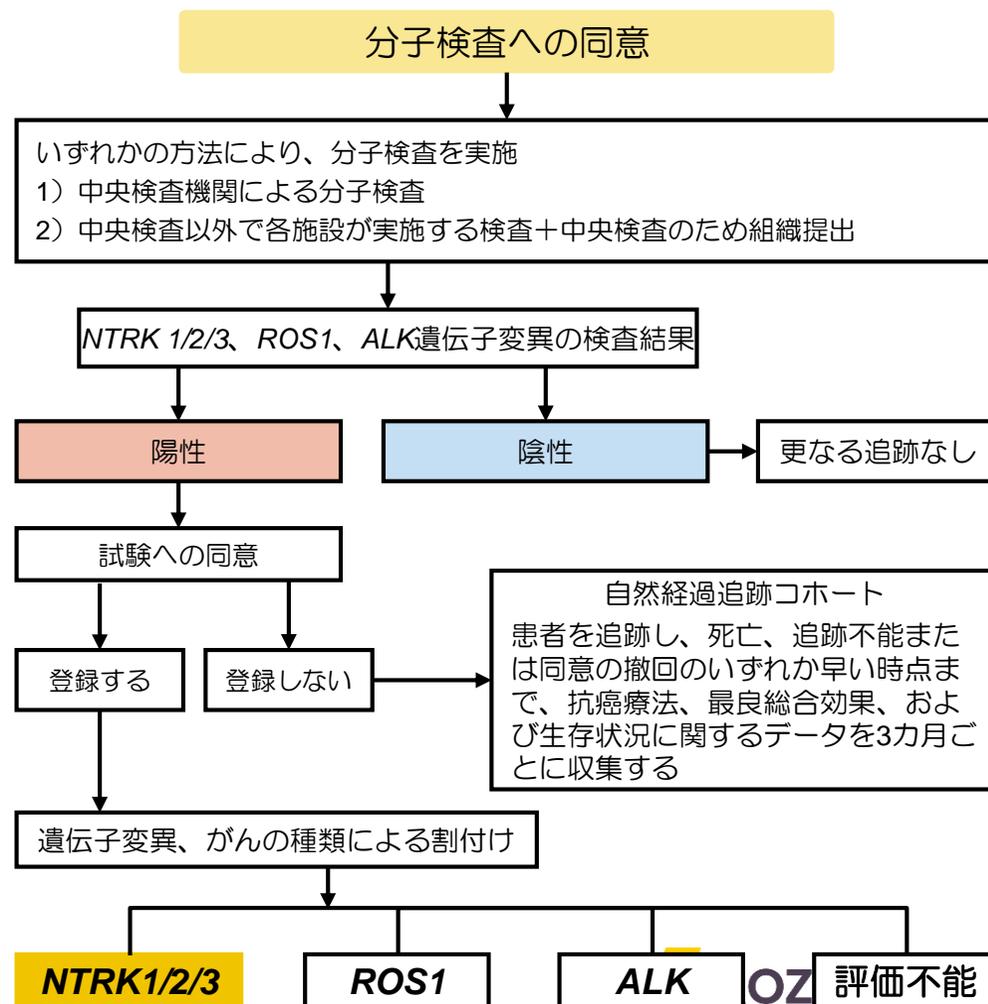
ベースライン時に脳転移病変を有する患者およびがん種別のサブグループ解析は事前に計画されていた

■ 対象集団

- ・ *NTRK*有効性解析対象集団：
コホートに登録された63例のうち、不適格例12例を除く 51例
- ・ 安全性解析対象集団：
登録された207例のうち、本剤が投与されなかった1例を除く 206例

■ 方法

- ・ 4週を1サイクルとして600 mgを1日1回連日経口投与
- ・ 毒性または独立中央判定委員会 (BICR) によるPDまで継続



患者背景（NTRK有効性評価可能集団）

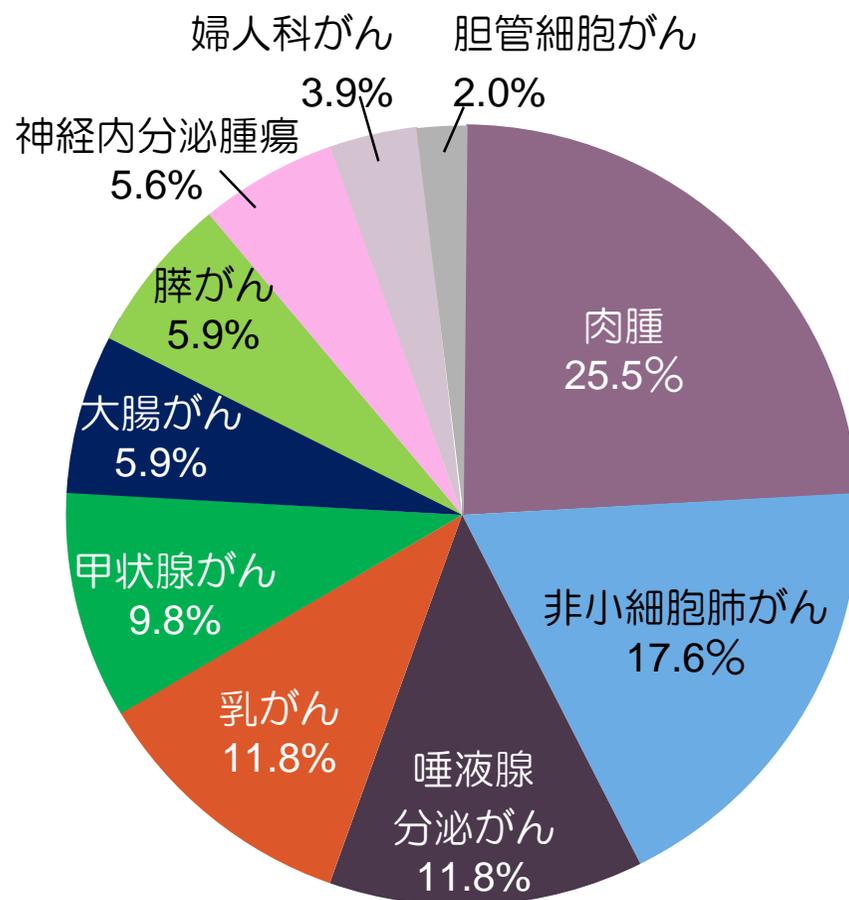
		例数（%）、n=51			例数（%）、n=51
性別	男性	21（41.2）	前治療歴	あり	45（88.2）
	女性	30（58.8）		化学療法	43（84.3）
年齢中央値、歳 [IQR：四分位範囲]		58.0 [48.0-67.0]		免疫療法	6（11.8）
ECOG PS	0	23（45.1）		分子標的薬治療	11（21.6）
	1	22（43.1）		内分泌療法	9（17.6）
	2	6（11.8）		進行・再発固形がんに対する前治療ライン数	0
疾患の広がり・程度	局所進行性	2（3.9）		1	11（21.6）
	転移性	49（96.1）		2	14（27.5）
転移部位	骨	16（31.4）		3	3（5.9）
	脳	11（21.6）		4	2（3.9）
	肝臓	20（39.2）	>4	1（2.0）	
	肺	31（60.8）	放射線治療歴あり	35（68.6）	
	リンパ節	29（56.9）	手術歴あり	41（80.4）	
	皮膚	3（5.9）	ベースライン時の脳転移病変	測定可能病変あり	1（2.0）
	その他	13（25.5）		あり	10（19.6）
		なし		40（78.4）	

患者背景 (NTRK有効性評価可能集団)

がん種の内訳

n (%)	NTRK有効性評価可能集団 (n=51)
肉腫	13 (25.5%)
非小細胞肺がん	9 (17.6%)
唾液腺分泌がん	6 (11.8%)
乳がん	6 (11.8%)
甲状腺がん	5 (9.8%)
大腸がん	3 (5.9%)
膵がん	3 (5.9%)
神経内分泌腫瘍	3 (5.9%)
婦人科がん*	2 (3.9%)
胆管細胞がん	1 (2.0%)

*卵巣がんおよび子宮内膜がん各1例



承認時評価資料

有害事象（安全性解析対象集団：n=206）

	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	205 (99.5%)	131 (63.6%)
便秘	110 (53.4%)	1 (0.5%)
味覚異常	95 (46.1%)	1 (0.5%)
下痢	80 (38.8%)	5 (2.4%)
浮動性めまい	78 (37.9%)	3 (1.5%)
疲労	76 (36.9%)	10 (4.9%)
末梢性浮腫	67 (32.5%)	2 (1.0%)
体重増加	63 (30.6%)	20 (9.7%)
貧血	61 (29.6%)	22 (10.7%)
血中クレアチニン増加	59 (28.6%)	3 (1.5%)
呼吸困難	59 (28.6%)	12 (5.8%)
悪心	55 (26.7%)	0
関節痛	46 (22.3%)	1 (0.5%)
咳嗽	44 (21.4%)	0
発熱	42 (20.4%)	1 (0.5%)
肺炎	15 (7.3%)	11 (5.3%)

休薬に至った有害事象
45.1%

減量に至った有害事象
35.0%

投与中止に至った有害事象
10.2%

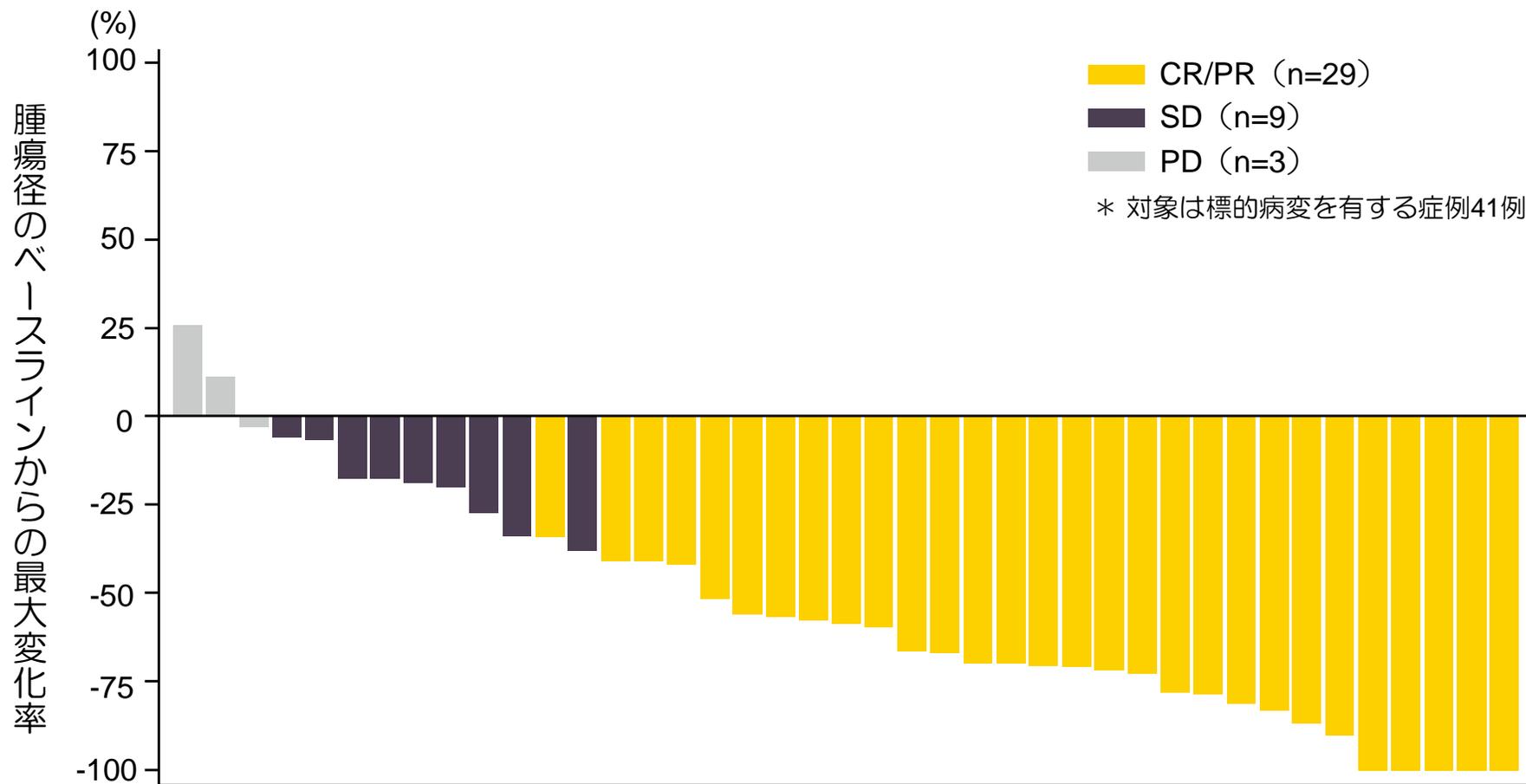
データカットオフ日：2018年5月31日

MedDRA ver. 18.0、CTCAE ver. 4.0

重篤な有害事象は81例（39.3%）に認められ、3%以上に認められた事象は、肺炎10例（4.9%）、胸水9例（4.4%）であった。

有害事象による死亡例は13例（6.3%）であり、急性呼吸不全、心肺停止、敗血症および肺炎が各2例、呼吸困難、自殺既遂、心原性ショック、脳梗塞および敗血症性ショックが各1例であった。

腫瘍径のベースラインからの最大変化率 (waterfall plot)



個々の症例

奏効率（ORR）〔主要評価項目、BICR評価〕、 臨床的有用率（CBR）＊〔副次的評価項目、BICR評価〕

ORR、CBR＊（n=51）

	奏効例	奏効率
ORR	29	56.9%
CBR＊	33	64.7%
CR	4	7.8%
PR	25	49.0%
SD	9	17.6%
PD	3	5.9%
Non CR/PD	3	5.9%
不明もしくは評価不能	7	13.7%

がん種別のORR〔サブグループ解析〕（n=51）

がん種	奏効例/例数	奏効率
肉腫	6/13	46.2%
非小細胞肺癌	6/9	66.7%
乳がん	5/6	83.3%
唾液腺分泌がん	5/6	83.3%
甲状腺がん	1/5	20.0%
結腸・直腸がん	1/3	33.3%
神経内分泌腫瘍	1/3	33.3%
膵がん	2/3	66.7%
婦人科がん	1/2	50.0%
胆管細胞がん	1/1	100.0%

＊臨床的有用率（CBR）：エヌトレクチニブの初回投与から6カ月目の時点でCR、PRまたはSDが確認された患者の割合

ベースライン時に脳転移病変を有する患者の脳病変に対する有効性、頭蓋内腫瘍奏効率(IC-ORR), 頭蓋内無増悪生存期間(IC-PFS)

[副次的評価項目、BICR評価、サブグループ解析]

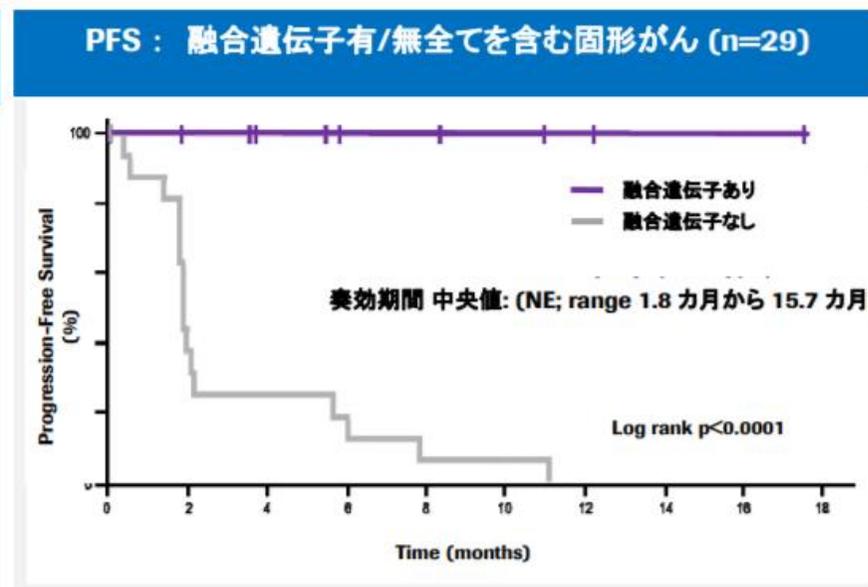
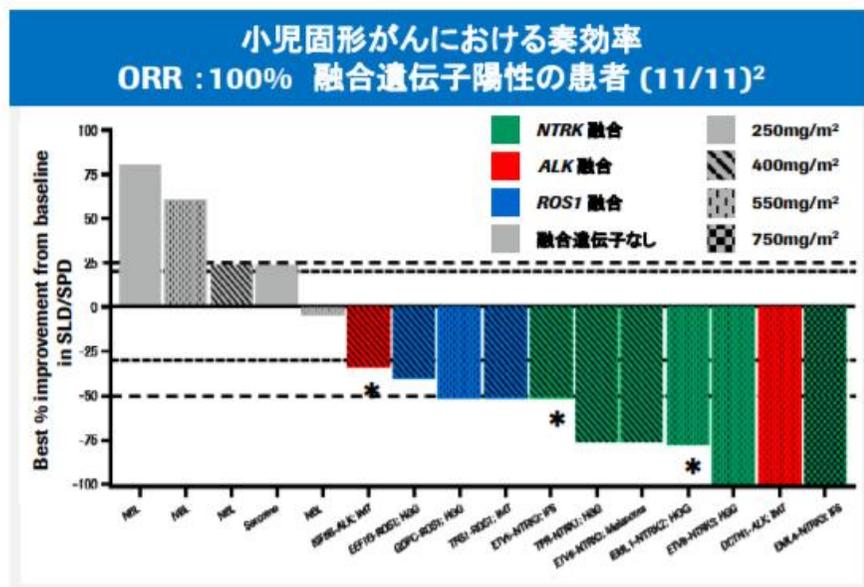
	n=10
脳内病変の奏効例	5
IC-ORR (95%CI)	50.0% (18.7-81.3)
CR	2 (20.0%)
PR	3 (30.0%)
SD	1 (10.0%)
PD	1 (10.0%)
Non CR/PD	2 (20.0%)
不明もしくは評価不能	1 (10.0%)
IC-PFS中央値 (95%CI)	14.3カ月 (5.1-14.3)

STARTRK-NG試験 (P1/P1b):

NTRK、*ROS1* あるいは*ALK* 融合遺伝子陽性の 小児・青年期の固形がんに対するロズリートレクの有効性を評価

- *NTRK*、*ROS1*、*ALK* 融合遺伝子陽性固形がん全てで再発せず持続的な効果を示す (ORR 100%)
- うち、5名はCNSを原発とする高悪性度の腫瘍を有し、2名¹は完全奏効を示す
- 主な有害事象: クレアチニンの上昇(41%)、体重増加(28%)、味覚障害(21%)、運動失調/転倒(<10%)など

¹ 高悪性度の神経膠腫および肉腫



データカットオフ 2018年10月31日、²治験医師による解析: ベースライン時で疾患および腫瘍が測定可能な患者のみ対象、*データカットオフ時点では奏効が未確認
治療期間中央値: 全患者85日間(6-592日間)、不応例56日間(6-338日間)、奏効例281日間(56-592日間)

CNS: Central nervous system, SLD: sum of the longest diameters, SPD: sum of the products of diameters, NE: not estimable, ORR: overall response rate, PFS: progression-free survival

ロズリートレク® : 申請前後

2018年3月27日	先駆け審査指定
2018年3Q/4Q	先駆け総合相談実施
2018年12月19日	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性固形癌に対する承認申請
2019年1月18日	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルー変申請
2019年6月18日	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性固形癌に対する承認取得
2019年6月27日	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、ロズリートレク®のコンパニオン診断としての承認
2019年8月16日	USで承認獲得
2019年9月4日	ロズリートレク®薬価収載

ロズリートレク®の申請の特徴

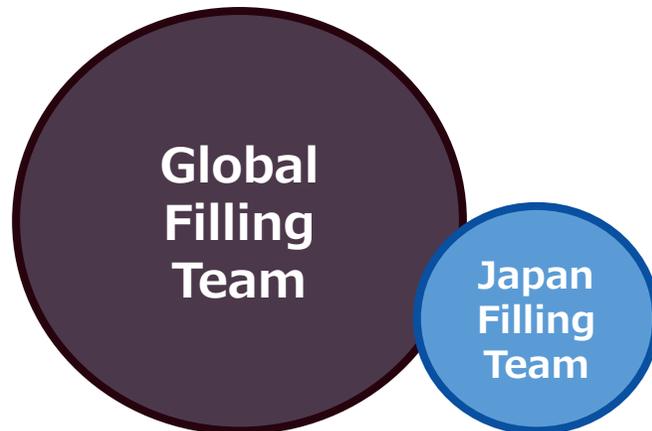
- 申請準備
 - 世界同時申請
 - ROS1肺癌の申請も同時に準備
 - F1CDxの申請も同時に準備
 - 先駆け指定を受けて間もない申請

- 申請パッケージの特徴
 - 有効性解析集団と安全性解析集団
 - 癌種横断的な適応
 - 小児症例数
 - 日本人症例数

申請チームの工夫

- 目的：先駆け申請 + 世界同時申請を目指していたため、連携を強める
- 工夫：通常の申請時とは異なる合同の申請チームを結成
- 効果：申請資料の同時作成や照会事項の短い期間での対応が可能に

通常

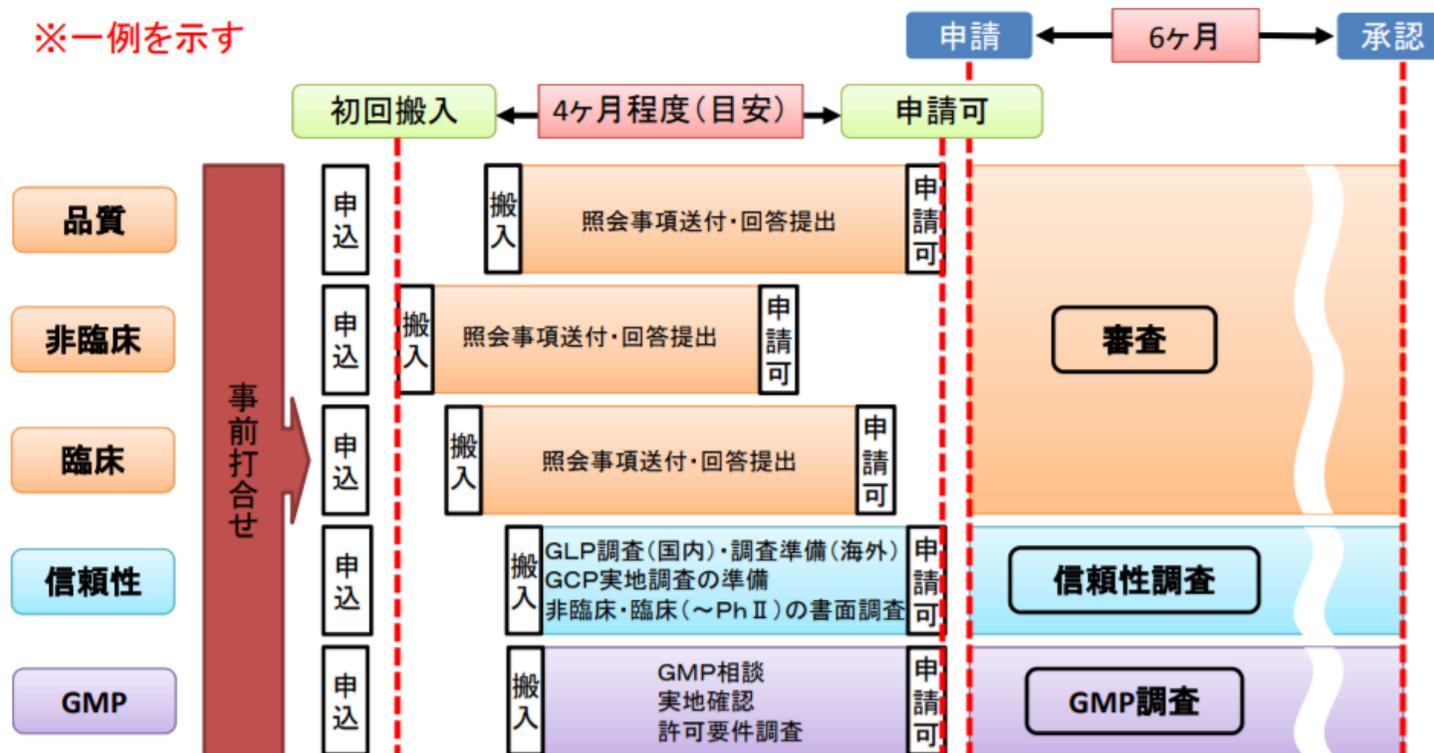


今回



先駆け総合評価相談の流れ(医薬品の場合)

※一例を示す



- ・ 相談に先立ち、PMDAの審査パートナーと事前打合せを行い、相談の進め方(提出資料、相談スケジュール等)を調整
- ・ それぞれの相談を円滑に進めるため、審査パートナーとの連携を綿密に行うことが重要

第6回 医薬品・医療機器薬事戦略懇談会 資料より

先駆け総合相談：ロズリートレク®の場合

- ほぼ4か月で完遂。約半数の照会事項を総合相談中に対応。途中、並行して申請前相談も実施



販売名が間に合わない事態が発生

- 先駆け指定から申請までがあまりに早すぎる弊害が・・・。

申請品目

[販売名]	<u>RO7102122 カプセル</u> 100 mg、同カプセル 200 mg
[一般名]	エヌトレクチニブ
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成30年12月19日

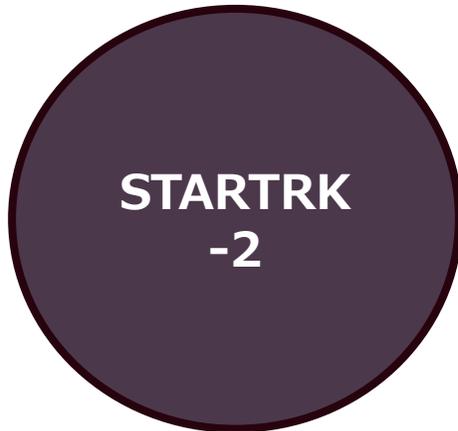
申請データパッケージ（4試験）

Country	Phase	Protocol No.	Purpose of study	Target population	Study design	Dosing regimen	Number of efficacy evaluable in NTRK	Number of efficacy evaluable in ROS1	Number of safety evaluable
Italy	I	ALKA-372-001	To determine DLT and MTD	Adult pts with advanced/metastatic solid tumors with NTRK1/2/3, ROS1 and ALK	Open-label, dose escalation	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg/m²/day → 100% → 50% → 40% → 33% increase 	1	9	57
US and S.Korea	I/IIa	RXDX-101-01/STARTRK-1	P1, to determine DLT & MTD; P2a, to determine recommended dose & ORR	Adult pts with advanced/metastatic solid tumors with NTRK1/2/3, ROS1 and ALK	Open-label, dose escalation	<ul style="list-style-type: none"> P1 : 100 ~ 1600 mg/m² P2a : 600 mg QD 	2	7	76
Global	II	RXDX-101-02/STARTRK-2	To determine ORR	Adults pts with advanced/metastatic solid tumors	Open-label, basket study	600 mg QD	51	37	206
US	I/IIb	RXDX-101-03/STARTRK-NG	To determine DLT & MTD and recommended dose	Pediatric pts with recurrent or refractory solid tumors	Open-label, dose escalation	250 mg/m ² to 750 mg/m ² . QD	5	0	16

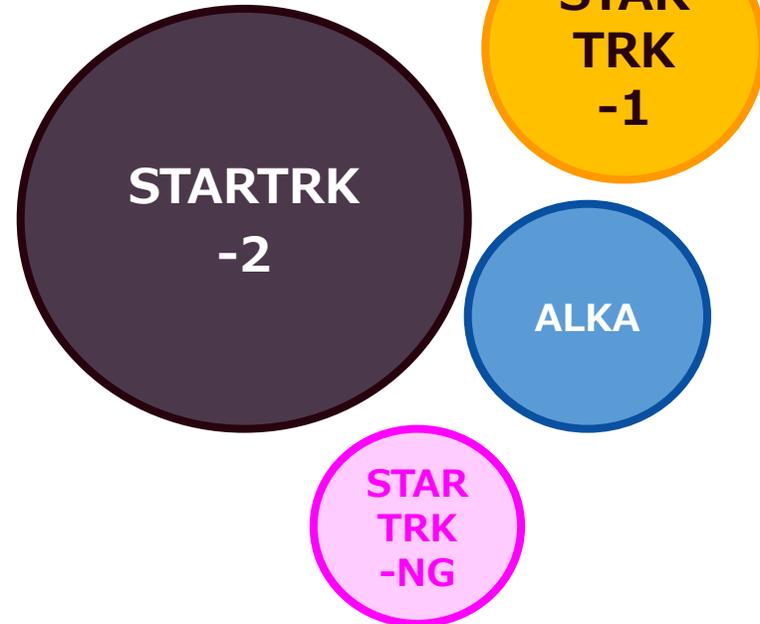
評価されたデータ

- 有効性：STARTRK-2のみ（US/EUは統合解析）
- 安全性：STARTRK-1, 2, NG, ALKA

有効性 (N=51)



安全性(N=355)



申請後の対応：Rozlytrekの場合

- 専門協議まで4か月。超短期間での照会事項対応を。承認内容に関する具体的な照会事項に焦点が当たっていた



日本人症例数

■ 有効性

- 有効性解析集団 (STARTRK-2)
 - ✓ 1例 NSCLC
- 参考データとして
 - ✓ 観察期間が6 カ月未満であったために有効性の評価対象には含まれなかった日本人3 例 (いずれも乳腺相似分泌癌、PR) を追加。

■ 安全性

- STARTRK-2試験のNTRKコホートとそれ以外のコホートの患者さんのデータを含む16例

小児症例数

■ STARTRK-NG試験

- 有効性：5例中4例で奏功
- 安全性：16例

■ 機構見解

- ① *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌の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・再発の小児固形癌患者5例において奏効例が認められたこと、③ 成人患者と小児患者との間の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず、小児患者においても本薬は忍容可能であった

■ 添付文書

- 9.7 小児等 〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉 小児等に製造販売用製剤である本剤を投与した臨床試験は実施していない。また、4歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。

Lessons & Learns

- チームワークが非常に大事
 - 当局、グローバル、社内ステークホルダー、申請チーム
- 情報の透明性が大事
 - 困ったら相談。一緒に何とかしようという空気
- Un-met medical needsに勝るものはない
 - 困っている患者さんがいるからこそ何とかしたくなる
- 先駆け指定を受けてすぐ新規品目を申請するのは大変すぎる