



2016年5月19日

各位

アレセンサ®の国内第 III 相臨床試験結果を米国臨床腫瘍学会で発表 ークリゾチニブとの初の比較試験で無増悪生存期間を延長ー

中外製薬株式会社 [本社：東京都中央区／代表取締役会長 最高経営責任者：永山 治]（以下、中外製薬）は、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者さんを対象としたアレセンサ®の国内第 III 相臨床試験である J-ALEX 試験の成績が、米国シカゴにて 6 月 3 日から 7 日に開催される米国臨床腫瘍学会年次総会（The American Society of Clinical Oncology : ASCO）にて発表されることをお知らせいたします。なお、発表は 6 月 6 日（月）（現地時間）の oral abstract sessions で行われる予定です。

演題番号 9008

Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+NSCLC): primary results from the J-ALEX study

J-ALEX 試験は、中外製薬が実施したアレセンサとクリゾチニブの有効性および安全性を比較した第 III 相非盲検ランダム化比較試験です。J-ALEX 試験には 207 名の *ALK* 阻害剤未投与で化学療法未施行もしくは化学療法が 1 レジメン施行された *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者さんが登録され、アレセンサ単独投与群とクリゾチニブ単独投与群の 2 群に 1:1 で割り付けられました。J-ALEX 試験の主要評価項目は、独立効果判定委員会の判定による無増悪生存期間であり、副次的評価項目は全生存期間、奏効率および安全性等でした。

クリゾチニブ単独投与群に対するアレセンサ単独投与群の無増悪生存期間のハザード比は 0.34 であり、アレセンサ単独投与群で無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が示されました（99.6826%信頼区間：0.17-0.70、層別 log-rank 検定、 $p < 0.0001$ ）。無増悪生存期間中央値はクリゾチニブ単独投与群では 10.2 カ月（95%信頼区間：8.2-12.0）で、アレセンサ単独投与群では中間解析時には到達しませんでした（95%信頼区間：20.3-未到達）。アレセンサ単独投与群で 30% 以上の患者さんで発現した有害事象は便秘（36%）でした。一方、クリゾチニブ単独投与群では悪心（74%）、下痢（73%）、嘔吐（59%）、視覚障害（55%）、味覚異常（52%）、便秘（46%）、ALT 上昇（32%）、および AST 上昇（31%）が認められました。グレード 3-4 の有害事象は、アレセンサ単独投与群では 27%、クリゾチニブ単独投与群では 51% で発現しました。いずれの群でも、治療関連死は認められませんでした。

本年 2 月、当初より計画されていた中間解析が行われ、その結果を独立データモニタリング委員会が検討し、アレセンサ単独投与群において試験実施計画書で期待した以上の無増悪生存期間の延長が統計学的有意に示されたため、独立データモニタリング委員会から J-ALEX 試験の早期有効中止が勧告されました。

中外製薬取締役上席執行役員の田中 裕は、「*ALK* 融合遺伝子が一部の肺がんの強力な発がん因子であることが世界に先駆けて日本で発見されました。アレセンサは *ALK* 融合遺伝子の活性を選択的に阻害する薬剤として中外製薬で創製され、国内臨床試験成績を以て、2014 年に世界に先駆けて日本で承認されました。このアレセンサと既存治療法とを直接比較した J-ALEX 試験において、アレセンサが勝ることが世界で初めて示されたことは *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者さんに大きな勇気を与えると同時に、日本の基礎研究、創薬研究、臨床研究その全てにおいてのレベルの高さを示すものと考えています。中外製薬は、患者さんに福音をもたらすアレセンサを創製したことに大きな誇りを感じています」と述べています。

オンコロジー領域の国内トップ製薬企業である中外製薬は、アレセンサによる早期からの治療により、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者さんの無増悪生存期間を延長するだけでなく、患者さんに希望をもって治療に取り組んでいただけるものと強く確信しています。

アレセンサについて

アレセンサは、中外製薬が創製した、*ALK* への選択性が高い経口の *ALK* 阻害剤です。非小細胞肺癌患者さんの 2~5%で *ALK* 融合遺伝子の発現が報告されています¹⁾。この融合遺伝子が発現している細胞は恒常的に *ALK* のキナーゼ活性が上昇しており細胞増殖が制御されず、細胞が腫瘍化していると考えられています^{2,3)}。アレセンサは、このキナーゼ活性を選択的に阻害することにより腫瘍細胞の増殖を阻害し、細胞死を誘導することで抗腫瘍効果を発揮します⁴⁾。さらに、アレセンサは、薬剤を脳から能動的に排出するポンプである血液脳関門におけるトランスポーター蛋白に認識されません。このため、アレセンサは中枢神経系において活性があり、脳転移に対しても有効性が確認されています。

国内では、アレセンサは「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として、中外製薬が販売しています。米国では、2015 年 12 月に「クリゾチニブに不応または不耐容の *ALK* 陽性の転移性非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されました。また、欧州では 2015 年 9 月に、「クリゾチニブに不応または不耐容の *ALK* 陽性の進行非小細胞肺癌」を効能・効果とした承認申請を行っています。

- 1) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における*ALK*遺伝子検査の手引き
- 2) Soda et al., Nature. 448: 561-566 (2007)
- 3) Takeuchi et al., Clin Cancer Res. 15: 3143-3149 (2009)
- 4) Sakamoto et al., Cancer Cell. 19: 679-690 (2011)

以上