

2013年10月8日

各 位

ALK 阻害剤「アレクチニブ塩酸塩」 「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 対象とした製造販売承認申請について

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*（未分化リンパ腫キナーゼ：Anaplastic Lymphoma Kinase）融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌を対象として開発を進めておりました *ALK* 阻害剤アレクチニブ塩酸塩（開発コード：AF802、ロシュ社開発コード：RG7853、治験成分番号：CH5424802）の製造販売承認申請を、2013年10月7日に厚生労働省に対して行いましたのでお知らせいたします。なお、アレクチニブ塩酸塩は2013年9月13日に「*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」を予定効能・効果として、厚生労働省より希少疾病用医薬品の指定を受けました。

今回の承認申請は、国内で行われた第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験（以下、本臨床試験）の成績に基づいており、第Ⅲ相臨床試験成績が得られる前に申請することになりました。

本臨床試験は、化学療法による治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の肺癌患者さんを対象に、国内13の医療機関で実施され、第Ⅰ相パート（24例）で安全性の検討と推奨用量の決定がなされ、第Ⅱ相パート（46例）では、その推奨用量での有効性および安全性が検討されました。

第Ⅰ相パートにおいて1回300mgを1日2回投与する推奨用量が決定され、同用量を用いて実施した第Ⅱ相パートにおいて、46例中43例（93.5%）で腫瘍縮小効果が認められました。安全性については、治療関連死や日本臨床腫瘍グループで規定した有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード4以上の重篤な副作用は認められず、最も多く認められた CTCAE グレード3以上の副作用は好中球減少および血中クレアチンフォスフォキナーゼ（CPK）増加であり、頻度はいずれも46例中2例（4.3%）でした*。

また、本臨床試験に加え米国で実施したクリゾチニブ不応となった *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者さんにおける、第Ⅰ相臨床試験（用量漸増試験）の試験成績に基づき、2013年6月26日に米食品医薬品局（FDA）から Breakthrough Therapy（画期的治療薬）に指定されております。米国で実施した臨床試験の成績は、アムステルダムで開催された欧州がん会議（European Cancer Congress）2013にて、9月30日に late-breaker として発表されました。

オンコロジー領域のトップ製薬企業である中外製薬は、アレクチニブ塩酸塩を通じて患者さんおよび医療従事者に早期に新たな治療選択肢が提供できるよう、承認取得に向けて取り組んでまいります。

※ Seto et al., Lancet Oncol. 14: 590-598 (2013)

以上

アレクチニブ塩酸塩 (AF802、CH5424802) について

アレクチニブ塩酸塩は、中外製薬鎌倉研究所で創製された経口の ALK 阻害剤で、バイオマーカーや診断ツールを用いて効果が見込める患者さんに適切な薬剤を選択する個別化医療 (PHC: Personalized Healthcare) に合った薬剤です。非小細胞肺癌患者さんの 2~5% に ALK 融合遺伝子が発現すると報告されており¹⁾、この融合遺伝子を有する細胞は恒常的に ALK のキナーゼ活性が上昇し、細胞が腫瘍化していると考えられています^{2,3)}。アレクチニブ塩酸塩は、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アポトーシスを誘導することで、抗腫瘍効果を発揮します⁴⁾。なお、欧米を始めとした海外での権利は F. ホフマン・ラ・ロシュ社 [本社: スイスバーゼル市/CEO: セヴリン・シュヴァン] に導出し、現在、欧米などで臨床試験を実施中 (ロシュ社開発コード: RG7853) です。

- 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)

Breakthrough Therapy (画期的治療薬) について

2012年7月に施行された FDA Safety and Innovation Act (FDASIA) により導入された制度で、重篤または致命的な疾患や症状を治療する薬の開発および審査を促進することを目的としています。Breakthrough Therapy に指定されるためには、一つ以上の臨床的に重要な評価項目において、既存治療を上回る改善を示唆する予備的な臨床上のエビデンスが必要とされています。Breakthrough Therapy 指定は、医薬品の開発および審査を促進する他の FDA の制度とは異なるものの、Fast Track 指定の利点を全て享受できる制度となっています。