



2015年12月14日

各位

ALK 阻害剤「アレセンサ®」 米国において優先審査指定から3カ月で迅速承認

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、ロシュ・グループのジェネンテック社 [本社：米国カリフォルニア州／CEO：イアン・T・クラーク] が ALK 阻害剤「アレクチニブ塩酸塩」(販売名：アレセンサ®) について、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) より、「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・効果とした承認を取得したことをお知らせいたします。

中外製薬取締役専務執行役員の田中裕は、「アレセンサは中外製薬が創製し、世界に先駆けて2014年7月に日本で承認されました。我々は、FDAによるアレセンサの優先審査が、この疾患に罹患している米国の患者さんに、新たな希望をもっていただけると確信しています」と述べるとともに、「我々は、アレセンサが ALK 陽性の非小細胞肺癌の患者さんの治療に貢献できることに大きな喜びを感じています」と語っています。

アレセンサは、クリゾチニブ投与後に病勢進行が認められた ALK 陽性の非小細胞肺癌患者さんへの投与について、2013年6月に FDA より画期的治療薬指定 (Breakthrough Therapy Designation) を受けるとともに、2015年9月には優先審査品目にも指定されておりました。

FDA の迅速承認は、重篤な疾患に対してアンメットメディカルニーズを満たす治療に関し、臨床的有用性を示す早期成績に基づいて、条件付きで承認するものです。アレセンサは、その奏効率と奏効期間に基づき、迅速承認されました。本効能・効果が継続的に承認されるには、検証試験により臨床的有用性を確認することが条件となります。

ALK 陽性の進行非小細胞肺癌に対する一次治療として、アレセンサとクリゾチニブを比較するランダム化国際共同第 III 相臨床試験である ALEX 試験を実施しています。ALEX 試験は、今回迅速承認された「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、一次治療から投与可能にするためのコミットメントの一つになります。

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。

中外製薬は、欧米をはじめとした海外でのアレセンサに関する権利をロシュ社に導出しています。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。

国内では、「*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、販売名「アレセンサ®カプセル 20mg、同 40mg、同 150mg」として、中外製薬が販売しています。

- 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

米国承認の基となった第 I/II 相臨床試験の概要

- NP28761 試験は、クリゾチニブ投与後に病勢進行が認められた ALK 陽性の非小細胞肺癌患者さん 87 名を対象とし、アレセンサの有効性と安全性を検討する北米で実施されたシングルアームオープンラベル多施設共同第 I/II 相臨床試験です（2014/10/24：データカットオフ）。
- NP28673 試験は、クリゾチニブ投与後に病勢進行が認められた ALK 陽性の非小細胞肺癌患者さん 138 名を対象とし、アレセンサの有効性と安全性を検討したグローバルで実施されたシングルアームオープンラベル多施設共同第 I/II 相臨床試験です（2014 年 8 月 18 日：主治医評価、安全性のデータカットオフ、2015 年 1 月 8 日：独立評価委員会のデータカットオフ）。
- いずれの試験も、患者さんはアレセンサを 1 回 600mg 1 日 2 回、経口投与されました。また、主要評価項目は独立評価委員会（IRC）判定による奏効率（ORR）でした（RECIST 基準）。副次的評価項目は、奏効期間（DOR）、中枢神経系部位に腫瘍が転移した患者さんにおける有効性 [中枢神経部位における奏効率（CNS ORR）および奏効期間（CNS DOR）] でした。

有効性評価	NP28761 試験 (N=87)		NP28673 試験 (N=138)	
	IRC 判定*	治験参加医師判定	IRC 判定*	治験参加医師判定
ORR (%) (95%信頼区間)	38 (28-49)	46 (35-57)	44 (36-53)	48 (39-57)
治療に反応した患者数	33	40	61	66
DOR 中央値 (月) (95%信頼区間)	7.5 (4.9-NE)	NE (4.9-NE)	11.2 (9.6-NE)	7.8 (7.4-9.2)
中枢神経系部位における有効性 [両試験の投与開始時点において中枢神経系部位に評価可能病変のある 51 名の患者さんにおける統合解析 (RECIST 基準) ^a]				
CNS ORR (%) (95%信頼区間)	61 (46-74)			
CNS 完全奏効 (%)	18			
CNS 部分奏効 (%)	43			
CNS DOR 中央値 (月) (95%信頼区間)	9.1 (5.8-NE)			

* NP28761 試験の 18 名の患者さん、および NP28673 試験の 16 名の患者さんは、IRC 判定において評価可能病変を有していませんでした。

a サブグループの 51 名の患者さんのうち 35 名 (69%) は脳放射線治療を受けており、25 名 (49%) はアレセンサ投与開始の 6 カ月前には放射線治療を完了していました。

両試験の統合解析において、一般的な Grade 3 以上の有害事象は血中 CPK 上昇 4.6%、呼吸困難 3.6%、AST 上昇 3.6%、ALT 上昇 4.8%、高ビリルビン血症 2.4%、高血糖 2%、低カリウム血症 4%、低リン血症 2.8%、低ナトリウム血症 2%、貧血 2%、およびリンパ球減少 4.6% でした。