



2016年10月4日

各位

ALK 陽性非小細胞肺癌患者さんの一次治療での 「アレセンサ®」の使用について FDA は画期的治療薬に指定 — 中外製薬創製品として 3 品目 4 回目、アレセンサは 2 回目の指定 —

[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、中外製薬が創製したアレセンサ®が、米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）より ALK 陽性非小細胞肺癌患者さんの一次治療での使用について画期的治療薬（Breakthrough Therapy）に指定されたことをお知らせいたします。アレセンサは、日本および米国にて承認されており、欧州ではロシュ社が承認申請を行っています。

中外製薬 上席執行役員 プロジェクト・ライフサイクルマネジメントユニット長の伊東 康は、「今回の画期的治療薬指定がアレセンサとして 2 回目、中外製薬創製品としても 4 回目の指定となったことを大変嬉しく思います」と述べるとともに、「アレセンサが、ALK 陽性非小細胞肺癌患者さんの治療に真に貢献しうる薬剤として高く評価されたことに相違ありません」と語っています。

今回の指定は、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「J-ALEX 試験」に基づいています。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 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌患者さんが登録されました。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、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。本年 2 月、当初より計画されていた J-ALEX 試験の中間解析が行われ、その結果を独立データモニタリング委員会が検討、同委員会より J-ALEX 試験の早期有効中止が勧告されました。

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でした。一方、クリゾチニブ単独投与群では悪心、下痢、嘔吐、視覚障害、味覚異常、便秘、ALT 上昇、および AST 上昇が認められました。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。

画期的治療薬に指定された中外製薬創製の医薬品は、アレセンサ（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）、アクテムラ（全身性強皮症）、emicizumab（12 歳以上で血液凝固第 VIII 因子のインヒビターを保有する血友病 A 患者さんに対する予防投与療法）であり、今回で 3 品目 4 回目の指定となります。

中外製薬は、「すべての革新は患者さんのために」の事業哲学のもと、アレセンサを早期から患者さんの治療に使用できるよう、ロシュ社およびジェネンテック社とともに世界各国における製造販売承認取得に向けて取り組んでまいります。

以上

Breakthrough Therapy（画期的治療薬）指定について

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、Fast Track 指定の利点に加え、効率的な医薬品開発に向けた FDA の助言および組織的な支援を享受できる制度です。

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 チロシン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、このチロシン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)