アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
NPM	nucleophosmin	ヌクレオフォスミン
SCID	severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
WHO	World Health Organization	世界保健機関

目次

頁
2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.5　総括及び結論 5
2.4.6　参考文献一覧 5

図一覧

該当なし。

表一覧

該当なし。

添付資料一覧

該当なし。

2.4　非臨床試験の概括評価

アレクチニブ塩酸塩（以下，本薬）は，未分化リンパ腫キナーゼ（以下，ALK）を強力かつ選択的に阻害することにより抗腫瘍活性を示す低分子の分子標的薬である[1)]。ALK は，インスリン受容体スーパーファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼであり，未分化大細胞リンパ腫（以下，ALCL）において，染色体転座の結果生じるヌクレオフォスミン（*NPM*）-*ALK* を構成する遺伝子として発見された[2)]。ALCL の他，炎症性筋線維芽細胞腫瘍，神経芽腫，非小細胞肺癌等において，染色体再構成（転座・逆位），点変異及び遺伝子増幅に伴って ALK が恒常的に活性化され，癌の発生や増殖に関与することが報告されている[3)-5)]。

本薬は，本邦において，2014年7月4日付で「*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，「通常，成人には1回300mg を1日2回経口投与」の用法・用量にて承認を取得済みである。

今回，本薬の効能・効果に再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL を追加するため，承認事項一部変更承認申請を行った。

ALCL では約半数の患者が ALK 陽性であり[6),7)]，小児の ALCL 患者では81～93%が ALK 陽性[8),9)]と報告されている。また，ALCL において，ALK 陽性と ALK 陰性では，臨床病態，発症年齢，予後が異なることから，異なる病型とされ，WHO 分類においても，両者は区別されている。ALK 陽性 ALCL では，ALK の恒常的な活性化が病態に関与しており，本薬投与による病態の改善が見込まれる。

2.4.1　非臨床試験計画概略

本薬の薬理作用，薬物動態，安全性については，初回承認時に資料を提出済みである（1.13.1-5 初回承認時資料概要2.4及び2.6.1～7）。

1)　薬効薬理試験

本薬による ALK 阻害活性及び ALCL 細胞株に対する腫瘍増殖抑制活性については，初回承認時に資料を提出しており（1.13.1-5 初回承認時資料概要2.4及び2.6.2～3），*NPM-ALK* 融合遺伝子を有する ALCL 細胞株 KARPAS-299及び SR の *in vitro* における細胞増殖を本薬が濃度依存的に強く阻害したこと（両細胞株ともに IC_{50} = 14 nmol/L），KARPAS-299を SCID マウスに皮下移植した動物モデルにおいて，本薬を1日1回20 mg/kg 経口投与することにより，腫瘍の退縮が認められたことを示した。初回承認時において，本薬の ALCL 細胞に対する薬理作用を評価済みであることから，新たな試験は実施していない。

2)　薬物動態試験

本薬の薬物動態は，初回承認時に提出したラット及びカニクイザルの13週間反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクスデータ等を用いて評価済みであることから，新たな試験は実施していない。

3)　毒性試験

本薬の毒性は，初回承認時に提出したラット及びカニクイザルの反復経口投与毒性試験等で評価済みである。また，医薬品医療機器総合機構との対面助言の結果を踏まえ，今回の申請にあたり，新たな毒性試験は実施していない（1.13.2-1申請前相談記録）。

4)　その他の非臨床試験

今回の申請にあたり，副次的薬理試験，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験について，新たな試験は実施していない。

なお，新たな非臨床試験を実施していないことから，2.6非臨床試験の概要文及び概要表は，作成しなかった。

2.4.2　薬理試験

該当なし。

2.4.3　薬物動態試験

該当なし。

2.4.4　毒性試験

該当なし。

2.4.5　総括及び結論

本薬は，ALK を阻害することで，*ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 細胞株の増殖を抑制すること，*ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 細胞株をマウス皮下に移植した動物モデルにおいて腫瘍増殖抑制活性を示すことから，ALK 陽性の ALCL に対する有効性が示唆される。

2.4.6　参考文献一覧

1) Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami AT, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. Cancer Cell 2011;19:679-90.
2) Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, *ALK*, to a nucleolar protein gene, *NPM*, in non-Hodgkin's lymphoma. Science 1994;263:1281-4.
3) Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C, Henkle C, Ellingham T, Perlman EJ. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. Cancer Res 1999;59:2776-80.
4) Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al. Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene. Nature 2008;455:930-5.
5) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007;448:561-6.
6) Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al., ALK^- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK^+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008;111:5496-504.
7) Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Group d'Étude des Lymphomes de l'Adulte trials. J Clin Oncol 2012;30:3939-46.
8) Brugières L, Le Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, et al. $CD30^+$ anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. Blood 1998;92:3591-8.
9) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90. Blood 2001;97:3699-706.