目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）の活性化型遺伝子再構成は、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）患者で最初に特定され、非小細胞肺癌（NSCLC）患者の2～7%において発がんドライバーであることが明らかになっている。

ALK 融合遺伝子陽性NSCLCの治療は、ALKチロシンキナーゼ阻害剤（ALK-TKI）が導入されたことで著しく進展したものの、最終的にはほとんどの患者がALK-TKIの一次治療後に進行し、半数以上の患者で脳転移をきたす。このような中枢神経系転移の増加は、患者の生活の質にも影響している。一次治療が不成功に終わった患者には他のALK-TKIが使用可能であるが、それでも二次治療としてALK-TKIの投与を受ける患者の大半が1年経過しないうちに進行する。これまでにALK-TKIに対する臨床的耐性と関連のある *ALK* 遺伝子の二次変異が複数同定されており、それらの耐性変異が生じるとALK-TKIによる治療は不成功に終わる。こうしたことから医療現場では、二次治療として、全てのALK-TKI治療後に発現する耐性又は増悪に対する新たな治療選択肢として、広範なALK二次変異体に対する強力な阻害活性を有し、全身的な抗腫瘍効果、すなわち高い客観的奏効率と持続的奏効を示し、かつ頑健な頭蓋内治療効果をもたらす十分な脳移行性を備えた汎ALK-TKI（*ALK* 遺伝子について知られている複数の耐性変異を広く阻害できる薬剤）が必要とされている。加えて、広範なALK二次変異体に対し阻害活性を有するALK-TKIを一次治療に使用することで、患者の予後の改善につながると考えられる。これまでに二次治療で得られたデータは、第二世代のALK-TKIに対する耐性の獲得が主にALKの耐性二次変異によるものであることを示している。特に第二世代のALK-TKIでは、治療下で進行した患者のうち進行時点でALKの耐性二次変異がみられる患者は50%超にのぼる。耐性二次変異に対して効果を有する第二世代のALK-TKIを一次治療に導入することには強い科学的根拠がある。そして重要なことに、耐性二次変異を克服すると同時に、頭蓋内転移のない患者に新たな頭蓋内病変が生じることを防ぐ、あるいは遅らせるという、強力で持続性の高い頭蓋内効果を有することが必要である。さらに、化学療法の治療歴の有無にかかわらず（ALK-TKIとして一次治療であるか全身の抗悪性腫瘍療法として一次治療であるかにかかわらず）有効性を示すことも必要である。

ブリグチニブ（以下、本剤）は、武田薬品工業株式会社の完全子会社である米国ARIAD Pharmaceuticals, Inc.（ARIAD社）により、化学構造を基にした薬物設計プラットフォームを用いてより強力かつ選択的なALK阻害剤となるよう合理的に創製された新規経口チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。

非臨床試験において、本剤はin vitro及びin vivoアッセイでALKの自己リン酸化、及び下流シグナル伝達蛋白質のALK媒介リン酸化を阻害した。本剤はクリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブに対する臨床的耐性との関連が知られるL1196M、I1171N、V1180L、G1202Rなどの17種類全ての二次耐性変異型ALKをin vitroにおいて臨床的に達成可能な濃度で強力かつ選択的に阻害した。また、本剤はALK融合蛋白を発現するヒト非小細胞肺癌由来細胞株及びL1196M、G1269S、S1206R、G1202R変異を有するALK融合蛋白を発現させた細胞株を皮下移植したマウスにおいて用量依存的に腫瘍増殖抑制作用を示した。本剤はALK駆動性腫瘍を頭蓋内に移植したマウスで抗腫瘍活性と生存期間の延長をもたらした。

本剤の臨床試験は、海外で *ALK* 融合遺伝子陽性NSCLCを含む進行期悪性腫瘍患者を対象とした第1/2相試験（AP26113-11-101試験）を2011年9月から開始した。その後、クリゾチ

ニブによる治療中に進行が認められた*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象とした海外第2相試験（AP26113-13-201試験、ALTA試験）及びALK-TKIによる治療歴がない*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象として本剤とクリゾチニブを比較する海外第3相試験（AP26113-13-301試験、ALTA-1L試験）を開始した。海外では主にALTA試験の結果に基づき2017年4月に米国、2018年11月に欧州で、クリゾチニブに対して抵抗性又は不耐容の患者への治療を適応とした製造販売承認を取得した。また、ALTA-1L試験の結果に基づきALK-TKI未治療の患者への適応追加承認を2020年4月に欧州で、2020年5月に米国で取得した。一方、日本国内ではアレクチニブが一次治療として最も多く使われていたため、アレクチニブ（又はアレクチニブ及びクリゾチニブ）治療に対して抵抗性又は不耐容となった患者を対象に、世界に先駆けて、仮説検定に基づいた前向き試験として国内第2相試験（Brigatinib-2001試験）（以下、2001試験）を2018年2月より開始した。その後、ALTA-1L試験の最初の中間解析が行われ、この成績が良好であったことから、ALK-TKIによる治療歴がない患者を対象としたコホートを2001試験に追加した。2001試験の結果、本剤はアレクチニブ治療後に抵抗性となった患者において、全身、頭蓋内病変を問わず臨床的に意義のある奏効が認められた。加えてクリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブを含む1剤以上のALK-TKI治療後に抵抗性となった患者に対しても全身、頭蓋内病変を問わず一貫して臨床的に意義のある奏効が認められた。さらに、既存のALK-TKIに対して耐性を示すG1202R、L1196M、I1171N、V1180Lといった*ALK*遺伝子の二次変異を有する患者においても、本剤による奏効例が見られた。また、ALTA-1L試験の結果ALK-TKI未治療の患者においても、クリゾチニブと比較して本剤が優れた一次治療薬であることが示された。

以上、これまでに実施された臨床試験及び非臨床試験成績から、本剤はALK-TKIによる治療歴の有無にかかわらず、*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において全身及び頭蓋内病変のいずれに対しても臨床的に意義のある有効性を有し、さらに既存のALK-TKIに耐性を示すG1202R、L1196M、I1171N、V1180Lといった*ALK*遺伝子の二次変異を有するNSCLC患者に対しても本剤の有効性が期待できることから、本剤を新たな治療選択肢として医療現場に提供することは意義があると考え、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

販売名	アルンブリグ錠30 mg、同錠90 mg
原薬の一般名	ブリグチニブ
剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
含量（力価）	ブリグチニブとして30 mg、90 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
申請効能及び効果	*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
申請用法及び用量	通常、成人にはブリグチニブとして1日1回90 mgを7日間経口投与により開始し、その後、維持量として1日1回180 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。