

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／ALK阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル

アレセンサ[®]カプセル 150mg ALECENSA[®] Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中 アレクチニブ塩酸塩 161.33mg（アレクチニブとして 150mg）
一般名	和名：アレクチニブ塩酸塩（JAN） 洋名：Alectinib Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年9月2日 薬価基準収載年月日：2015年11月28日 販売開始年月日：2015年12月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2020 年 2 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新の情報 は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fについては、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。（2018年10月改訂）

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	13
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名.....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 一般名.....	5	2. 薬理作用.....	22
3. 構造式又は示性式.....	5		
4. 分子式及び分子量.....	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移.....	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	31
		3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	31
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収.....	31
1. 物理化学的性質	6	5. 分布.....	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝.....	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7	7. 排泄.....	35
		8. トランスポーターに関する情報.....	35
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	35
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	35
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	1. 警告内容とその理由.....	37
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由.....	37
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
9. 溶出性.....	9	5. 重要な基本的注意とその理由	38
10. 容器・包装	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
11. 別途提供される資材類	10		
12. その他	10		

7. 相互作用	40
8. 副作用	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	49

XIII. 備考

その他の関連資料	61
----------------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	55
2. 有効期間	55
3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56

XI. 文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレセンサ®カプセルは、未分化リンパ腫キナーゼ（以下、ALK）に対して選択的阻害活性を有する新規化合物である、アレクチニブ塩酸塩を有効成分とする抗悪性腫瘍薬である。

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、2007年に、非小細胞肺癌における新たな原因遺伝子として、*EML4-ALK*融合遺伝子が発見された。ALKは非小細胞肺癌治療における新たな標的として有望であることから、中外製薬ではキナーゼ阻害活性を指標として、百万以上の化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングを実施し、新規性の高いベンゾ[b]カルバゾール骨格を見出し、更なる構造改変から選択的ALK阻害薬の創製に成功した。

アレセンサはALK融合遺伝子陽性ヒト非小細胞肺癌細胞株に対し、*in vitro*細胞増殖阻害試験及び*in vivo*（マウス）腫瘍増殖阻害試験において抗腫瘍効果を示した。

また、アレセンサ®カプセル20mg/40mg（以下、本20mg/40mg製剤*）は本邦において、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたAF-001JP試験（国内第I/II相試験）が実施され、2013年10月に承認申請を行った。アレセンサは化学構造的に新規性を有し、ALKに対する選択性が期待され、国内第I/II相臨床試験結果から安全性及び有効性ともに良好な成績が得られていることなどから、2013年9月には希少疾病用医薬品に指定されている。

本20mg/40mg製剤*は、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたAF-001JP試験（国内第I/II相試験）を主要な試験成績として、2014年7月に世界に先駆け、本邦において「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」の効能又は効果で承認を取得した。

また、本20mg/40mg製剤*での1回あたりの服薬カプセル数など、患者の服薬の負担を軽減し、利便性を改善することを目的として、本150mg製剤の開発が計画された。そして、本150mg製剤と本20mg/40mg製剤*のJP28927試験（国内生物学的同等性試験）の成績をもとに、2015年9月に本150mg製剤の承認を取得した。

さらに、ALK阻害剤未治療のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象として、クリゾチニブに対するアレセンサの有効性及び安全性を検証するJO28928試験（国内第III相試験）を実施した。

その後、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の「革新的がん医療実用化研究事業」として、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患者を対象としたALC-ALCL試験（国内第II相試験）が実施され、2019年5月には「ALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の希少疾病用医薬品に指定された。本試験を主要な試験成績として、2020年2月に「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」の効能又は効果で承認を取得した。

* アレセンサカプセル20/40mgは販売終了

2. 製品の治療学的特性

1. アレセンサはわが国で創製されたALK阻害薬であり、ALKのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、ALK融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する（*in vitro*）。

（「VI-2（1）作用部位・作用機序」「VI-2（2）-1）ALKを含めた各種キナーゼに対する酵素阻害活性の検討」参照）

2. アレセンサはALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌株（NCI-H2228）に対して選択的に細胞増殖を抑制し（*in vitro*）、NCI-H2228を皮下移植したモデルにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（マウス）。

（「VI-2（2）-2）-①ALK融合遺伝子陽性及び陰性のヒト癌細胞株における増殖阻害効果」「VI-2（2）-4）-①ヒト非小細胞肺癌移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果」参照）

- 3-1. 1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^注の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象としたAF-001JP試験（国内第I/II相試験）の第II相部分（46例）で、本剤

を 1 回 300mg 1 日 2 回連日経口投与された患者における奏効率は 93.5% [95%信頼区間：82.1–98.6] であった。

注) 免疫組織化学染色 (IHC) 法及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法を用いて検査

(「V-5 (7) その他」参照)

3-2. ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性^{注1)} の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした JO28928 試験 (国内第Ⅲ相試験) で、クリゾチニブに対するアレクチニブの無増悪生存期間 (PFS)^{注2)} に関する優越性が検証された [$p < 0.0001$ (層別 Log-rank 検定)]。PFS のハザード比^{注3)} は 0.34 [99.7%信頼区間：0.17–0.71] であり、PFS 中央値はアレクチニブ群で推定不能 [95%信頼区間：20.3 カ月–推定不能]、クリゾチニブ群で 10.2 カ月 [95%信頼区間：8.2–12.0] であった。

注 1) IHC 法及び FISH 法、又は RT-PCR 法を用いて検査

注 2) Intention to Treat 解析、独立判定機関による評価

注 3) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる推定値

(「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照)

4. 6 歳以上の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性^{注)} 未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした ALC-ALCL 試験 (国内第Ⅱ相試験) で、奏効率は 80.0% [両側 90%信頼区間：56.2–95.9] であった。

注) IHC 法により、*ALK* 融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象

(「V-5 (7) その他」参照)

5. 重大な副作用として、間質性肺疾患、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、消化管穿孔、血栓塞栓症が報告された。主な副作用は、便秘、発疹、味覚異常、血中ビリルビン増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血中 CK 増加であった。

(「Ⅷ-8. 副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> 〈<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 ・医療従事者向け資料:アレセンサカプセル 150mg 適正使用ガイド ・患者向け資料:アレセンサハンドブック 〈再発又は難治性の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉 ・医療従事者向け資料:アレセンサカプセル 150mg 適正使用ガイド ・患者向け資料:アレセンサハンドブック

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
		(「XⅢ－その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・「薬価基準等の一部改正について」等の一部改正等 について(平成30年3月26日 保医発0326第8号) (「X－14. 保険給付上の注意」参照)

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「*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」について2013年9月13日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(25薬)第316号)を受けている。

本剤は「*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」*を予定効能又は効果として2019年5月30日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(31薬)第437号)を受けている。

※承認された効能又は効果: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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
間質性肺疾患	徐脈	該当なし
肝機能障害	QT間隔延長	
好中球減少及び白血球減少	視覚障害	
	消化管穿孔	
	血栓塞栓症	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブとアレクチニブの有効性の比較		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
(1) 個別症例の収集・評価
(2) 研究報告:文献収集及び評価
(3) 外国措置報告:海外における措置情報の収集及び評価
(4) 有害事象(死亡を含む)の定期的シグナル検出及び評価
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後臨床試験

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
・医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の

<p>(<i>ALK</i>融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブとCH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第Ⅲ相試験より継続する製造販売後臨床試験(試験番号JO28928))</p>	<p>作成と提供 ・患者向け資材(患者ハンドブック)の作成と提供</p>
<p>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</p>	
<p>製造販売後臨床試験 (<i>ALK</i>融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブとCH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第Ⅲ相試験より継続する製造販売後臨床試験(試験番号JO28928))</p>	

2020年2月現在、「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」承認に伴い改訂中。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アレセンサ®カプセル 150mg

(2) 洋名

ALECENSA® Capsules 150mg

(3) 名称の由来

ALECtinib + sENSible (賢明な、理にかなった) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アレクチニブ塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

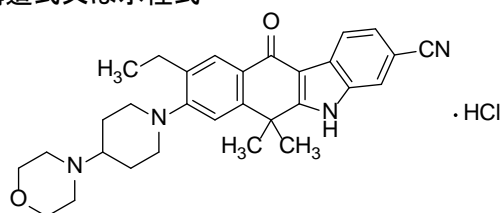
Alectinib Hydrochloride (JAN)

alectinib (r-INN)

(3) ステム

-tinib : tyrosine kinase inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{30}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl$

分子量 : 519.08

5. 化学名 (命名法) 又は本質

9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[*b*]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AF802/RG7853 (開発コード)

CH5424802/RO5424802 (治験成分記号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性の判定
2,2,2-トリフルオロエタノール	36.0	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	0.18	極めて溶けにくい
水	0.046	ほとんど溶けない
アセトニトリル	0.0089	ほとんど溶けない
アセトン	0.0078	ほとんど溶けない

(20°C±5°C)

(3) 吸湿性

25°C付近において 0%RH から 90%RH まで湿度を変化させたところ、質量変化率は 0.8%であった。また、臨界相対湿度は認められなかった。以上より、わずかに吸湿性である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 302°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.05

(6) 分配係数

溶液	分配係数 (1-オクタノール/水系)
水	1.96
pH1 緩衝液	0.89
pH3 緩衝液	1.78
pH5 緩衝液	—*
pH8 緩衝液	—*

*：水相に分配されなかったため算出できなかった。

(7) その他の主な示性値

旋光性：光学異性はない。

pH：4.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	24 箇月	二重のポリエチレン袋に入れてアルミ袋に保存 (気密遮光)	変化なし。
加速試験		40°C/75%RH	6 箇月	二重のポリエチレン袋に入れてアルミ袋に保存 (気密遮光)	変化なし。
苛酷試験	熱	60°C	3 箇月	褐色ガラス瓶 (気密遮光)	1 箇月から水分低下を認め、2 箇月から類縁物質増加を認めた。なお、含量低下は認めなかった。
		80°C			1 箇月から水分低下と類縁物質増加を認めた。なお、含量低下は認めなかった。
	湿度	60°C/75%RH	3 箇月	褐色ガラス瓶 (開放)	1 箇月から水分低下を認めたが、他の試験項目においては経時的変化を認めなかった。
	光	25°C/総照度 120 万 lx·hr/ 総近紫外放射エネルギー 340.7W·h/m ²		ガラスシャーレ (開放)	うすい黄色となり、類縁物質増加を認めた。加えて、含量低下を認めた。

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、定量法、等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法 (赤外吸収スペクトル)

粉末 X 線回折測定法 (X 線回折パターン)

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル (1号)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アレセンサカプセル 150mg
色調	白色～黄みの白色
外形	
質量	400mg

(3) 識別コード

ALE/150mg (表示部位：カプセル)

(4) 製剤の物性

白色～黄みの白色の硬カプセル剤で、内容物は白色～ごくうすい赤みの黄色の粉末又は塊のある粉末である。

製剤均一性：質量偏差試験により試験を行うとき、これに適合する。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）：

1カプセル中アレクチニブ塩酸塩 161.33mg (アレクチニブとして 150mg)

添加剤：

内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分由来の類縁物質 等

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	36 箇月	PTP+アルミピロー	変化なし。
加速試験	40℃/75%RH	6 箇月	PTP+アルミピロー	変化なし。
苛酷試験 (光)	25℃/総照度 120 万 lx・hr/ 総近紫外放射エネルギー 340.7W・h/m ²		ガラスシャーレ (開放)	変化なし。

試験項目：性状、純度試験、溶出性、定量法、等

参考：開封後の安定性

〈アレセンサカプセル 20mg/アレセンサカプセル 40mg*〉

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃/75%RH	6 箇月	ポリエチレン製ボトル (開放)	変化なし。

試験項目：性状、純度試験、溶出性、定量法、等

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

方法：溶出試験法 (パドル法)

条件：回転数 100 回転/分

試験液 溶出試験第 1 液 75mL にポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテル約 3g を混合したもの

結果：75 分間に 70%以上溶出した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

28 カプセル (PTP14 カプセル×2)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、アルミニウム

袋：ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム

11. 別途提供される資材類
特になし

12. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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
- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いて測定すること。</p> <p>5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>〈再発又は難治性の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉</p> <p>5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。</p>
--

〈解説〉

- 5.1 本剤は *ALK* の選択的阻害薬であるため、期待される効果を得るためには、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌であることを適切な検査により確認することが重要であることから設定した。
- 本剤の投与開始に先立つ *ALK* 融合遺伝子陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において適切な作業手順に従い実施すること。また、検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いて適切に測定すること。
- AF-001JP 試験及び JO28928 試験では、IHC 法及び FISH 法を用いて、又は RT-PCR 法を用いて検査された。
- 5.2 国内外において、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 本剤は *ALK* の選択的阻害薬であるため、期待される効果を得るためには、*ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫であることを適切な検査により確認することが重要であることから設定した。
- 本剤の投与開始に先立つ *ALK* 融合遺伝子陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において適切な作業手順に従い実施すること。本剤の治療対象は、病型の確定診断時の *ALK* 検査結果に基づいて決定されることから、診断方法の特定はしていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈*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〉

通常、成人にはアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。

〈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〉

通常、アレクチニブとして 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、体重 35kg 未満の場合の 1 回投与量は 150mg とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈*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〉

AF-001JP 試験の有効性、安全性の成績から設定した。また、設定した用法及び用量の妥当性は薬物動態の観点からも支持された。

有効性においては、AF-001JP 試験の第 II 相部分において検討が行われ、本剤 1 回 300mg 1 日

2回を投与した *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患者全例で 30%以上の腫瘍縮小が認められ、93.5%の奏効率が得られた。

安全性においては、AF-001JP 試験の第 I 相部分で用量漸増法による検討が行われ、最高用量の 1 回 300mg 1 日 2 回まで用量制限毒性の発現は認められなかった。また、1 回 300mg 1 日 2 回投与で行われた第 II 相部分においても忍容性が確保されていた。

これらのことから、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する用法及び用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与と設定した。

なお、AF-001JP 試験において減量基準が設定されていたものの、300mg 1 日 2 回投与された患者において、当該減量基準に該当して減量した患者は認められなかったことから、添付文書において減量基準は設定していない。

また、AF-001JP 試験において Grade 4 の血液毒性（血小板数減少又は好中球数減少）あるいは Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は、その毒性が Grade 1 以下、又はベースライン時の Grade に軽快するまで休薬する旨の休薬基準が設定されていたものの、当該基準は特別な基準ではないことから、添付文書において休薬基準は設定していない。

〈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〉

ALC-ALCL 試験（国内第 II 相試験）において得られた知見に基づき、用法及び用量を設定した。

体重 35kg 以上の患者には、*in vitro* 未分化大細胞リンパ腫細胞の増殖阻害活性が非小細胞肺癌の場合と同程度であることを踏まえ、「*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」に対して承認された用法及び用量である本剤 1 回 300mg を 1 日 2 回投与した。また、体重 35kg 未満の患者には、*ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験（JP28927 試験）で忍容性が確認された曝露量を超えないようにするために、本剤 1 回 150mg を 1 日 2 回投与した。

有効性の主要評価項目である中央判定委員会の判定による奏効率は、80.0%（8/10 例）であった。サブグループ別の奏効率の結果では、15 歳未満の小児患者の奏効率は 4/4 例（CR4 例）、15 歳以上の患者の奏効率は 4/6 例（CR2 例、PR2 例）、投与量別の奏効率の成績では、300mg/回投与例の奏効率は 6/8 例（CR4 例、PR2 例）、150mg/回投与例の奏効率は 2/2 例（CR2 例）であった。以上より、本剤の有効性は年齢が 15 歳以上及び 15 歳未満の被験者間、及び 300mg/回投与例及び 150mg/回投与例、すなわち体重が 35kg 以上及び 35kg 未満の被験者間で大きな差異はないと考えられた。

安全性においては、ALC-ALCL 試験で得られた本剤の安全性プロファイルと既承認適応症の *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者で得られた安全性プロファイルとの間に明らかな差異はなく、未分化大細胞リンパ腫患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、体重 35kg 未満の 150mg/回投与例では Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、体重 35kg 以上の 300mg/回投与例と比較して本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考えられた。

これらのことから、*ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫に対する用法及び用量は、通常、アレクチニブとして 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与（ただし、体重 35kg 未満の場合の 1 回投与量は 150mg）と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈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〉

試験番号	相	試験デザイン		対象	主要目的	被験者数	資料区分
JP28927	臨床薬理	ランダム割付を用いた2群3期のクロスオーバー法を含む非盲検	300mg* 1日2回	ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌(ALK阻害剤既治療例を含む)	20/40mg 製剤**と 150mg 製剤の同一用量を空腹時に反復経口投与した時の薬物動態を検討し、製剤間の生物学的同等性を検証するとともに安全性を評価する。 150mg 製剤を食後反復経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するとともに食後条件における安全性を評価する。	グループ A 18 グループ B 17 合計 35	評価
AF-001JP	I/II	第I a 相部分	用量漸増 20-300mg* 1日2回	化学療法既治療のALK融合遺伝子陽性***非小細胞肺癌 (ALK阻害剤既治療例を含まない)	絶食下及び空腹時投与での用量漸増法による安全性、忍容性、薬物動態の確認、第II相部分の推奨用量の決定	15	参考
		第I b 相部分	用量漸増 240-300mg* 1日2回		食直後投与での用量漸増法による安全性、忍容性、薬物動態の確認	9	
		第II相部分	単群 300mg* 1日2回		推奨用量での有効性及び安全性の確認	46	

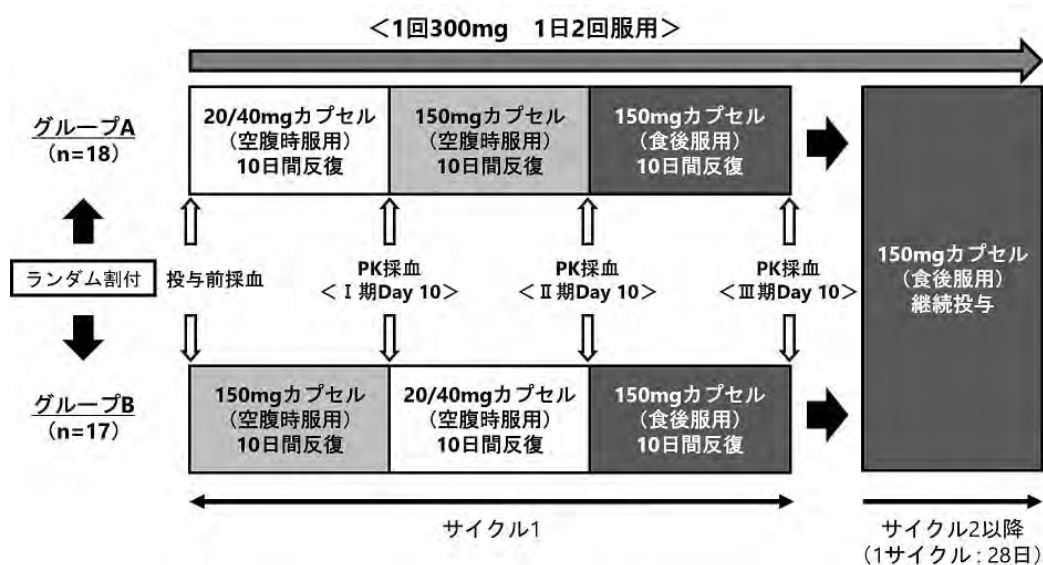
* アレクチニブ換算量

** アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

*** IHC 法及び FISH 法を用いて、又は RT-PCR 法を用いて検査された。

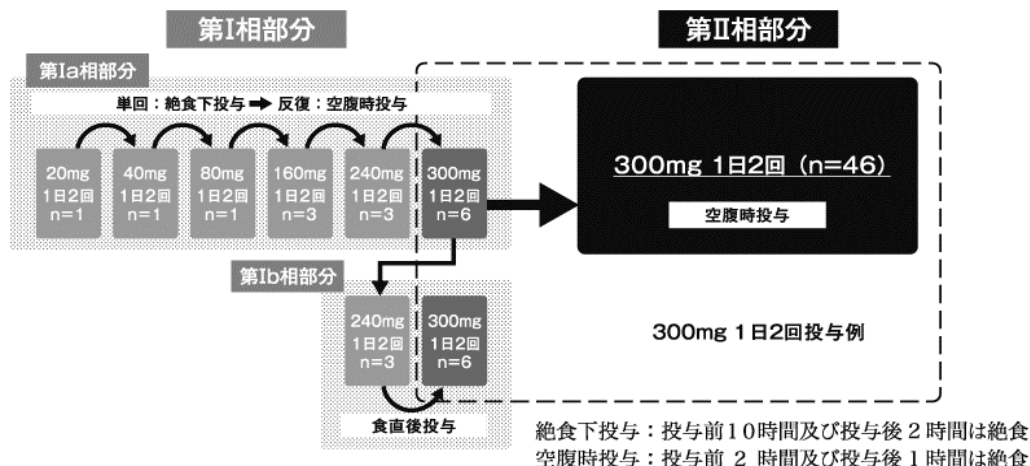
IHC 法としてヒストファイブ ALK iAEP® キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH 法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認された Vysis® ALK Break Apart FISH プローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

JP28927 試験のデザイン及び登録例数



※承認された用法及び用量は1回 300mg (ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は1回 150mg) を1日2回経口投与である。

AF-001JP 試験のデザイン及び登録例数



※承認された用法及び用量は1回300mg（ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg）を1日2回経口投与である。

参考：20/40mg カプセル*承認時

試験番号	相	試験デザイン		対象	主要目的	被験者数	資料区分
AF-001JP	I/II	第I a 相部分	用量漸増 20-300mg** 1日2回	化学療法既治療のALK融合遺伝子陽性***非小細胞肺癌（ALK阻害剤既治療例を含まない）	絶食下及び空腹時投与での用量漸増法による安全性、忍容性、薬物動態の確認、第II相部分の推奨用量の決定	15	評価
		第I b 相部分	用量漸増 240-300mg** 1日2回		食直後投与での用量漸増法による安全性、忍容性、薬物動態の確認	9	
		第II相部分	単群 300mg** 1日2回		推奨用量での有効性及び安全性の確認	46	

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

** アレクチニブ換算量

*** IHC 法及び FISH 法を用いて、又は RT-PCR 法を用いて検査された。

IHC 法としてヒストファイン ALK iAEP® キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH 法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認された Vysis® ALK Break Apart FISH プローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

〈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〉

試験番号	相	試験デザイン		対象	主要目的	被験者数	資料区分
ALC-ALCL	II	非盲検 単群	300 mg* 1日2回 (体重35kg未満の患者は150 mg* 1日2回)	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	6歳以上の未分化大細胞リンパ腫患者における有効性の検討	10***	評価

* アレクチニブ換算量

** IHC 法により、ALK 融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした。

*** 10例の内訳は、体重35kg未満2例（小児[15歳未満]2例、成人[15歳以上]0例）、体重35kg以上8例（小児[15歳未満]2例、成人[15歳以上]6例）であった。

※承認された用法及び用量は 1 回 300mg (ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は 1 回 150mg) を 1 日 2 回経口投与である。

(2) 臨床薬理試験

AF-001JP 試験 (第 I 相部分)^{1,2)}

試験デザイン、対象、被験者数：「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

試験方法：第 I a 相部分；Accelerated titration 法により用量漸増し、20、40、80、160、240 及び 300mg 1 日 2 回までの用量を検討した。

第 I b 相部分；第 I a 相部分で検討した最高用量 (300mg 1 日 2 回) 及び 1 段階低い用量レベルのコホート (240mg 1 日 2 回) で検討した。

「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

投与方法：単回投与 (サイクル 0；薬物動態検討のため実施) 後 2 日間休薬した後、サイクル 1 以降は 1 日 2 回朝・夕に経口連日投与し、中止基準に該当するまで投与を継続。

第 I a 相部分では、サイクル 0 は投与前 10 時間及び投与後 2 時間は絶食 (絶食下投与) とし、サイクル 1 以降は投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食 (空腹時投与) とした。第 I b 相部分では、食直後投与とした。

評価項目：主要評価項目；用量制限毒性、最大耐量、安全性 (有害事象、臨床検査値、バイタルサイン)、薬物動態

副次的評価項目；腫瘍縮小効果

試験結果：最高用量の 300mg 1 日 2 回まで用量制限毒性の発現は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24/24 例 (100%) に認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与後 28 日目又は後治療移行前の最終観察終了時点のいずれか早い方まで) の死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3/24 例 (12.5%) に認められ、心電図 T 波逆転、好中球数減少、肺感染及び痙攣が各 1 例 (4.2%) であった。この内、心電図 T 波逆転、好中球数減少各 1 例 (4.2%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。第 II 相部分の推奨用量は 300mg 1 日 2 回に決定され、本剤の忍容性は概ね良好であった。

※承認された用法及び用量は 1 回 300mg (ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は 1 回 150mg) を 1 日 2 回経口投与である。

JP28927 試験³⁾

試験デザイン、対象、被験者数：「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

試験方法：2 群 3 期のクロスオーバー法 (非盲検) により、20/40mg カプセル*と 150mg カプセルの同一用量を空腹時に 10 日間反復経口投与した後の薬物動態を検討し、製剤間の生物学的同等性を検証するとともに安全性を評価した。また、150mg カプセルを食後反復経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するとともに食後条件における安全性を評価した。

「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

投与方法：

- ・サイクル 1 (グループ A：I 期、グループ B：II 期)

<20/40mg カプセル*の空腹時投与>

1 回 300mg (20mg カプセルを 1 カプセル及び 40mg カプセルを 7 カプセル) を 1 日 2 回、朝・夕の食事後 2 時間以降に連日服用し、その後 1 時間は絶食とした。薬物動態採血の前日の夕及び当日の朝は食事の 2 時間後 (±15 分) に服用し、その後 1 時間は絶食とした。

- ・サイクル 1 (グループ A：II 期、グループ B：I 期)

<150mg カプセルの空腹時投与>

1 回 300mg (150mg カプセルを 2 カプセル) を 1 日 2 回、朝・夕の食事後 2 時間以降に連日服用し、その後 1 時間は絶食とした。薬物動態採血の前日の夕及び当日の朝は食事の 2 時間後 (±15 分) に服用し、その後 1 時間は絶食とした。

- ・サイクル 1 (グループ A : III 期、グループ B : III 期)、サイクル 2 以降
 <150mg カプセル剤の食後投与>

1 回 300mg (150mg カプセルを 2 カプセル) を 1 日 2 回、朝・夕の食後 30 分以内に連日服用した。サイクル 1 の薬物動態採血の前日の夕及び当日の朝は食後 30 分 (±5 分) に服用した。

「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

主要評価項目：血漿中アレクチニブ薬物濃度、薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_t 等)、安全性試験結果：

薬物動態：「VII-1 (2) - 1) *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」参照

安全性：有害事象は 35 例中 31 例 (88.6%)、副作用は 28 例 (80.0%) に認められた。発現率 10%以上の有害事象の内訳は、便秘が 13 例 (37.1%)、鼻咽頭炎、味覚異常、白血球数減少が各 8 例 (22.9%)、好中球数減少が 7 例 (20.0%)、血中ビリルビン増加が 6 例 (17.1%)、発疹、AST 増加、不眠症が各 5 例 (14.3%)、嘔吐、悪心が各 4 例 (11.4%) であり、鼻咽頭炎及び不眠症を除いた多くの有害事象は本剤との因果関係が否定されなかった。重症度が Grade 3 以上の有害事象は 3 例 (8.6%) に認められた。重篤な有害事象は 3 例 (8.6%) に認められた。重篤な有害事象の内訳は、肝障害、意識消失、肺動脈血栓症が各 1 例であった。この内、肺動脈血栓症は本剤との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。休薬を要した有害事象は 3 例 (8.6%) に 4 件認められた。その内訳は、発熱、肝障害、咽頭炎、発疹であった。この内、発疹は本剤との因果関係が否定されなかった。*ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に対する本剤の良好な忍容性が示された。

* アレクセンサカプセル 20/40mg は販売終了

(3) 用量反応探索試験

「V-5 (2) 臨床薬理試験-AF-001JP 試験 (第 I 相部分)」参照

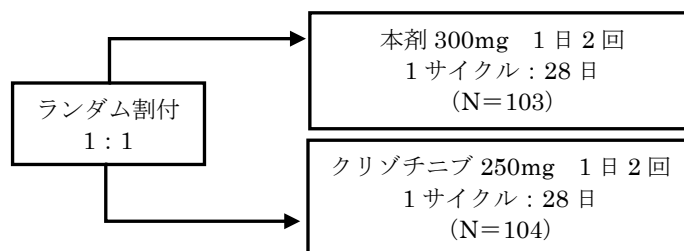
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<*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>

J028928 試験 (国内第 III 相試験) : J-ALEX 試験^{4,5)}

試験デザイン、被験者数：



対象：化学療法未治療又は 1 レジメンの化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性*進行・再発非小細胞肺癌患者

* ヒストファイン *ALK* iAEP® キット (IHC 法) 及び Vysis® *ALK* Break Apart FISH プロブキット (FISH 法) を用いて、又は RT-PCR 法を用いて検査された。ヒストファイン *ALK* iAEP® キット及び Vysis® *ALK* Break Apart FISH プロブキットはコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

試験方法：非盲検のランダム化試験にて、クリゾチニブに対する本剤の有効性と安全性を検証した。

投与方法：本剤群；1 回 300mg を 1 日 2 回 (朝・夕を目安) 経口投与し、中止基準に該当するまで投与を継続。

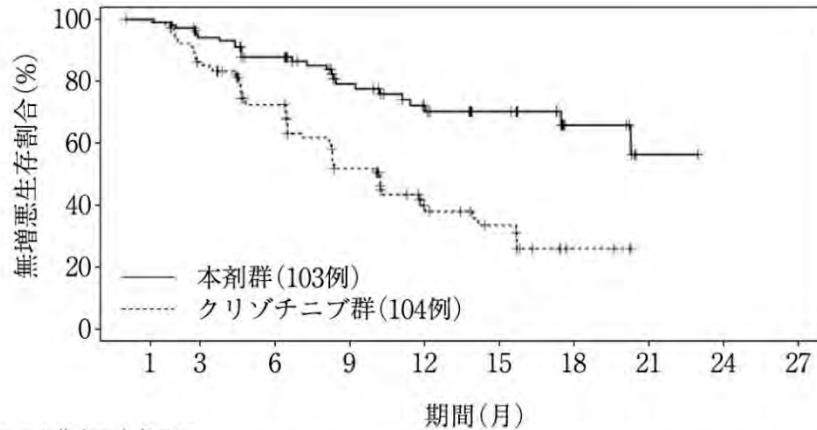
クリゾチニブ群；1 回 250mg を 1 日 2 回 (朝・夕を目安) 経口投与し、中止基準に

該当するまで投与を継続。

評価項目：主要評価項目；独立判定機関評価による無増悪生存期間

副次的評価項目；有効性（全生存期間、奏効率、奏効期間、奏効までの期間、脳転移病変を有する患者の脳転移病変増悪までの期間、脳転移病変を有しない患者の脳転移発現までの期間、Health-Related Quality of Life）、安全性、薬物動態

試験結果：有効性； 独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤群	103	93	76	49	36	27	9	1	0	0
クリゾチニブ群	102	86	65	40	21	14	4	0	0	0

無増悪生存期間

無増悪生存期間中央値（月） [95%信頼区間]		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能 [20.3－推定不能] (N=103)	10.2 [8.2－12.0] (N=104)	0.34 [99.6826%信頼区間：0.17－0.71] ** p<0.0001***

**非劣性マージン：1.2

***層別 Log-rank 検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

安全性；副作用発現頻度は、88.3%（91/103 例）であった。主な副作用は、便秘 31.1%（32/103 例）、味覚異常 18.4%（19/103 例）、血中 CK 増加 16.5%（17/103 例）、血中ビリルビン増加、発疹各 10.7%（11/103 例）、AST 増加、筋肉痛各 9.7%（10/103 例）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当しない

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第Ⅲ相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 J028928）（実施中）

目的：無増悪生存期間を指標として、ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブとアレクチニブの有効性を比較検討する。

実施計画：化学療法未施行もしくは化学療法が1レジメンまで施行された *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者 (*ALK* 阻害剤既治療例を除く) を対象とし、PFS を主要評価項目としてアレクチニブの有効性をクリゾチニブとの比較により検証する。

- ・試験デザイン：中央登録方式による多施設共同非盲検ランダム化比較試験

- ・試験実施予定期間：2013年10月～2020年12月（2018年6月で本試験における本剤の投与は終了し、以降は追跡調査を実施する。

- ・予定登録期間：2013年10月～2017年5月（44カ月）

- ・目標症例数：200例（アレクチニブ群100例、クリゾチニブ群100例）

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の小児患者を対象とした特定使用成績調査 (ALC2001) (実施予定)

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の小児患者を対象とし、使用実態下の副作用発現状況及び有効性を把握する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

使用成績調査： *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での成績

承認条件にもとづき、使用実態下における副作用の発生状況、未知の副作用、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因、及び有効性を把握することを目的に、2014年9月～2017年3月の期間で全症例を対象とした使用成績調査を実施した。

安全性；全国519施設と契約を締結し、登録された1251例のうち、転院による重複症例、本剤未投与の症例を除く1221例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は53.56% (654/1221例)、発現件数は1512件であり、重篤な副作用発現症例率は9.99% (122/1221例)、発現件数は158件であった。

発現した主な副作用(発現率5%以上)の基本語の種類は、血中クレアチニン増加8.19% (100/1221例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加が各7.12% (87/1221例)、血中ビリルビン増加6.30% (77/1221例)、便秘5.89% (72/1221例)であった。発現した主な重篤な副作用(発現症例数5例以上)の基本語の種類は、間質性肺疾患3.11% (38/1221例)、貧血0.90% (11/1221例)、肺臓炎0.49% (6/1221例)、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各0.40% (5/1221例)であった。

有効性；安全性解析対象集団1221例のうち、*ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌以外での使用症例、原発巣及び転移巣が〈有〉以外での使用症例、本剤前治療歴〈有〉症例を除く1194例が有効性解析対象とされた。累積生存率は6カ月88.97% [95%信頼区間：87.01－90.65]、12カ月82.44% [95%信頼区間：80.03－84.58]、18カ月76.23% [95%信頼区間：73.48－78.74]であった。

本調査について、安全性、有効性いずれも特段の対応が必要となるような新たな問題点は認められなかった。

(7) その他

〈*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〉

AF-001JP 試験 (第II相部分)^{1,2)}

試験デザイン、対象、被験者数：「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

試験方法：第I相部分で決定した推奨用量 (300mg 1日2回) を検討した。

「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

投与方法：本剤を1日2回朝・夕に経口連日投与し、中止基準に該当するまで投与を継続した。

投与前2時間及び投与後1時間は絶食 (空腹時投与) とした。

評価項目：主要評価項目；奏効率 (効果安全性評価委員会 [以下、IRC] 評価)

副次的評価項目；安全性 (有害事象、臨床検査値、バイタルサイン)、有効性 (病勢コントロール率 [IRC 評価]、無増悪生存期間 [IRC 評価]、全生存期間)、薬物動態

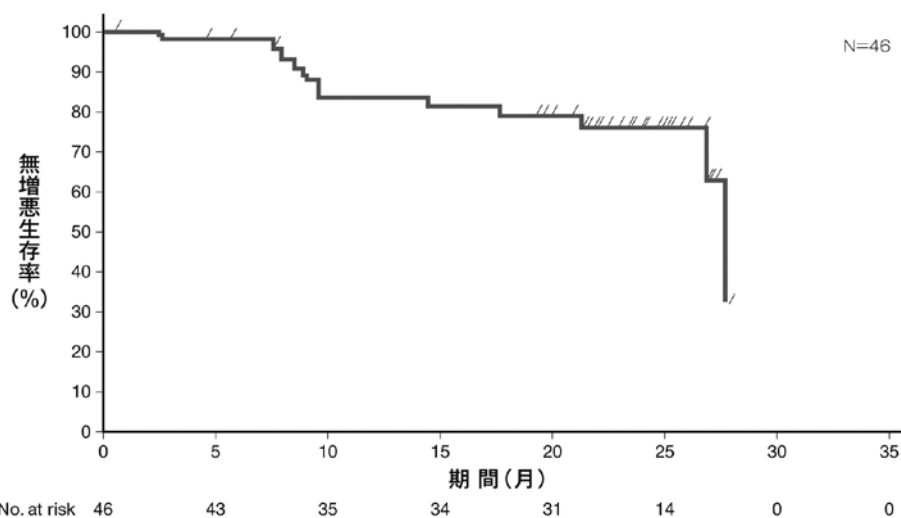
試験結果：有効性；

- ・奏効率：第Ⅱ相部分における奏効率は以下のとおりであった。

抗腫瘍効果 (46 例)	
奏効率 (CR+PR)	93.5% [95%信頼区間：82.1-98.6]
CR	9 (19.6%)
PR	34 (73.9%)
SD	1 (2.2%)
PD	0
NE	2 (4.3%) *

* 早期中止による (2014年1月31日データカットオフ時点)

- ・無増悪生存期間：無増悪生存期間の中央値は27.7カ月 [95%信頼区間：26.9-推定不能] と推定された。また、1年無増悪生存割合は83% [95%信頼区間：68-92]、2年無増悪生存割合は76% [95%信頼区間：60-86] であった。(2014年1月31日データカットオフ時点)



- ・全生存期間：全生存期間の中央値は未達であり、2年生存割合は79% [95%信頼区間：63-89] であった。(2014年2月14日データカットオフ時点)
- 安全性*；副作用発現頻度は、96.6% (56/58例) であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加 36.2% (21/58例)、味覚異常 34.5% (20/58例)、AST 増加 32.8% (19/58例)、血中クレアチニン増加 31.0% (18/58例)、便秘、発疹各 29.3% (17/58例) であった。

* 第Ⅰa相部分「300mg 1日2回：空腹時投与」と第Ⅰb相部分「300mg 1日2回：食直後投与」の反復投与時の各6例と第Ⅱ相部分の46例を合わせた58例にて安全性を評価した。

〈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〉

ALC-ALCL 試験⁶⁾

試験デザイン、対象、被験者数：「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

試験方法：6歳以上の再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

投与方法：本剤1回300mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与した。ただし、体重35kg未満の被験者には、本剤1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与した。21日間反復投与を1サイクルとし、原則として、最大16サイクルまでとして、17サイクル以降も投与継続が必要と主治医が判断した被験者は、継続投与を可とした。

評価項目：主要評価項目；奏効率 (中央判定委員会) (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma)

副次的評価項目；完全寛解率、奏効期間、無増悪生存期間、無イベント生存期間、全

生存期間

探索的評価項目；微小播種病変、血中抗 ALK 抗体価
安全性、薬物動態

試験結果：有効性、安全性及び薬物動態解析対象集団には全 10 例が採用された。

有効性（2017 年 12 月 10 日データカットオフ時点）；

- ・奏効率：中央判定委員会の判定*による奏効率は以下のとおりであった。なお、事前に設定された閾値は 50%であった。

抗腫瘍効果（10 例）	
奏効率（CR+PR）	80.0% [両側 90%信頼区間：56.2-95.9] **
CR	6
PR	2
SD	0
PD	2

* FAS 解析

** 逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）で算出した 90%信頼区間は 49.3-96.3%であった。

<奏効率のサブグループ解析>

主要評価項目である中央判定委員会の判定による奏効率について、年齢（15 歳未満 [小児]、15 歳以上）、体重（35kg 以上、35kg 未満）及び再発・難治性の状況のサブグループ別に評価した結果は、以下のとおりであった。

項目	症例数	奏効例（CR+PR）
全体	10	8
年齢	15 歳未満	4
	15 歳以上	4
体重	35kg 以上	6
	35kg 未満	2
再発・難治性	再発	6
	難治性	2

照会事項への回答のため、体重（35kg 以上、35kg 未満）及び再発・難治性の状況別のサブグループ解析を実施した。

再発・難治性は、以下のように定義した。

再発：標準的な化学療法後に再発又は増悪した患者

難治性：標準的な化学療法中に PD となった、又は治療後に CR もしくは PR が得られなかった患者

- ・完全寛解率：中央判定委員会の判定による完全寛解率は、60.0% [両側 90%信頼区間：34.3-83.0] であった。
- ・奏効期間：CR 又は PR と判定された 8 例のうち、データカットオフ時点までに 2 例が PD と判定され、奏効期間はそれぞれ 64 日及び 95 日であった。データカットオフ時点で打ち切りであった 6 例について、CR 又は PR と判定されてから打ち切りまでの期間の範囲は 150-758 日であった。
- ・無増悪生存期間：Kaplan-Meier 法で推定した 1 年無増悪生存割合は 58.3% [両側 90%信頼区間：28.6-79.3] であった。データカットオフ時点で、PD 又は原因を問わない死亡は 4 件認められた。
- ・無イベント生存期間：データカットオフ時点で、Kaplan-Meier 法で推定した 1 年無イベント生存割合は 70.0% [両側 90%信頼区間：39.6-87.2] であった。PD を含む治療の失敗又は何らかの理由*による治療の中止は 3 件認められた。
* PD、毒性、患者の意向、進行が証明されないまま幹細胞移植以外の新たな治療を開始した場合、死亡等
- ・全生存期間：データカットオフ時点で、死亡は 3 件認められた。Kaplan-Meier 法で推定した 1 年全生存割合は 70.0% [両側 90%信頼区間：39.6-87.2] であった。

安全性 (2017年12月10日データカットオフ時点) ;

副作用発現頻度は、100.0% (10/10例)であった。主な副作用は、斑状丘疹状皮疹 40.0% (4/10例)、上気道感染、気管支炎、血中Al-P増加各 30.0% (3/10例)であった。

薬物動態 ; 「VII-1 (2) - 2) 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」「VII-10 (2) 小児等」参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

クリゾチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁾

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び未分化大細胞リンパ腫では、*ALK* チロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。

アレクチニブは、*ALK* チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、*ALK*融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *ALK* を含めた各種キナーゼに対する酵素阻害活性の検討⁷⁻⁹⁾

ALK 細胞内ドメインをはじめとする各種組換えヒトキナーゼを用いて、本薬の酵素阻害活性における選択性を検討したところ、本薬は *ALK*、*RET* に対し低濃度で阻害活性を示し、その IC_{50} はそれぞれ 1.9nmol/L、4.8nmol/L であった。一方、インスリン受容体 (*INSR*) 及びキナーゼ挿入ドメイン受容体 (*KDR*) に対して、それぞれ 550 及び 1400nmol/L の IC_{50} を示した。I 型インスリン様増殖因子受容体 (*IGF1R*) 及び肝細胞増殖因子受容体 (*c-MET*) 等、その他 20 種のキナーゼに対する IC_{50} は 5000nmol/L 以上であった。

クリゾチニブの獲得耐性に関与する点変異型 C1156Y 及び L1196M 並びに神経芽腫の発症に関与する活性化変異型 F1174L 及び R1275Q の *ALK* に対する酵素阻害活性について検討したところ、 IC_{50} は 0.93~3.5nmol/L で変異を持たない *ALK* と同程度の酵素阻害活性を示した。

各種キナーゼに対するアレクチニブの阻害活性

Class	Enzyme	IC_{50} (nmol/L)
Tyrosine kinase	<i>ALK</i>	1.9
	<i>ALK</i> (C1156Y)	0.93
	<i>ALK</i> (F1174L)	1.0
	<i>ALK</i> (L1196M)	2.1
	<i>ALK</i> (R1275Q)	3.5
	<i>RET</i>	4.8
	<i>INSR</i>	550
	<i>KDR</i>	1400
	<i>ABL</i>	> 5000
	<i>c-MET</i>	> 5000
	<i>EGFR</i>	> 5000
	<i>FGFR2</i>	> 5000
	<i>HER2</i>	> 5000
	<i>IGF1R</i>	> 5000
	<i>JAK1</i>	> 5000
	<i>KIT</i>	> 5000
<i>PDGFRβ</i>	> 5000	
<i>SRC</i>	> 5000	
Serine/threonine kinase	<i>AKT1</i>	> 5000
	Aurora A	> 5000
	<i>CDK1</i>	> 5000
	<i>CDK2</i>	> 5000
	<i>MEK1</i>	> 5000
	<i>PKA</i>	> 5000
	<i>PKCα</i>	> 5000
	<i>PKCδ1</i>	> 5000
	<i>PKCδ2</i>	> 5000
	Raf-1	> 5000

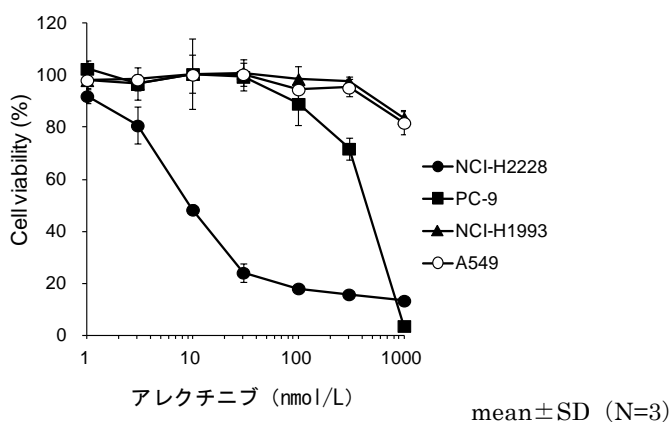
2) ヒト癌細胞株における増殖阻害効果

① *ALK* 融合遺伝子陽性及び陰性のヒト癌細胞株における増殖阻害効果¹⁰⁾

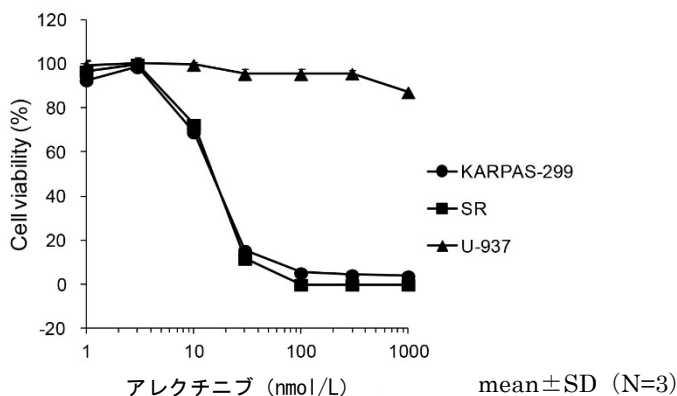
ALK 融合遺伝子陽性及び陰性のヒト非小細胞肺癌細胞株を用いて、本薬の細胞増殖阻害効果を検討した。*EML4-ALK* 融合遺伝子陽性細胞株 NCI-H2228 に対し本薬は強い増殖阻害活性を示し、 IC_{50} は 12nmol/L であった。一方、*ALK* 融合遺伝子陰性の 3 株 (*ALK* 融合遺伝子を有していない非小細胞肺癌由来の細胞株で、*EGFR* の Exon19 欠損型変異を有する PC-9 細胞株、*c-MET* 遺伝子が増幅している NCI-H1993 細胞株、*KRAS* 遺伝子の活性型変異を有する A549 細胞株) に対する IC_{50} は、PC-9 では 400nmol/L、NCI-H1993 及び A549 では 1000nmol/L 以上と細胞増殖阻害効果は弱かった。

同様に、ヒトリンパ腫細胞株に対する本薬の細胞増殖阻害効果を検討した。*NPM-ALK* 融合遺伝子を有するヒト未分化大細胞型リンパ腫細胞株の KARPAS-299 及び SR に対する IC_{50} は 14nmol/L と、細胞増殖を阻害した。一方、*ALK* 融合遺伝子陰性のヒト組織球性リンパ腫細胞株 U-937 に対する IC_{50} は 1000nmol/L 以上で、細胞増殖阻害を示さなかった。

ALK 融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌細胞株に対する選択的な細胞増殖阻害効果



ALK 融合遺伝子陽性のヒトリンパ腫細胞株に対する選択的な細胞増殖阻害効果



② 細胞内における *ALK* 阻害作用¹⁰⁾

本薬による細胞内での *ALK* 活性阻害を評価するために、*ALK* 活性化の指標となる *ALK* のリン酸化をイムノブロット法により解析した。本薬の処理を行った *ALK* 融合遺伝子陽性細胞株 NCI-H2228 と KARPAS-299 の両細胞株でリン酸化 *ALK* の消失が認められたことから、本薬による細胞内での *ALK* 活性の阻害が確認された。この *ALK* 活性阻害が *ALK* 融合遺伝子陽性の癌細胞株に対する細胞増殖阻害効果を引き起こすと考えられる。

3) ヒト主要代謝物の *ALK* に対する阻害活性¹¹⁾

ヒトにおける本薬の主要代謝物 (M-4) の *ALK* に対する酵素阻害活性を評価したところ、組換えヒト *ALK* に対して阻害活性を示し、その IC_{50} は 1.2nmol/L で本薬と同程度であった。また、細胞内 *ALK* を阻害することに基づく M-4 の増殖阻害活性を *EML4-ALK* 融合遺伝子陽性細胞

株 NCI-H2228 を用いて評価したところ、M-4 は NCI-H2228 細胞株に対する増殖阻害活性を示し、その IC₅₀ は 37nmol/L であった。

4) ヒト癌細胞株移植マウスにおける抗腫瘍効果

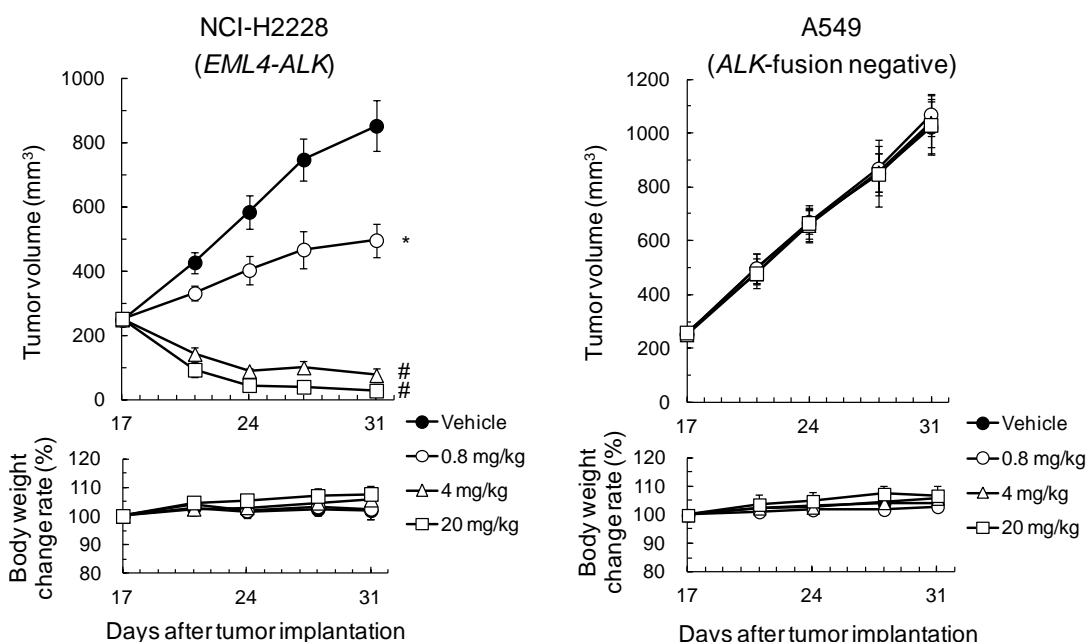
① ヒト非小細胞肺癌移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果¹²⁾

ヒト非小細胞肺癌細胞株である *EML4-ALK* 融合遺伝子陽性の NCI-H2228 及び *ALK* 融合遺伝子陰性の A549 を重症複合型免疫不全 (以下、SCID) マウスに皮下移植したモデルを用いて、本薬 (0.8、4、20mg/kg) を 14 日間経口投与し、抗腫瘍効果を評価した。

EML4-ALK 融合遺伝子陽性の NCI-H2228 のモデルにおいて、本薬投与群はいずれの用量においても対照群に対して統計学的に有意な腫瘍増殖阻害効果が認められ、4mg/kg 以上においては腫瘍の退縮が観察された。なお、本薬投与によるマウスの体重減少は認められなかった。一方、*ALK* 融合遺伝子陰性の A549 のモデルにおいては、有意な腫瘍増殖阻害効果は認められなかった。

これらの結果から、本薬の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌モデルに対する選択的な抗腫瘍効果が示された。

NCI-H2228 及び A549 に対するアレクチニブの抗腫瘍効果



mean ± SD (N=7)

上段：腫瘍体積、下段：マウスの体重百分率

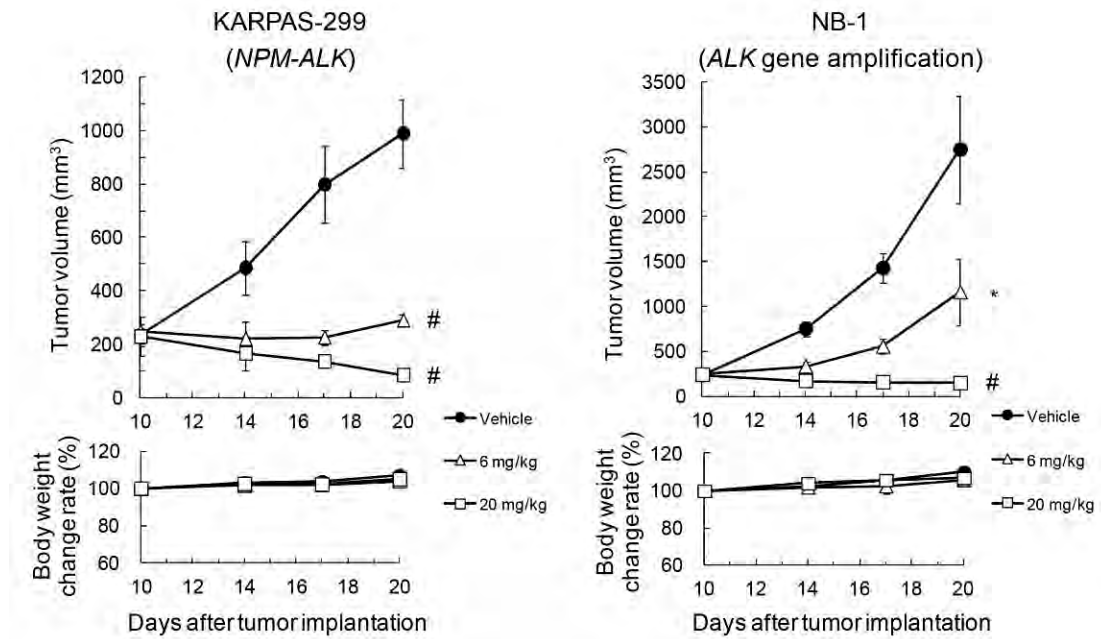
*：対照群に対して P = 0.0006 (パラメトリック Dunnett 型多重比較検定)

#：対照群に対して P < 0.0001 (パラメトリック Dunnett 型多重比較検定)

② ヒトリンパ腫及び神経芽腫移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果¹²⁾

NPM-ALK 融合遺伝子を有するヒト未分化大細胞型リンパ腫細胞株 KARPAS-299 及び *ALK* 融合遺伝子の増幅を有するヒト神経芽腫細胞株 NB-1 を SCID マウスに皮下移植したモデルに本薬 (6、20mg/kg) を 11 日間経口投与し、抗腫瘍効果を評価した。その結果、両モデルにおいて、本薬投与群では対照群に対して統計学的に有意な腫瘍増殖阻害効果が認められ、20mg/kg では腫瘍の退縮が観察された。本薬は非小細胞肺癌以外の *ALK* の遺伝子異常を有する腫瘍に対しても抗腫瘍効果をもたらすことが示された。

KARPAS-299 及び NB-1 に対するアレクチニブの抗腫瘍効果



mean ± SD (N=4 又は 5)

上段：腫瘍体積、下段：マウスの体重百分率

*：対照群に対して P = 0.0003 (パラメトリック Dunnett 型多重比較検定)

#：対照群に対して P < 0.0001 (パラメトリック Dunnett 型多重比較検定)

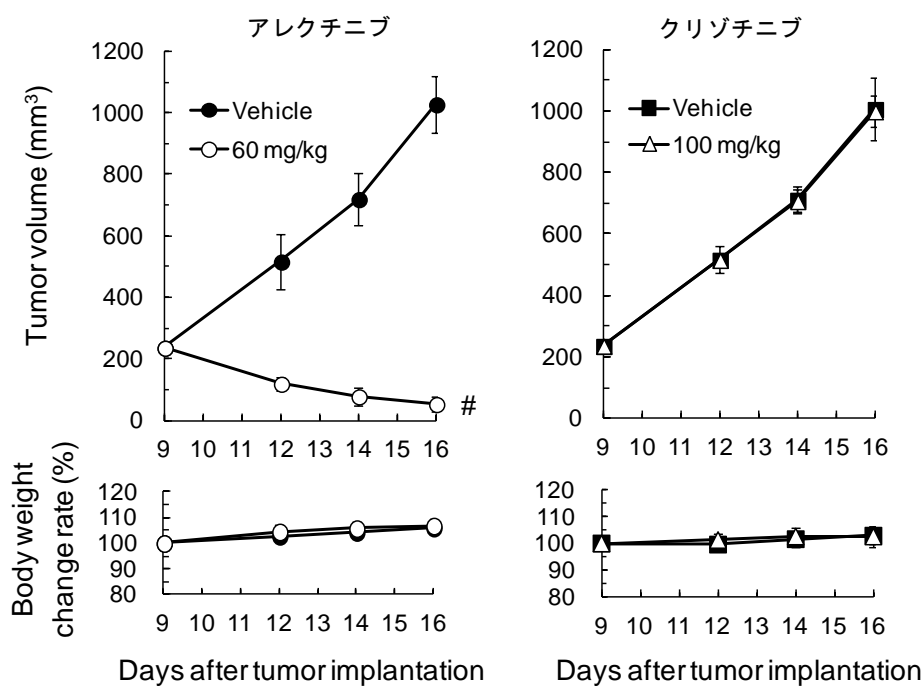
③ ヒト非小細胞肺癌移植マウスモデルにおける腫瘍内の ALK 阻害作用¹²⁾

EML4-ALK 融合遺伝子陽性の NCI-H2228 細胞株を SCID マウスに皮下移植したマウスモデルに本薬 (20mg/kg) を単回経口投与し、腫瘍中の ALK のリン酸化に対する作用を免疫ブロット法により解析した。その結果、本薬投与により ALK のリン酸化が抑制され、腫瘍内で ALK 活性が阻害されることが確認された。

5) クリゾチニブ耐性変異型 ALK 発現細胞株移植マウスにおける抗腫瘍効果¹³⁾

EML4-ALK のクリゾチニブ耐性変異体 L1196M をマウス前駆 B リンパ球細胞株 Ba/F3 に強制発現させ、*EML4-ALK*L1196M 依存的に増殖する細胞株を樹立した。この *EML4-ALK*L1196M を発現した Ba/F3 細胞株を SCID マウスの皮下に移植したモデルに本薬 (60mg/kg) を 7 日間経口投与し、抗腫瘍効果を評価した。その結果、本薬投与群は対照群に対して統計学的に有意な腫瘍増殖阻害効果と腫瘍の退縮が認められた。一方、クリゾチニブ (100mg/kg) 投与群においては有意な腫瘍増殖抑制効果は認められなかった。以上のことから、本薬はクリゾチニブ耐性に関与するゲートキーパー残基の変異体 *EML4-ALK* L1196M を有する腫瘍に対しても有効であることが示唆された。

EML4-ALK L1196M 発現 Ba/F3 に対するアレクチニブの抗腫瘍効果



mean ± SD (N=7)

上段：腫瘍体積、下段：マウスの体重百分率

#：対照群に対して P < 0.0001 (パラメトリック Dunnett 型多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

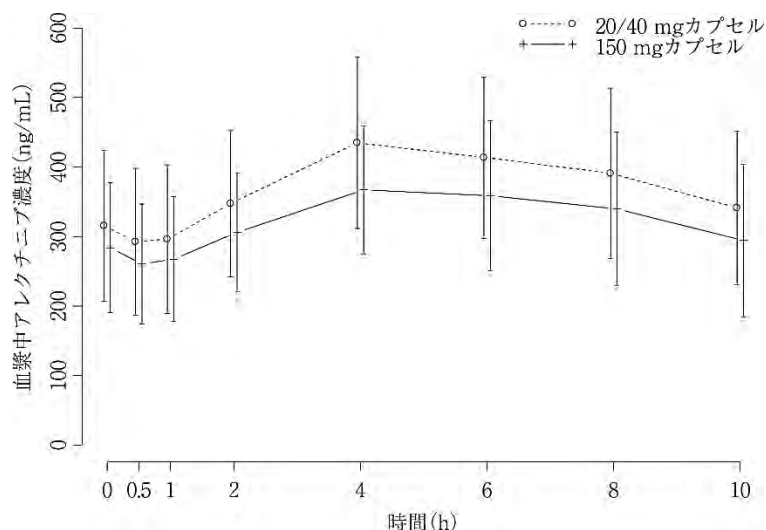
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) *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¹⁴⁾

150mg カプセル又は 20/40mg カプセル*を用いて、*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 34 例に 1 回 300mg を空腹時（投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食）に 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータ、20/40mg カプセル*に対する 150mg カプセルの C_{max} 、 AUC_{last} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を以下に示した。

150mg カプセル又は 20/40mg カプセル*を
300mg 1 日 2 回反復経口投与時（空腹時）の血漿中アレクチニブ濃度推移（mean±SD）



300mg 1 日 2 回反復経口投与時（空腹時）の
血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ（mean±SD）

	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
150mg カプセル	34	4.54±1.87	390±103	3230±914	13.4±8.15 ^{a)}
20/40mgカプセル*	34	4.20±1.77	460±122	3710±1040	12.6±4.94 ^{b)}

a) N=21 b) N=23

20/40mg カプセル*に対する 150mg カプセルの
 AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の 90%信頼区間
AUC_{last}	0.868	0.801—0.941
C_{max}	0.846	0.784—0.913

* : アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

2) 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¹⁵⁾

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成人患者（15 歳以上）5 例を対象に、アレクチニブ 1 回 300mg を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した。

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの
薬物動態パラメータ (mean±SD)

投与群	1回投与量	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng·h/mL)
成人	300mg	5	4.05±3.13	417±155	3170±1210

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

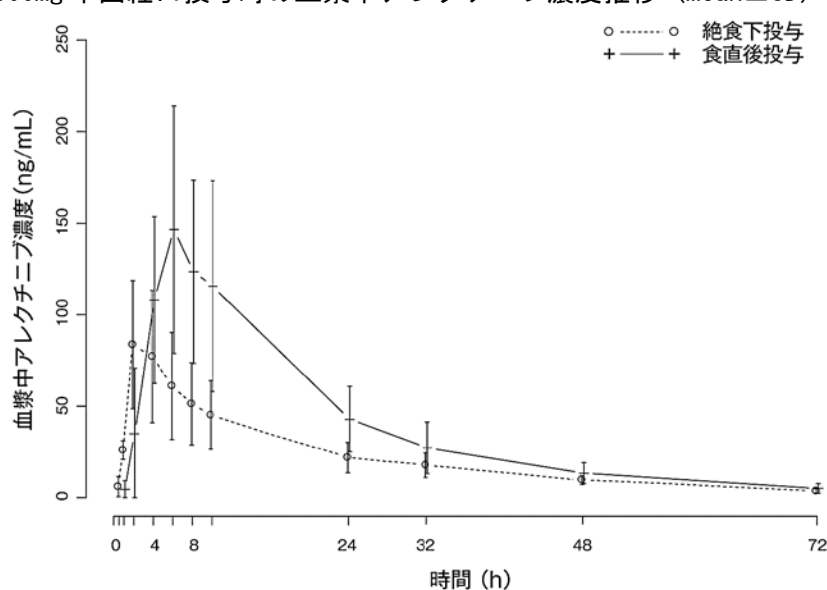
- ①150mg カプセルを用いて *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 31 例に 1 回 300mg を空腹時 (投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食) 又は食後に 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したとき、アレクチニブの T_{max} は食事の影響を受けなかったが、AUC、C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ 1.2 倍に増加した。この変動は、個体間変動 (変動係数は 20~30%程度) と比べて小さく、食事の影響は軽微であった¹⁴⁾。

150mg カプセル反復経口投与時の
食事条件別の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ (mean±SD)

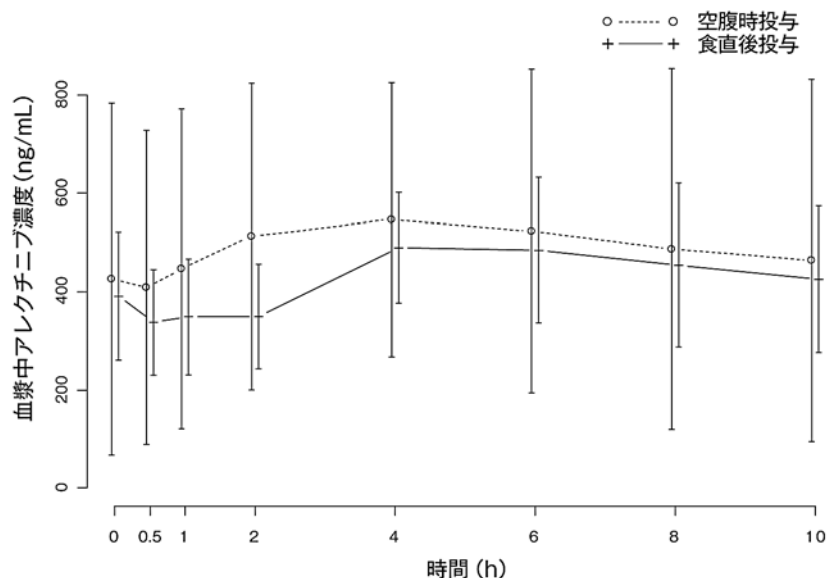
	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng·h/mL)
1 回 300mg	空腹時	31	4.66±1.75	389±105	3210± 944
1 日 2 回反復投与	食後	31	4.92±2.62	467±118	3800±1040

- ②20/40mg カプセル*を用いて、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に 300mg を絶食下 (投与前 10 時間、投与後 2 時間絶食) 又は食後に単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、20/40mg カプセル*を用いて 20~300mg を単回、1 日 2 回 21 日間反復投与時の食事条件別の薬物動態パラメータを以下に示した。単回投与時は、食後投与で AUC と C_{max} はともに、絶食下投与のおよそ 1.8 倍に増加し、T_{max} の平均値も食後投与で 5.89 時間に延長した。なお、反復投与開始から 8 日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では 1 回 20mg 1 日 2 回投与から 1 回 300mg 1 日 2 回投与の範囲で線形性が認められた^{16,17)}。

300mg 単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移 (mean±SD)



300mg 1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移 (mean±SD)



単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ (mean±SD)

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	3	2.62±1.18	60.3±42.2	1030±717	22.3±6.88
240mg	絶食下	3	2.69±1.21	58.6±15.6	920±341	17.7±5.14
	食直後	3	4.63±1.08	118±52.2	2200±804	17.1±2.06
300mg	絶食下	6	2.38±0.799	84.1±35.8	1540±560	19.3±1.95
	食直後	6	5.89±2.07	162±63.6	2700±1030	16.4±4.14

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ (mean±SD)

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	3	4.61±1.15	300±104	2310±598	15.1±2.04 ^{a)}
240mg	空腹時	3	3.33±1.15	385±100	2970±937	20.9±15.8
	食直後	3	5.24±1.13	380±82.8	3300±838	18.5 ^{b)}
300mg	空腹時	6	3.99±2.17	575±322	4970±3260	12.4±3.17 ^{c)}
	食直後	6	5.32±1.58	528±138	4220±1190	16.5±3.83 ^{d)}

a) N=2 b) N=1 c) N=5 d) N=3

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

※承認された用法及び用量は1回300mg (ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg) を1日2回経口投与である。

2) 併用薬の影響

① CYP3A 阻害剤との臨床薬物相互作用試験 (外国人における成績) 18)

健康成人16例を対象に CYP3A 阻害剤であるボサコナゾール (国内未承認) の併用がアレクチニブ 300mg 単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す。

**CYP3A 阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ
薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間**

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{inf}	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物 (M-4)		0.751	0.644-0.877
	未変化体+M-4*		1.36	1.24-1.49
C _{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	代謝物 (M-4)		0.287	0.231-0.355
	未変化体+M-4*		0.933	0.808-1.08

* モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

「Ⅷ-7. 相互作用」の項を参照のこと。

②CYP3A 誘導剤との臨床薬物相互作用試験 (外国人における成績)¹⁸⁾

健康成人 24 例を対象に CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブ 600mg 単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す。

**CYP3A 誘導剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ
薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間**

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{inf}	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物 (M-4)		1.79	1.58-2.02
	未変化体+M-4*		0.816	0.740-0.901
C _{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	代謝物 (M-4)		2.20	1.90-2.55
	未変化体+M-4*		0.961	0.877-1.05

* モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

「Ⅷ-7. 相互作用」の項を参照のこと。

③CYP3A 基質との臨床薬物相互作用試験¹⁸⁾

<外国人における成績>

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 10 例を対象に、アレクチニブ 600mg を 1 日 2 回反復投与時に CYP3A の基質であるミダゾラム 2mg を単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム (未変化体) の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%信頼区間] は、それぞれ 0.919 [0.648-1.31] 及び 0.971 [0.717-1.32] であった。

④プロトンポンプ阻害剤との臨床薬物相互作用試験¹⁹⁾

<外国人における成績>

健康成人 24 例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール 40mg の併用がアレクチニブ 600mg 単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時における本剤 (未変化体) の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%信頼区間] は、それぞれ 1.16 [1.03-1.32] 及び 1.22 [1.09-1.36] であった。

※承認された用法及び用量は 1 回 300mg (ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は 1 回 150mg) を 1 日 2 回経口投与である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 15 例に本剤 20~300mg を絶食下で投与したとき、また 9 例に 240~300mg を食後で投与したときの薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

参考：「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4) クリアランス²⁰⁾

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に本剤 300mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス (CL/F) は、 $200 \pm 62.4 \text{L/h}$ (mean \pm SD) であった。

(5) 分布容積²⁰⁾

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に本剤 300mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積 (V/F) は、 $5720 \pm 2320 \text{L}$ (mean \pm SD) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「VII-3 (2) パラメータ変動要因」参照

(2) パラメータ変動要因²¹⁾

ALK融合遺伝子陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第 I/II 相試験で本剤が投与された被験者 70 例のうち、第 I a 相部分*の 15 例 (331 点)、第 I b 相部分*の 9 例 (186 点)、第 II 相部分*の 46 例 (92 点) から計 609 点の薬物濃度データを用いて本剤の予備的な母集団薬物動態モデルを構築し、年齢、性別、体重、肥満度指数 (BMI)、Al-P、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、クレアチニンクリアランス (CCr)、ECOG PS を用いて共変量探索を実施した結果、AST が共変量として選択され、AST の上昇に伴い見かけのクリアランス (CL/F) が低下する最終モデルが得られた。

* 「V-5 (1) 臨床データパッケージ」参照

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

<外国人における成績>²²⁾

健康成人 6 例を対象にアレクチニブ 600mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 37%であった。

※承認された用法及び用量は 1 回 300mg (ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は 1 回 150mg) を 1 日 2 回経口投与である。

吸収部位：消化管

腸肝循環

<参考：ラット>²³⁾

ラットに [¹⁴C] アレクチニブを静脈内投与したとき、放射能は主として胆汁中に排泄された。胆汁を介して消化管に排泄された放射能の再吸収は極めて低かったことから、本薬の消化管吸収に腸肝循環はほとんど寄与しないことが示唆された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>^{24,25)}

雄の白色ラットに [¹⁴C] アレクチニブ 1mg/kg を単回経口投与したとき、脳（大脳及び小脳）における放射能は他の組織に比べて低かったが、最高濃度到達時間 (T_{max} 、投与後 8～12 時間) の組織／血漿濃度比（以下、T/P）は 0.6～0.9 を示し、投与後 24 時間までの放射能は血漿と同程度の値（T/P：0.5～1.5）で推移した。これに加え、血漿中における薬物関連物質は主として未変化体であったことから、本薬は血液－脳関門を透過すると考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁶⁾

妊娠 17 日目の白色ラットに [¹⁴C] アレクチニブ 1mg/kg を単回経口投与したとき、羊水を除く雌／妊娠時に特有な組織（乳腺、卵巣、子宮、胎盤及び胎膜）及び胎児組織における放射能は母動物の血漿中放射能より高く、血液－胎盤関門透過性が認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

「Ⅶ－5（5）その他の組織への移行性」参照

(5) その他の組織への移行性^{24, 27)}

[¹⁴C] アレクチニブのヒト血液中における *in vitro* 血球移行率は、約 80%であった。

<参考：ラット>

雄の白色ラットに [¹⁴C] アレクチニブ 1mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 4 時間に C_{max} を示し、血漿からの放射能の消失は緩慢で投与後 168 時間まで放射能が検出された。組織中放射能は投与後 4 時間までに広範囲に分布し、評価したほとんどの組織の放射能は投与後 8～12 時間で最高濃度に達した。眼球、脊髄、小脳及び大脳以外の組織における放射能は最高血漿中放射能より高い濃度まで到達した。消化管内容物以外で特に高い放射能を示した組織は、副腎（T/P：180）、ハーダー腺（T/P：340）、肺（T/P：62）、褐色脂肪（T/P：52）及び肝臓（T/P：42）であった。投与後 168 時間で放射能が検出された組織は、副腎（T/P：300）、肝臓（T/P：130）、ハーダー腺（T/P：82）、腎臓（T/P：60）及び褐色脂肪（T/P：60）であったが、これらの組織の放射能は最高値を示したときの放射能の 1.6～5.7%まで低下していた。放射能の消失が血漿の $t_{1/2}$ （41.6 時間）より長かった組織は、血液、腎臓、皮膚及び副腎（42.9～56.0 時間）であった。

雄の有色ラットに [¹⁴C] アレクチニブ 10mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与後 12 時間に C_{max} を示し、白色ラットの血漿中放射能と同様の $t_{1/2}$ （有色では 49.5 時間、白色では 41.6 時間）で消失した。組織中放射能は投与後 12 又は 24 時間で最高濃度を示し、白色ラットと同様に広範囲に分布した。評価したほとんどの組織は血漿より高い放射能に達し、最も高い放射能が検出された組織はメラニン含有組織のブドウ膜であった。ブドウ膜の放射能は投与後 24 時

間で最高濃度 (T/P : 320) を示し、投与後 504 時間においても最高濃度の 54.6%に相当する放射能が検出された。なお、眼球の放射能は投与後 12 時間で最高濃度 (T/P : 1.4) を示し、投与後 504 時間における放射能は最高濃度の 20.5%まで低下していた。皮膚における放射能も有色部は非有色部より高く推移し、有色部における放射能の $t_{1/2}$ は 1.5 倍長かった。ブドウ膜及び眼球を除くほとんどの組織では、放射能の消失パターンは白色ラットと類似していた。

白色ラット単回経口投与時の組織中放射能濃度及び $t_{1/2}$

組織	放射能濃度 (ng eq/g)								$t_{1/2}$ (h)
	4h	8h	12h	24h	48h	72h	120h	168h	
血漿	68.9	50.0	57.8	13.9	6.85	4.05	1.72	0.923	41.6
血液	136 (2.0)	139 (2.8)	202 (3.5)	55.2 (4.0)	15.3 (2.2)	10.2 (2.5)	6.14 (3.6)	ND (NC)	56.0
大脳	36.6 (0.5)	46.9 (0.9)	41.1 (0.7)	21.4 (1.5)	9.70 (1.4)	7.38 (1.8)	ND (NC)	ND (NC)	23.1
小脳	35.0 (0.5)	29.4 (0.6)	36.6 (0.6)	14.8 (1.1)	7.82 (1.1)	ND (NC)	ND (NC)	ND (NC)	17.1
脊髄	39.2 (0.6)	38.6 (0.8)	46.6 (0.8)	21.4 (1.5)	9.46 (1.4)	1.74 (0.4)	ND (NC)	ND (NC)	13.2
眼球	4.05 (0.06)	2.85 (0.06)	2.98 (0.05)	28.4 (2.0)	ND (NC)	ND (NC)	6.02 (3.5)	ND (NC)	NC
ハーパー腺	1010 (15)	3210 (64)	4000 (69)	4790 (340)	2600 (380)	1610 (400)	218 (130)	75.8 (82)	23.0
肺	1580 (23)	2820 (56)	3590 (62)	841 (61)	202 (29)	169 (42)	63.7 (37)	ND (NC)	41.6
肝臓	1390 (20)	2100 (42)	1870 (32)	817 (59)	389 (57)	225 (56)	127 (74)	120 (130)	38.0
腎臓	1050 (15)	1440 (29)	1370 (24)	851 (61)	336 (49)	205 (51)	97.8 (57)	55.7 (60)	51.1
副腎	3930 (57)	8960 (180)	7690 (130)	5370 (390)	1860 (270)	1240 (310)	508 (300)	275 (300)	42.9
褐色脂肪	1100 (16)	2590 (52)	2540 (44)	1410 (100)	590 (86)	346 (85)	137 (80)	55.3 (60)	36.3
皮膚	214 (3.1)	341 (6.8)	682 (12)	595 (43)	278 (41)	174 (43)	97.0 (56)	ND (NC)	48.6
精巣	91.6 (1.3)	156 (3.1)	219 (3.8)	120 (8.6)	40.9 (6.0)	19.4 (4.8)	5.72 (3.3)	ND (NC)	25.6

用量 : 1mg/kg 組織中放射能濃度 : N=1/時点 ND : 検出限界未満 NC : 算出不能
() 内数値 : 各時点における組織/血漿濃度比 (T/P)

(6) 血漿蛋白結合率^{28, 29)}

[¹⁴C] アレクチニブ (評価濃度 : 100、1000 及び 10000ng/mL) のヒト血漿中における *in vitro* 蛋白結合率は、99%以上であった。

[¹⁴C] アレクチニブ (評価濃度 : 100、300 及び 1000ng/mL) のヒト血清アルブミンへの結合率は濃度によらず 97%を示したが、 α_1 -酸性糖蛋白への結合率はいずれの濃度でも低く (結合率 : $\leq 4.9\%$)、ヒト血漿における主結合蛋白はアルブミンであることが示唆された。

6. 代謝

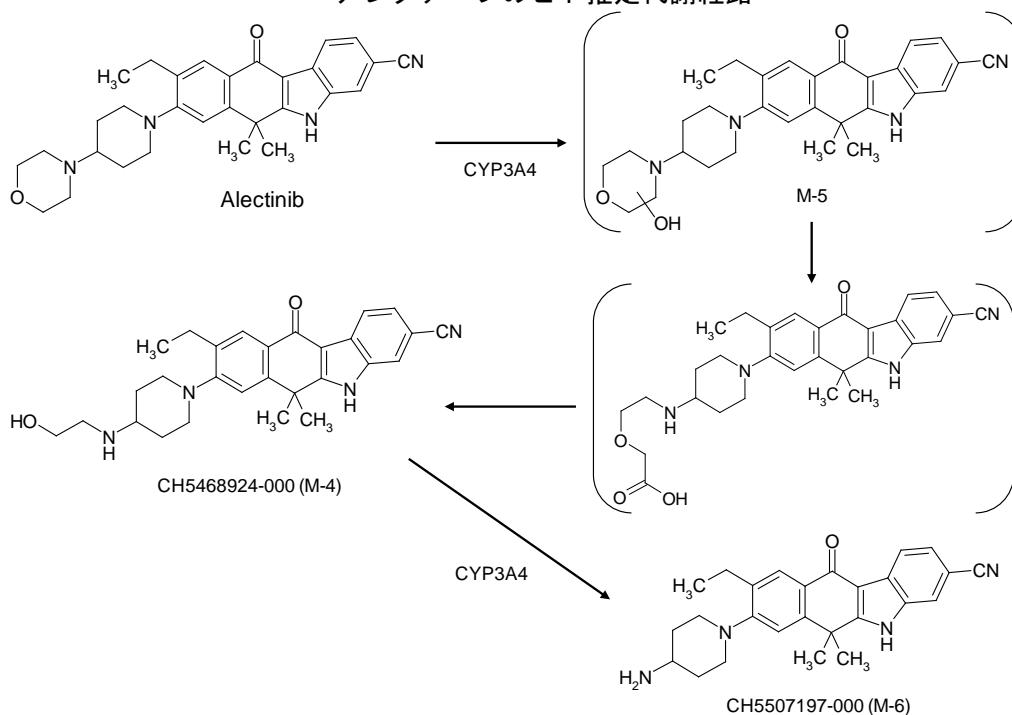
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考 : *in vitro*³⁰⁾

In vitro 代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主に CYP3A4 により代謝されて主要代謝物 (M-4) を生成することが示された。代謝物としては、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物が認められた。

アレクチニブのヒト推定代謝経路



ヒト発現系 CYP では M-4 及び M-6 の生成に CYP1A1、2A6、2B6、2C8/9/19、2D6、3A5 及び 4A11 も関与
 [] の代謝物は推定中間体として記載

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{30,31)}

ヒトの肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた代謝関与酵素の評価から、本薬は CYP により代謝されることが確認され、肝臓における主要代謝酵素は CYP3A4 であることが示唆された (CYP3A 代謝の寄与率: $\geq 47\%$)。また、発現系ヒト CYP を用いた評価では、主要代謝酵素として CYP3A4 が確認された他、M-4 及び M-6 の生成に CYP1A1、2A6、2B6、2C8/9/19、2D6、3A5 及び 4A11 の関与も示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考: *in vitro*¹¹⁾>

アレクチニブの主要代謝物 (M-4) は、アレクチニブと同程度の ALK チロシンキナーゼ阻害活性が示された。

「VI-2 (2) - 3) ヒト主要代謝物の ALK に対する阻害活性」参照

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ^{16,17)}

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に本剤 300mg を絶食下 (投与前 10 時間、投与後 2 時間絶食) 又は食直後で単回経口投与したときと、本剤 1 回 300mg を空腹時 (投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食) 又は食直後で 1 日 2 回 21 日間反復経口投与したときの、ヒトにおけるアレクチニブの主要代謝物 (M-4) の薬物動態パラメータ及び M-4 と未変化体の比 (M-4/P) は以下のとおりであった。

単回又は1日2回反復経口投与時の血漿中未変化体
及びM-4の薬物動態パラメータ (mean±SD)

	食事条件	N	AUC _{last} [*]			C _{max}		
			未変化体 (ng·h/mL)	M-4 (ng·h/mL)	M-4/P (%)	未変化体 (ng/mL)	M-4 (ng/mL)	M-4/P (%)
300mg 単回投与	絶食下	6	1540±560	743±557	45.9±19.7	84.1±35.8	35.0±33.3	37.8±21.3
	食直後	6	2700±1030	1080±413	42.3±11.9	162±63.6	45.7±17.5	29.4±5.77
1回300mg 1日2回反復投与	空腹時	6	4970±3260	1980±596	47.2±15.8	575±322	233±66.6	46.5±16.0
	食直後	6	4220±1190	2030±563	49.8±13.1	528±138	241±71.6	46.1±8.18

* 単回投与：AUC₀₋₇₂、反復投与：AUC₀₋₁₀

7. 排泄

<外国人における成績>²²⁾

健康成人6例を対象に [¹⁴C] アレクチニブ 600mg を単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄されたアレクチニブの未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった。

※承認された用法及び用量は1回300mg（ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg）を1日2回経口投与である。

8. トランスポーターに関する情報

(1) P-糖蛋白 (P-gp)³²⁾

In vitro 試験から、アレクチニブはP-gpに基質としてほとんど認識されないことが示唆された。加えて、アレクチニブによるP-gpの輸送阻害が確認された。

(2) 乳癌耐性蛋白 (BCRP)³²⁾

In vitro 試験から、アレクチニブはBCRPに基質としてほとんど認識されないことが示唆された。加えて、アレクチニブによるBCRPの輸送阻害が確認された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者（外国人における成績）³³⁾

中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブ300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す。

健康成人に対する中等度の肝機能障害患者における
アレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{inf}	未変化体	1.60	1.05 – 2.43
	代謝物 (M-4)	0.806	0.502 – 1.30
	未変化体+M-4 [*]	1.36	0.947 – 1.96
C _{max}	未変化体	1.28	0.865 – 1.88
	代謝物 (M-4)	0.646	0.362 – 1.15
	未変化体+M-4 [*]	1.16	0.786 – 1.72

* モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

**健康成人に対する重度の肝機能障害患者における
アレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間**

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{inf}	未変化体	2.20	1.31 – 3.69
	代謝物 (M-4)	0.656	0.269 – 1.60
	未変化体+M-4*	1.76	0.984 – 3.15
C _{max}	未変化体	1.00	0.551 – 1.83
	代謝物 (M-4)	0.608	0.266 – 1.39
	未変化体+M-4*	0.981	0.517 – 1.86

* モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

(2) 小児等¹⁵⁾

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小児患者 (6 歳以上 15 歳未満) 4 例を対象に、アレクチニブ 1 回 300mg (体重 35kg 以上) あるいは 150mg (体重 35kg 未満) を 1 日 2 回 21 日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示す。

**1 日 2 回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの
薬物動態パラメータ (mean±SD)**

投与群	1 回投与量	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng·h/mL)
体重35kg未満	150mg	2	3.96±0.0589	507±234	3500±1680
体重35kg以上	300mg	2	4.93±1.47	713±317	5820±2260

11. その他

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

<解説>

- 1.1 本剤を含むがん化学療法実施の際に共通した注意事項。
患者の安全確保及び適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者にのみ投与される必要があることから設定した。
また、本剤の投与にあたって、患者又はその家族に対して治療による副作用等の危険性と期待される効果の双方について十分に説明し、同意を得る必要があることから設定した。
- 1.2 AF-001JP 試験（1回 300mg 1日 2回投与例（N=58））において、Grade 1 の間質性肺疾患が 1 例（1.7%）認められている。JO28928 試験（国内第Ⅲ相試験（N=103））では間質性肺疾患が 8 例（7.8%）、Grade 3 以上は 5 例（4.9%）認められ、JP28927 試験（生物学的同等性試験）では Grade 1 の間質性肺疾患が報告されている。
一般的に、間質性肺疾患が発現した場合、致命的な転帰を辿る可能性があるため、初期症状の確認及び胸部 CT 検査等の実施など観察を十分に行うことで、間質性肺疾患が早期に診断されるように設定した。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行うこと。
また治療初期は、入院又はそれに準ずる管理の下で間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

- 2.1 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

製剤の組成

販売名	アレセンサカプセル 150mg
有効成分	1 カプセル中 アレクチニブ塩酸塩 161.33mg（アレクチニブとして 150mg）
添加剤	内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

- 2.2 動物実験において胚・胎児への影響が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中は適切な避妊を行うように指導すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部 CT 検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DL_{CO}) 等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、11.1.2 参照]

8.3 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

<解説>

8.1 一般的に、間質性肺疾患が発現した場合、致命的な転帰を辿る可能性があるため、間質性肺疾患の初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等) について十分な観察を行うとともに、医療機関において速やかに適切な診断が行われるように設定した。

間質性肺疾患の診断にあたっては、胸部 CT 検査等を実施し、基礎疾患に伴う肺・胸膜病変や放射線照射の影響、感染症を鑑別することが重要である。また、必要に応じて、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DL_{CO}) 等の検査を行い、専門の診療科 (呼吸器内科等) と連携すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.2 一般に肝機能障害の症状として、発熱、発疹、そう痒感、黄疸等が挙げられるが、症状があらわれずに肝機能検査値が異常を示すこともあることから、当該事象の発現について適切な診断が行われるように設定した。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.3 AF-001JP 試験及び JO28928 試験において好中球数減少、白血球数減少が、ALC-ALCL 試験において好中球数減少が報告されたことから、当該事象の発現について適切な診断が行われるように設定した。本剤投与期間中は定期的に血液検査を行い、好中球数・白血球数の変動に十分注意すること。また、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

<解説>

9.1.1 AF-001JP 試験 (1 回 300mg 1 日 2 回投与例 (N=58)) において、Grade 1 の間質性肺疾患が 1 例 (1.7%) 認められている。JO28928 試験 (国内第Ⅲ相試験 (N=103)) では

間質性肺疾患が8例(7.8%)、Grade 3以上は5例(4.9%)認められ、JP28927試験(生物学的同等性試験)ではGrade 1の間質性肺疾患が報告されている。このことから、当該事象の発現について想定しうる危険因子を考慮し設定した。

間質性肺疾患の非特異的な危険因子の一つとして既存の肺病変(特に間質性肺炎、肺線維症)の存在が知られている。間質性肺疾患の合併のある患者又はその既往歴のある患者は、間質性肺疾患を発現又は増悪するおそれがあるため、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]

<解説>

AF-001JP試験、JP28927試験及びJO28928試験において、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加等の、ALC-ALCL試験において、AST増加、ビリルビン増加等の肝機能検査値異常が認められており、本剤投与後に肝機能障害が増悪する可能性が否定できないことから設定した。本剤は肝代謝を受けること、NP29783試験(海外臨床薬理試験)において中等度の肝機能障害患者及び重度の肝機能障害患者での血漿中濃度が上昇したとの報告があることから設定した。

「Ⅶ-10. 特定の背景を要する患者」の項を参照のこと。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

<解説>

ラット及びウサギを用いた胚・胎児の発生に関する試験において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異などの胚・胎児毒性が認められた。

また、AF-001JP試験、JP28927試験及びALC-ALCL試験では、妊婦又は妊娠検査陽性の患者を除外しており、試験期間中に妊娠した被験者及び男性被験者のパートナーは認められなかったため、妊婦での安全性の情報は得られていない。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性には、本剤による治療開始時において本剤の胚・胎児毒性について十分説明し、避妊の徹底を指導すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。[2.2、9.4 参照]

<解説>

「Ⅷ-6 (4) 生殖能を有する者」参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

<解説>

本剤のヒト母乳中への移行性は不明であり、授乳中の投与における安全性は確立していないため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈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〉

低体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

〈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〉

小児等を対象とした試験は実施しておらず、使用経験がないことから設定した。

〈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〉

低体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

〈解説〉

AF-001JP 試験においては、300mg 1 日 2 回投与例における 65 歳未満及び 65 歳以上の例数は、それぞれ 53 例及び 5 例であり、高齢者（65 歳以上）の使用経験が限られていた。また、一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。また、*in vitro* 試験において P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が認められた。

〈解説〉

本剤は、チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝されるため、CYP3A4 の阻害薬又は誘導剤と併用すると血漿中濃度が上昇又は低下する可能性が考えられた。

更に、本剤は *in vitro* 試験の結果、ヒト排泄トランスポーターである P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害することも示された。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれ	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A

[16.7.1 参照]	があることから、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
-------------	---	---------------------------------------

<解説>

CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤

本剤は、チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝されるため、CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤と併用すると、血漿中濃度が上昇又は低下する可能性が考えられる。本剤の血漿中濃度変動が、安全性、有効性に影響するおそれがあることから、注意喚起を行うこととした。

「VII-1 (4) - 2) - ①CYP3A 阻害剤との臨床薬物相互作用試験（外国人における成績）」

「VII-1 (4) - 2) - ②CYP3A 誘導剤との臨床薬物相互作用試験（外国人における成績）」

参照

8. 副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
--

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患 (5.3%) [1.2、8.1、9.1.1 参照] 11.1.2 肝機能障害 (頻度不明) AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、9.3 参照] 11.1.3 好中球減少 (11.1%)、白血球減少 (8.2%) [8.3 参照] 11.1.4 消化管穿孔 (頻度不明) 異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1.5 血栓塞栓症 (頻度不明) 肺塞栓症等があらわれることがある。
--

<解説>

11.1.1 AF-001JP 試験（1回 300mg 1日 2回投与例 (N=58)）において、Grade 1 の間質性肺疾患が 1 例 (1.7%) 認められている。発現時期は投与開始 102 日目であり、ステロイド等の治療もなく、軽快が認められている (20/40mg カプセル*承認時)。

なお、AF-001JP 試験においては、上記 1 例に加え、因果関係が否定されている有害事象として放射線性肺臓炎及びアレルギー性胞隔炎が各 1 例報告されている (20/40mg カプセル*承認時)。

JO28928 試験（本剤 1回 300mg 1日 2回投与例 (N=103)）において、間質性肺疾患が 8 例 (7.8%) 認められ、Grade 3 以上は 5 例 (4.9%) であった。間質性肺疾患を発現した 8 例のうち、化学療法の前治療歴のない患者は 3 例 (2.9%)、化学療法の前治療歴のある患者は 5 例 (4.9%) であった。発現時期は投与開始 22~214 日目であり、8 例中 6 例がステロイドや酸素吸入等の治療を受けており、8 例中 6 例で軽快又は回復が認められている**。死亡例は報告されていない (2015 年 12 月時点)。

JP28927 試験（生物学的同等性試験）において、Grade 1 の間質性肺疾患が報告されている (20/40mg カプセル*承認時)。

ALC-ALCL 試験（体重 35kg 以上は 300mg 1日 2回投与、体重 35kg 未満は 150mg 1日 2回投与 (N=10)）においては、間質性肺疾患は報告されていない (2017 年 12 月時

点)。

間質性肺疾患が発生した場合は致命的な転帰をたどる可能性を否定することができないため、注意を要すると考えられる。

初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行うこと。

間質性肺疾患の発現状況

[AF-001JP 試験及び JO28928 試験 (300mg 1日2回投与例、N=161)]

事象名	全 Grade 例数 (%)	CTCAE v4.0によるピーク時の Grade 別発現例数					投与中止 例数	休薬例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
間質性肺疾患	9 (5.6)	3	1	5			9	

間質性肺疾患の発現症例 (JO28928 試験、N=103)

事象名	年齢 性別	化学療法の前治療	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	処置	主な治療	転帰
間質性肺疾患	80歳代 女性	あり (PEM)	3	重篤	215		中止	ステロイド剤、 酸素療法	回復**
間質性肺疾患	50歳代 女性	あり (CBDCA+PTX)	3	重篤	23	103	中止	ステロイド剤、抗菌薬、 酸素療法、鎮咳剤	回復
間質性肺疾患	40歳代 男性	あり (CDDP+PEM)	3	重篤	24		中止	ステロイド剤	軽快
間質性肺疾患	70歳代 女性	あり (CDDP+VNB、PEM)	3	重篤	205	52	中止	ステロイド剤、抗菌薬、 酸素療法	回復
間質性肺疾患	70歳代 女性	なし	3	重篤	86		中止	ステロイド剤、抗菌薬、 酸素療法	軽快
間質性肺疾患	70歳代 女性	なし	2	重篤	43		中止	ステロイド剤、 酸素療法、解熱剤	軽快
間質性肺疾患	60歳代 男性	なし	1	非重篤	23		中止	なし	軽快**
間質性肺疾患	60歳代 女性	あり (CBDCA+PEM+BEV)	1	非重篤	27		中止	なし	軽快

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

** 未回復の2例は、最終観察時点で、Grade 3の1例は発現後126日目に転帰回復、Grade 1の1例は発現後36日目に転帰軽快が確認されている。

PEM；ペメトレキセド、CBDCA；カルボプラチン、PTX；パクリタキセル、CDDP；シスプラチン、VNB；ビノレルピン、BEV；ベバシズマブ

11.1.2 海外第 I/II 相試験 (AF-002JG 試験/NP28761 試験) の 1 回 600mg 1 日 2 回投与例において、薬物性肝障害が 1 例報告されている。

AF-001JP 試験 (1 回 300mg 1 日 2 回投与例 (N=58))、JO28928 試験 (本剤 1 回 300mg 1 日 2 回投与例 (N=103)) 及び ALC-ALCL 試験 (体重 35kg 以上は 300mg 1 日 2 回投与、体重 35kg 未満は 150mg 1 日 2 回投与 (N=10)) において、肝機能検査値異常が確認されている (AF-001JP 試験は 20/40mg カプセル*承認時、JO28928 試験は 2015 年 12 月時点、ALC-ALCL 試験は 2017 年 12 月時点)。Hy's Law**に該当する症例、肝不全又は重篤な肝機能障害があらわれた症例はなかったが、ALT と総ビリルビンがともに上昇した症例も確認されていることから、肝臓への影響は注意を要する。

なお、AF-001JP 試験において検査値変動の詳細を確認した結果、肝機能検査値の異常は、投与初期 (2 カ月以内) にあらわれる傾向が認められた。その後、AST、ALT は、休薬等によりおよそ 3 週間以内に改善し、回復する傾向を認めたが、総ビリルビンについては、休薬等により改善はみられるものの、本剤投与期間中は正常値の上限 (1.0mg/dL) の 3 倍以下 (Grade 1~2) を維持する傾向が認められた。

本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、異常が認められた場合には本剤を休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。

肝機能検査値異常の発現状況

[AF-001JP 試験及び JO28928 試験 (300mg 1日2回投与例、N=161)]

事象名	全 Grade 例数 (%)	CTCAE v4.0 によるピーク時の Grade 別発現例数					投与中止 例数	休薬例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
血中ビリルビン増加	32 (19.9)	9	21	2				7
AST 増加	29 (18.0)	25	4					2
ALT 増加	23 (14.3)	19	2	2			1	3
血中 Al-P 増加	10 (6.2)	8	2					1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1						

[ALC-ALCL 試験 (体重 35kg 以上は 300mg 1日2回投与、
体重 35kg 未満は 150mg 1日2回投与、N=10)]

事象名	全 Grade 例数 (%)	CTCAE v4.0 によるピーク時の Grade 別発現例数					投与中止 例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
血中 Al-P 増加	3 (30.0)	1	2				
AST 増加	1 (10.0)	1					
血中ビリルビン増加	1 (10.0)		1				

Grade 3 以上の肝機能検査値異常の発現症例

事象名	年齢 性別	Grade	重篤性	最悪値	発現時期 (日)	持続期間 (日)	処置	主な治療	転帰 (転帰時の値)
ALT 増加	20 歳代 女性	3	非重篤	262IU/L	12	65	休薬	肝機能改善薬	回復 (35IU/L)
ALT 増加	40 歳代 女性	3	非重篤	193IU/L	85	161	投与中止	肝機能改善薬	軽快 (74IU/L)
血中ビリルビン増加	20 歳代 女性	3	非重篤	3.7mg/dL	18	持続中	休薬	なし	未回復
血中ビリルビン増加	40 歳代 男性	3	非重篤	3.1mg/dL	103	29	休薬	なし	回復 (1.2mg/dL)

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

** Hy's Law : Hy Zimmerman により提唱された法則で、臨床試験で以下の 3 項目を満たす患者が 1 例以上認められた場合、被験薬が重篤な肝障害を起こす可能性があることを示す。

Hy's Law の 3 要素

- ・ AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上に増加。
- ・ 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に増加し、Al-P 増加を伴わない。
- ・ アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンがともに増加する原因が他に認められない。
(例：A 型、B 型又は C 型肝炎、急性肝疾患、肝障害の原因となる他の薬剤を併用した等の理由が見当たらない)

※承認された用法及び用量は 1 回 300mg (ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は 1 回 150mg) を 1 日 2 回経口投与である。

11.1.3 AF-001JP 試験 (1 回 300mg 1日2回投与例 (N=58)) 及び JO28928 試験 (本剤 1 回 300mg 1日2回投与例 (N=103)) において、好中球数減少、白血球数減少が確認されている (AF-001JP 試験は 20/40mg カプセル*承認時、JO28928 試験は 2015 年 12 月時点)。好中球数減少、白血球数減少は、概ね投与早期 (21 日目まで) にあらわれ、その後、好中球数は 1500/ μ L 以上 (Grade 1)、白血球数は 3000/ μ L 以上 (Grade 1) を推移する傾向が認められた。なお、好中球数減少あるいは白血球数減少に伴い、重度の感染症を併発した症例はなかった。ALC-ALCL 試験 (1 回 300mg 1日2回投与例、体重 35kg 未満の患者では 1 回 150mg 1日2回投与例、(N=10)) においては、好中球数減少が 1 例報告されたが、好中球減少に伴う感染症の発現は認められなかった (2017 年 12 月時点)。

本剤投与中は定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を行い、好中球数、白血球数の変動に十分注意すること。また、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた

場合には、本剤を休薬するなど適切な処置を行うこと。

好中球数減少、白血球数減少の発現状況
[AF-001JP 試験及び JO28928 試験 (300mg 1日2回投与例、N=161)]

事象名	全 Grade 例数 (%)	CTCAE v4.0 によるピーク時の Grade 別発現例数					投与中止 例数	休薬例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
好中球数減少	18 (11.2)	1	11	6				7
白血球数減少	14 (8.7)	5	8	1				1

**[ALC-ALCL 試験 (300mg 1日2回投与例、
 体重 35kg 未満の患者では 150mg 1日2回投与例、N=10)]**

事象名	全 Grade 例数 (%)	CTCAE v4.0 によるピーク時の Grade 別発現例数					投与中止 例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
好中球数減少	1 (10.0)			1			

Grade 3 以上の好中球数減少、白血球数減少の発現症例

事象名	年齢 性別	Grade	重篤性	最悪値 (/μL)	発現時期 (日)	持続期間 (日)	処置	主な治療	転帰
好中球数減少	50 歳代	3	非重篤	830	3	43	なし	なし	回復
白血球数減少	女性	3	非重篤	1,900	3	85	なし	なし	回復
好中球数減少	30 歳代 女性	3	非重篤	900	8	22	休薬	G-CSF	回復
好中球数減少	20 歳代 女性	3	重篤	880	18	56	休薬	なし	回復
好中球数減少	30 歳代 男性	3	非重篤	960	69	8	休薬	なし	回復
好中球数減少	40 歳代 男性	3	非重篤	760	13		なし	なし	未回復
好中球数減少	60 歳代 女性	3	非重篤	980	169	36	なし	なし	回復
好中球数減少	70 歳代 男性	3	非重篤		84	22	なし		回復

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

- 11.1.4 AF-001JP 試験 (1回 300mg 1日2回投与例 (N=58))、JO28928 試験 (本剤 1回 300mg 1日2回投与例 (N=103)) 及び ALC-ALCL 試験 (1回 300mg 1日2回投与例、体重 35kg 未満の患者では 1回 150mg 1日2回投与例 (N=10)) において、消化管穿孔は認められなかったが (AF-001JP 試験は 20/40mg カプセル*承認時、JO28928 試験は 2015 年 12 月時点、ALC-ALCL 試験においては 2017 年 12 月時点)、国際共同第 I/II 相試験 (NP28673 試験) の 1回 600mg 1日2回投与例において、腸管穿孔が 1例認められ、死亡に至っていることが報告されている (20/40mg カプセル*承認時)。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

※承認された用法及び用量は 1回 300mg (ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は 1回 150mg) を 1日2回経口投与である。

- 11.1.5 AF-001JP 試験 (1回 300mg 1日2回投与例 (N=58)) 及び ALC-ALCL 試験 (1回 300mg 1日2回投与例、体重 35kg 未満の患者では 1回 150mg 1日2回投与例、(N=10)) において、血栓塞栓症は認められなかったが (AF-001JP 試験は 20/40mg カプセル*承認時、ALC-ALCL 試験においては 2017 年 12 月時点)、JO28928 試験 (本剤 1回 300mg 1日2回投与例 (N=103)) において、Grade 2 の末梢血管塞栓症が 1例報告されている (2015 年 12 月時点)。JP28927 試験 (生物学的同等性試験) において、Grade 3 の肺動脈血栓症が 1例報告されている。国際共同第 I/II 相試験 (NP28673 試験) の 1回

300mg 1日2回投与例において、肺塞栓症が1例報告されている（2014年6月時点）。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

* アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	15%以上	5%以上～ 15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚異常 (23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
消化器	便秘 (29.8%)	口内炎、悪心、下痢	胃腸炎、嘔吐、歯周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図 T 波逆転	
呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
皮膚	発疹 (24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙縮	
肝臓	血中ビリルビン増加、AST 増加	ALT 増加、血中 AI-P 増加	硬化性胆管炎、LDH 増加	
腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	
その他	血中 CK 増加	けん怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

<解説>

副作用の発現状況は、AF-001JP 試験（1回 300mg 1日2回投与例（N=58））、JO28928 試験（本剤 1回 300mg 1日2回投与例（N=103））及び ALC-ALCL 試験（体重 35kg 以上は 300mg 1日2回投与、体重 35kg 未満は 150mg 1日2回投与（N=10））において認められた副作用を集計した。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

<AF-001JP 試験及び J028928 試験の 300mg 1 日 2 回投与例、N=161>

副作用名 MedDRA ver. 16.1	発現例数 (%)	CTCAE v4.0 による Grade*別発現例数				
		G1	G2	G3	G4	G5
臨床検査	84 (52.2)	27	38	17	2	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (14.3)	19	2	2		
アミラーゼ増加	1 (0.6)	1				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (18.0)	25	4			
血中ビリルビン増加	32 (19.9)	9	21	2		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	29 (18.0)	17	5	5	2	
血中クレアチニン増加	27 (16.8)	16	11			
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)		1			
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	1				
血中マグネシウム減少	1 (0.6)	1				
血中カリウム増加	1 (0.6)			1		
血中ナトリウム減少	1 (0.6)	1				
血中トリグリセリド増加	3 (1.9)	2	1			
心電図 QT 延長	2 (1.2)	1		1		
好酸球数増加	1 (0.6)	1				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1				
ヘモグロビン減少	2 (1.2)	1	1			
リンパ球数減少	2 (1.2)		1	1		
血中ミオグロビン増加	1 (0.6)	1				
好中球数減少	18 (11.2)	1	11	6		
酸素飽和度低下	1 (0.6)	1				
体重減少	2 (1.2)	1	1			
体重増加	1 (0.6)	1				
白血球数減少	14 (8.7)	5	8	1		
尿沈渣陽性	1 (0.6)	1				
血中リン増加	1 (0.6)	1				
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (6.2)	8	2			
胃腸障害	79 (49.1)	62	14	3		
腹部不快感	2 (1.2)	2				
腹部膨満	1 (0.6)		1			
腹痛	1 (0.6)	1				
上腹部痛	2 (1.2)	2				
口唇炎	2 (1.2)	2				
便秘	49 (30.4)	40	8	1		
下痢	11 (6.8)	10	1			
口内乾燥	1 (0.6)	1				
腸炎	3 (1.9)	1	1	1		
胃ポリープ	1 (0.6)	1				
胃炎	2 (1.2)	1	1			
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)		1			
舌炎	1 (0.6)	1				
痔核	1 (0.6)		1			
悪心	17 (10.6)	16	1			
膵炎	1 (0.6)			1		
歯周病	1 (0.6)		1			
口内炎	17 (10.6)	15	2			
嘔吐	4 (2.5)	4				
痔出血	1 (0.6)	1				

副作用名 MedDRA ver. 16.1	発現例数 (%)	CTCAE v4.0 による Grade*別発現例数				
		G1	G2	G3	G4	G5
皮膚および皮下組織障害	58 (36.0)	46	8	4		
ざ瘡	1 (0.6)	1				
皮膚炎	1 (0.6)	1				
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.9)	3				
アトピー性皮膚炎	1 (0.6)	1				
薬疹	1 (0.6)	1				
皮膚乾燥	7 (4.3)	7				
湿疹	3 (1.9)	3				
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.6)		1			
過角化	1 (0.6)	1				
爪変色	1 (0.6)	1				
爪の障害	2 (1.2)	2				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.9)	2	1			
光線過敏性反応	1 (0.6)	1				
そう痒症	3 (1.9)	3				
乾癬	1 (0.6)		1			
紫斑	1 (0.6)		1			
発疹	28 (17.4)	26	2			
斑状丘疹状皮疹	8 (5.0)	2	2	4		
皮膚剥脱	2 (1.2)	1	1			
爪色素沈着	1 (0.6)	1				
色素沈着障害	2 (1.2)	2				
神経系障害	51 (31.7)	48	3			
浮動性めまい	2 (1.2)	2				
体位性めまい	1 (0.6)	1				
異常感覚	1 (0.6)	1				
味覚異常	39 (24.2)	38	1			
頭痛	8 (5.0)	8				
感覚鈍麻	2 (1.2)	1	1			
末梢性ニューロパチー	2 (1.2)	2				
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6)	1				
傾眠	2 (1.2)	2				
脳浮腫	1 (0.6)		1			
第7脳神経麻痺	1 (0.6)	1				
嗅覚減退	1 (0.6)	1				
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (19.3)	30	1			
顔面浮腫	1 (0.6)	1				
疲労	3 (1.9)	3				
けん怠感	15 (9.3)	15				
浮腫	1 (0.6)	1				
末梢性浮腫	10 (6.2)	9	1			
発熱	5 (3.1)	5				
口渇	1 (0.6)	1				
筋骨格系および結合組織障害	27 (16.8)	26	1			
関節痛	2 (1.2)	2				
背部痛	1 (0.6)	1				
滑液包炎	1 (0.6)	1				
筋痙縮	2 (1.2)	2				
筋力低下	2 (1.2)	2				
筋肉痛	19 (11.8)	19				

副作用名 MedDRA ver. 16.1	発現例数 (%)	CTCAE v4.0による Grade*別発現例数				
		G1	G2	G3	G4	G5
変形性関節症	1 (0.6)		1			
四肢痛	2 (1.2)	2				
顎痛	1 (0.6)	1				
顎関節症候群	1 (0.6)	1				
感染症および寄生虫症	26 (16.1)	9	14	3		
気管支炎	2 (1.2)		2			
膀胱炎	3 (1.9)	1	2			
歯肉炎	1 (0.6)	1				
帯状疱疹	1 (0.6)		1			
麦粒腫	2 (1.2)		2			
鼻咽頭炎	5 (3.1)	4	1			
中耳炎	3 (1.9)		3			
爪囲炎	4 (2.5)	2	1	1		
歯周炎	2 (1.2)	1	1			
肺炎	2 (1.2)		2			
膿疱性皮疹	1 (0.6)			1		
上気道感染	6 (3.7)	2	4			
尿路感染	1 (0.6)		1			
肺感染	2 (1.2)		2			
細菌性前立腺炎	1 (0.6)			1		
感染性皮膚嚢腫	1 (0.6)	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (13.0)	13	3	5		
咳嗽	2 (1.2)	2				
発声障害	1 (0.6)	1				
呼吸困難	1 (0.6)	1				
しゃっくり	1 (0.6)	1				
間質性肺疾患	9 (5.6)	3	1	5		
胸膜炎	1 (0.6)	1				
気胸	2 (1.2)	2				
湿性咳嗽	2 (1.2)	2				
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)		1			
鼻漏	1 (0.6)		1			
口腔咽頭不快感	1 (0.6)	1				
口腔咽頭痛	1 (0.6)	1				
眼障害	15 (9.3)	10	4	1		
眼精疲労	1 (0.6)	1				
眼瞼炎	1 (0.6)	1				
白内障	1 (0.6)	1				
結膜炎	3 (1.9)	1	2			
眼乾燥	4 (2.5)	2	2			
羞明	2 (1.2)	2				
霧視	1 (0.6)	1				
視力障害	2 (1.2)	2				
硝子体出血	1 (0.6)	1				
眼の異物感	1 (0.6)	1				
黄斑線維症	1 (0.6)			1		
心臓障害	10 (6.2)	7	3			
不整脈	1 (0.6)		1			
徐脈	2 (1.2)	2				
慢性心不全	1 (0.6)		1			
洞性不整脈	1 (0.6)	1				
洞性徐脈	3 (1.9)	3				
心室性不整脈	1 (0.6)	1				
心室性期外収縮	1 (0.6)		1			
代謝および栄養障害	10 (6.2)	5	3	2		
糖尿病	1 (0.6)		1			
高血糖	1 (0.6)		1			
高カリウム血症	1 (0.6)		1			

副作用名 MedDRA ver. 16.1	発現例数 (%)	CTCAE v4.0による Grade*別発現例数				
		G1	G2	G3	G4	G5
高トリグリセリド血症	2 (1.2)		1	1		
高尿酸血症	3 (1.9)	3				
低マグネシウム血症	1 (0.6)	1				
食欲減退	3 (1.9)	2		1		
血液およびリンパ系障害	9 (5.6)	5	2	2		
貧血	9 (5.6)	5	2	2		
肝胆道系障害	5 (3.1)	2	3			
硬化性胆管炎	1 (0.6)		1			
胆石症	1 (0.6)	1				
肝機能異常	2 (1.2)	1	1			
肝障害	1 (0.6)		1			
腎および尿路障害	5 (3.1)	4	1			
頻尿	2 (1.2)	2				
腎機能障害	3 (1.9)	2	1			
精神障害	4 (2.5)	4				
不眠症	4 (2.5)	4				
耳および迷路障害	3 (1.9)	3				
耳鳴	1 (0.6)	1				
回転性めまい	1 (0.6)	1				
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	1				
血管障害	2 (1.2)		2			
高血圧	1 (0.6)		1			
末梢血管塞栓症	1 (0.6)		1			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.2)		1	1		
脂漏性角化症	1 (0.6)		1			
腫瘍出血	1 (0.6)			1		
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1				
女性化乳房	1 (0.6)	1				

※ピーク時

<ALC-ALCL 試験の 300mg 1 日 2 回投与例、体重 35kg 未満の患者では 150mg 1 日 2 回投与例、N=10>

副作用名 MedDRA ver. 14.0	発現例数 (%)	CTCAE v4.03 による Grade [※] 別発現例数				
		G1	G2	G3	G4	G5
臨床検査	6 (60.0)	1	4	1		
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (30.0)	1	2			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1				
血中クレアチニン増加	1 (10.0)	1				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0)		1			
血中ビリルビン増加	1 (10.0)		1			
好中球数減少	1 (10.0)			1		
感染症および寄生虫症	5 (50.0)		4	1		
気管支炎	3 (30.0)		3			
上気道感染	3 (30.0)		3			
急性扁桃炎	1 (10.0)			1		
口唇感染	1 (10.0)	1				
皮膚および皮下組織障害	5 (50.0)	4	1			
斑状丘疹状皮疹	4 (40.0)	4				
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0)	1				
発疹	1 (10.0)		1			
皮膚乾燥	1 (10.0)	1				
皮膚色素過剰	1 (10.0)	1				
胃腸障害	3 (30.0)	1	2			
下痢	2 (20.0)	1	1			
口内炎	2 (20.0)	2				
便秘	2 (20.0)	2				
歯周病	1 (10.0)	1				
嘔吐	1 (10.0)		1			
代謝および栄養障害	3 (30.0)	2		1		
高尿酸血症	2 (20.0)	2				
腫瘍崩壊症候群	1 (10.0)			1		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)		1	1		
けん怠感	1 (10.0)	1				
発熱	1 (10.0)		1			
末梢性浮腫	1 (10.0)			1		
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	2				
関節痛	1 (10.0)	1				
筋肉痛	1 (10.0)	1				
軟部組織障害	1 (10.0)	1				
背部痛	1 (10.0)	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	2				
アレルギー性鼻炎	1 (10.0)	1				
咽頭の炎症	1 (10.0)	1				
咳嗽	1 (10.0)	1				
神経系障害	2 (20.0)	1	1			
頭痛	2 (20.0)	1	1			
神経痛	1 (10.0)	1				
味覚異常	1 (10.0)	1				
眼障害	1 (10.0)	1				
結膜炎	1 (10.0)	1				
腎および尿路障害	1 (10.0)	1				
血尿	1 (10.0)	1				

※ピーク時

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

本剤は、PTP シートから取り出して服用するよう、患者を指導すること。

PTP 包装の薬剤一般に共通する注意事項である。業界自主申し合せ事項*として記載した。

*日本製薬団体連合会 日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった³⁴⁾。

ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響（白色化及び短縮）並びに大腿骨及び胸骨への影響（活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少）が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の 1.9 倍相当では認められなかった³⁵⁾。

<解説>

遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験に基づき設定した。

細菌を用いた復帰突然変異試験において、遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。

培養 CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、染色体構造異常の誘発（染色体構造異常誘発性）は認められなかったが、倍数性細胞の増加が認められ、更に、ラットを用いた *in vivo* 小核試験では、骨髄においてセントロメアを有する小核保有幼若赤血球が増加したことから、本剤が異数性誘発作用を有することが示唆された。

これらの結果より、本剤は DNA 及び染色体に対する直接作用はないが、染色体分配異常を誘発することが示唆された。

ラットの 13 週間反復投与毒性試験において、ラットの切歯が入れかわる期間（約 40 日から 50 日）と一致して、投与 52 日目から 27mg/kg/日群で下顎切歯の白色化が観察され、その後は下顎切歯の短縮も認められた。更に、4 週間反復投与毒性試験では 60mg/kg/日群で、13 週間反復投与毒性試験では 27mg/kg/日群で、大腿骨及び胸骨の両方又はいずれか一方において、軽微又は軽度の活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少が観察された。

これらの結果より、本剤の臨床推奨用量での曝露量の 1.9 倍相当では所見は認められなかったが、切歯への影響（白色化及び短縮）並びに大腿骨及び胸骨への影響（活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少）が示唆された。

反復投与毒性試験における曝露量比

所見	反復投与毒性試験	所見が認められ なかった最大用量 (mg/kg)	AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)			曝露量比
			雄	雌	雌雄平均	雌雄平均
切歯	ラット 13 週間	9	18600	25800	22200	1.9
大腿骨/胸骨	ラット 4 週間	20	38100	33200	35650	3.0
	ラット 13 週間	9	18600	25800	22200	1.9

ヒト曝露量 (600mg [1回 300mg を 1日 2回]) : 11900ng·hr/mL

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験³⁶⁾

安全性薬理試験として、*in vitro* 心血管系試験 (hERG 試験)、カニクイザルを用いた *in vivo* 心血管系試験 (テレメトリー試験)、ラットを用いた中枢神経系試験 (Irwin 変法) 及びラットを用いた呼吸系試験 (全身プレチスモグラフ) をコアバッテリー試験として実施し、本薬が生命機能に及ぼす影響を調べた。更に、ラット摘出血管の収縮及びヒト電位依存性 Cav1.2 チャンネル (L 型 Ca²⁺チャンネル) 電流に本薬が及ぼす影響を調べた。

In vitro 試験において本薬は hERG 電流を IC₂₀ 58ng/mL、IC₅₀ 217ng/mL で阻害し、hERG チャンネル阻害作用が示された。カニクイザルのテレメトリー試験において、15mg/kg までの用量で心電図を含む心血管系パラメータ及び体温に対する影響はなかったが、カニクイザルの探索的テレメトリー試験においては、20 及び 60mg/kg で軽度の血圧低下作用がみられた。血圧低下作用の機序解明のために行った試験において、本薬は高濃度カリウム溶液による血管収縮を抑制し (IC₂₀ : 0.0153 μmol/L (7.38ng/mL)、IC₅₀ : 0.168 μmol/L (81.1ng/mL))、ヒト電位依存性 Cav1.2 チャンネル電流を阻害した (IC₂₀ : 0.203 μmol/L (98ng/mL)、IC₅₀ : 0.461 μmol/L (222ng/mL))。これらの機序解明試験の結果から、本薬は電位依存性 Cav1.2 チャンネルの阻害を介して血管を拡張し、その結果としてカニクイザルで軽度な血圧低下が認められたものと推察された。

ラットにおいて、300mg/kg までの用量で中枢神経系及び呼吸系に対する影響はみられなかった。

(3) その他の薬理試験³⁷⁾

<参考情報>

In vitro スクリーニング試験として、109 種の受容体、イオンチャンネル又はトランスポーターに対するリガンド結合性と、42 種の酵素の活性に対する影響を検討した結果、複数の分子に本薬の影響が認められた。更に本薬がそれらの機能に及ぼす影響を *in vitro* で検討した結果、セロトニン受容体 5-HT_{2B} における活性阻害並びにシナプトソームにおけるセロトニン、ノルエピネフリン及びドパミンの取込み阻害が認められた。このように副次的薬理試験ではシナプトソームへのモノアミンの取込み阻害作用等が *in vitro* で認められたが、中枢神経系への影響を検討した *in vivo* 安全性薬理試験及び最長 13 週間投与した反復投与毒性試験においては、中枢神経系に対する影響を示唆する所見はみられなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁸⁾

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。

本薬の急性毒性はラット及びカニクイザルを用いて評価した。ラットでは小核試験 (0、6、20、60、200、500、1000 及び 2000mg/kg/日、雄 6 例/群) の 2 回目投与翌日までの一般状態及び体重・摂餌量を基に評価し、カニクイザルでは 2 週間予備毒性試験 (0、6、20 及び 60mg/kg/日、雌雄各 1 例/群) の初回投与翌日までの一般状態を基に評価した。ラットの small core 試験では 2000mg/kg/日まで、カニクイザルの 2 週間予備毒性試験では 60mg/kg/日まで、死亡及び状態悪化はなかった。

(2) 反復投与毒性試験³⁵⁾

本薬の反復経口投与毒性はラット及びカニクイザルを用いて評価した。いずれの動物種においても、4 及び 13 週間の反復投与毒性試験で毒性による死亡又は状態悪化はみられなかった。開発初期に探索的に行ったカニクイザルの 2 週間予備毒性試験では、高用量群の 2 例中 1 例が瀕

死状態に陥り、投与 13 日目に切迫剖検した。状態悪化の主因は無便、消化管における内容物貯留及び消化管拡張等の消化器系の異常と考えられ、用量制限毒性は消化器系の異常と判断した。ラット及びカニクイザルの反復経口投与毒性試験において共通してみられた主要な所見は、赤血球系、消化管、肝胆道系及び副腎に対する影響であった。その他に、ラットでは気管、肺、骨及び切歯に対する影響並びに血液凝固時間の延長を伴う回腸の出血性変化もみられた。

4 及び 13 週間反復投与毒性試験でみられた変化は、それぞれ 4 及び 8 週間の休薬期間の後には回復又は回復傾向を示した。

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
4 週間	ラット	経口	0、6、20、60	6 未満
13 週間	ラット	経口	0、3、9、27	3 未満
2 週間予備	カニクイザル	経口	0、6、20、60	6
4 週間	カニクイザル	経口	0、1.7、5、15	1.7 未満
13 週間	カニクイザル	経口	0、1.3、4、12	1.3 未満

13 週間反復投与毒性試験の結果を以下に示す。

1) ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

試験期間を通じ全群で薬物に起因する死亡及び状態悪化はなかった。

3mg/kg/日以上で、体重増加抑制、肺胞の泡沫マクロファージ浸潤、AST 高値、肝細胞の単細胞／限局性壊死、肝臓の類洞壁細胞腫大／黄褐色色素沈着及び副腎束状帯細胞の大型脂肪滴増加がみられた。脾臓の髓外造血増加も認められ、貧血刺激を示唆する所見と考えられた。

9mg/kg/日以上で認められた主な所見は、摂餌量低値、赤血球形態異常、血液中の大型血小板、消化管粘膜のマクロファージ／多核巨細胞／炎症性細胞の浸潤及び増殖帯伸長、粘液を伴う腺胃粘膜上皮の肥大、腺胃上皮の変性、リンパ節のマクロファージ／赤血球貪食／血液吸収、リンパ系組織のリンパ球減少、Al-P 及び肝型 Al-P の高値、雄における網赤血球高値、雌における腸型 Al-P 及び心臓重量高値であった。更に、好中球、 α 2-グロブリン、 β -グロブリンの高値もみられたが、これらは消化管粘膜の炎症性細胞の浸潤により示唆される炎症性変化に伴う二次的な変化と考えられた。

27mg/kg/日では、主に脾臓の成熟巨核球増加、胆管上皮の空胞化／変性／壊死、骨髄の好中球／巨核球の増加、気管粘膜固有層のマクロファージ／多核巨細胞／炎症性細胞の浸潤、小腸粘膜上皮の配列不整／剥離、回腸粘膜の出血、腸間膜リンパ節の多核巨細胞、副腎束状帯細胞の脂肪滴減少、活性化破骨細胞増加、骨梁減少、切歯のエナメル芽細胞の配列不整／変性／壊死、乳頭層／象牙芽細胞層の毛細血管拡張、下垂体前葉の軽微な萎縮、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び総白血球・無機リンの高値がみられ、雄でプロトロンビン時間が延長した。雌では更に気管粘膜上皮の配列不整、下顎切歯の白色化／短縮、切歯の象牙芽細胞の配列不整、骨型 Al-P 及び γ -GT・肝重量の高値、胆管増生及び副腎の重量高値・暗褐色化も認められた。なお、腸管出血に関連すると考えられる変化として、黒色便、大腸の暗赤色／ゼリー状の内容物、貧血性変化（赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット・MCHC の低値及び眼球の変色）、尿素窒素値の高値、近位尿細管の黄褐色色素沈着、雄における MCV 及び MCH の低値、雌における網赤血球高値、腸管膜リンパ節のヘモジデリン沈着及び髓外造血並びに肝臓の類洞壁細胞の黄褐色色素沈着もみられた。高用量群ではアルブミン低値と雄における血糖の低値などもみられ、いずれも摂餌量減少及び出血性変化による栄養状態の悪化に伴う二次的な影響と考えられた。

8 週間の休薬によりいずれの変化も回復又は回復傾向を示した。

2) カニクイザルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

試験期間を通じ全群で薬物に起因する死亡及び状態悪化はなかった。

1.3mg/kg/日以上で、赤血球形態異常がみられた（1.3mg/kg 日群では雄 1 例のみ）。

4mg/kg/日以上で、 γ -GT 増加、肝重量高値、胆管増生、胃腸管粘膜の増殖帯伸長及び副腎皮質の脂肪滴減少がみられた。

12mg/kg/日で、大腸拡張及び肝細胞腫大、雌におけるグリソン鞘の炎症性細胞浸潤、雄に

における赤血球減少（1例はヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少を伴っていた）及び副腎皮質肥大がみられた。なお、高用量の1例で偶発性と考えられる肺の出血性変化が認められた。

8週間の休薬により副腎皮質の脂肪滴減少を除くいずれの変化も回復し、副腎の変化も回復傾向を示した。

(3) 遺伝毒性試験

1) 本薬の遺伝毒性³⁴⁾

小核試験において小核の誘発、染色体異常試験において倍数性細胞の増加が認められた。遺伝子突然変異又は染色体構造異常の誘発性は認められなかった。

2) 代謝物の遺伝毒性³⁹⁾

ヒトにおける本薬の主要代謝物（M-4）の遺伝毒性を評価した。

スクリーニングエームス試験及びTK6細胞を用いた *in vitro* 小核試験において、遺伝子突然変異誘発性及び小核誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁰⁾

生殖発生毒性試験として、妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験を行った。

ラットでは9mg/kg/日以上で、母動物の体重増加抑制、胎児の体重低値、内臓異常（尿管拡張、胸腺索、心室小型、心室壁菲薄化）の出現率の増加及び骨化遅延が認められた。27mg/kg/日では、更に、母動物の体重・摂餌量減少、腺胃粘膜の赤色部を含む剖検所見及び母動物全例における全胚致死が認められた。ウサギでは9mg/kg/日以上で母動物の赤血球形態異常がみられ、27mg/kg/日では、更に、母動物の体重低値、摂餌量の減少及び血液学的検査・血液化学的検査における検査値の変化がみられた。また、この群では流産、全胚致死、着床後胚損失率の増加、胎盤重量の低値、胎児体重の低値及び骨格変異の発生率の増加等も認められた。

これらの試験は1群6例の妊娠動物を用いた小規模な試験であり、また母動物において毒性のみられる条件ではあったものの、本薬はラット及びウサギの胚・胎児発生に対して毒性を有すると結論されたことから、動物数を増やした本試験は行わなかった。

ICH S9 ガイドラインでは「受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験」及び「出生前および出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」は抗悪性腫瘍薬の製造販売承認申請に求められていないことから、試験を実施しなかった。なお、雌雄の生殖器に対する影響は、ラット及びカニクイザルの反復経口投与毒性試験の成熟動物で検討し、薬物に直接起因した病理組織学的異常はみられなかった。

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
胚・胎児発生 (用量設定試験)	ラット	経口 (妊娠 7～17 日)	0、3、9、27	母動物の一般毒性：3 生殖機能：9 胚・胎児：3
胚・胎児発生 (用量設定試験)	ウサギ	経口 (妊娠 6～18 日)	0、3、9、27	母動物の一般毒性：3 生殖機能：9 胚・胎児：9

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光安全性⁴¹⁾

線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光安全性試験において本薬は陽性を示し、またラットの定量的全身オートラジオグラフィーにおいて皮膚及び眼に放射能分布が示されたことから、本薬は光毒性を有する可能性があると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アレセンサカプセル 150mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アレクチニブ塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

<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>

・アレセンサハンドブック

(「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII-その他の関連資料」参照)

<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>

・アレセンサハンドブック

(「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII-その他の関連資料」参照)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2014年7月4日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アレセンサカプセル 150mg	2015年9月2日	22700AMX00997	2015年11月28日	2015年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2020年2月21日

【効能又は効果】追加：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

【用法及び用量】追加：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の場合通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。(適応拡大に伴う用法及び用量の追加)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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：
2015年9月2日～2024年7月3日（残余期間）（希少疾病用医薬品）

参考：アレセンサカプセル 20mg*、アレセンサカプセル 40mg*

2014年7月4日～2024年7月3日（10年）（希少疾病用医薬品）

*：アレセンサカプセル 20/40mg は販売終了

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：

2020年2月21日～2030年2月20日（10年）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アレセンサカプセル 150mg	4291032M3021	4291032M3021	124438001	622443801

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、ALK融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記入すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(平成30年3月26日付保医発0326第8号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Seto T, et al. *Lancet Oncol.* 2013;14:590-8. (PMID : 23639470)
- 2) 社内資料：国内第 I/II 相試験 (AF-001JP 試験)
- 3) 社内資料：国内生物学的同等性試験 (JP28927 試験)
- 4) Hida T, et al. *Lancet.* 2017;390:29-39. (PMID : 28501140)
- 5) 社内資料：国内第 III 相試験 (JO28928 試験)
- 6) ALC-ALCL 試験の有効性の成績 (2020 年 2 月 21 日承認、CTD 2.5.4.3)
- 7) Sakamoto H, et al. *Cancer Cell.* 2011;19:679-90. (PMID : 21575866)
- 8) ALK に対する阻害作用 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 9) Kodama T, et al. *Mol Cancer Ther.* 2014;13:2910-8. (PMID : 25349307)
- 10) ヒト癌細胞株における増殖阻害効果 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 11) ヒト主要代謝物の ALK に対する阻害活性 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 12) ヒト癌細胞株移植マウスにおける抗腫瘍効果 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2.4)
- 13) クリゾチニブ耐性変異型 ALK 発現細胞株移植マウスにおける抗腫瘍効果 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2.5)
- 14) Hida T, et al. *Cancer Sci.* 2016;107:1642-6. (PMID : 27566263)
- 15) ALC-ALCL 試験の薬物動態の成績 (2020 年 2 月 21 日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 16) AF-001JP 試験の薬物動態の成績 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 17) 食事の影響 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- 18) Morcos PN, et al. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6:280-91. (PMID : 27545757)
- 19) Morcos PN, et al. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6:388-97. (PMID : 27545320)
- 20) 社内資料：薬物動態解析報告書 No.1.0 (AF-001JP 試験)
- 21) AF-001JP 試験の母集団薬物動態解析 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2)
- 22) Morcos PN, et al. *Xenobiotica.* 2017;47:217-29. (PMID : 27180975)
- 23) ラット腸肝循環 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.3.3)
- 24) 組織分布 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 25) ラット代謝物及び尿・糞中排泄 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.5.3)
- 26) 妊娠ラット分布 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.4.4)
- 27) *In vitro* 血球移行 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 28) *In vitro* 血漿蛋白結合 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.4.2)
- 29) *In vitro* 血漿蛋白結合 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 30) ヒト推定代謝経路 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)
- 31) *In vitro* 代謝 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.4)
- 32) トランスポーターを介した *in vitro* 輸送 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.5.3)
- 33) Morcos PN, et al. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:1618-28. (PMID : 30052269)
- 34) 遺伝毒性試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.4)
- 35) 反復投与毒性試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.3)
- 36) 安全性薬理試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.4)
- 37) 受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する影響 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 38) 急性毒性試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.2)
- 39) 代謝物の毒性試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.7.1)
- 40) 生殖発生毒性試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.6)
- 41) 光安全性試験 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.7.2)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量：「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照

主要国における承認取得状況

国名	承認年月	効能又は効果	用法及び用量
米国 (2018年6月)	2015年12月	1 INDICATIONS AND USAGE ALECENSA is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA-approved test.	2.2 Dosing and Administration The recommended dose of ALECENSA is 600 mg orally twice daily. Administer ALECENSA until disease progression or unacceptable toxicity. The recommended dose of ALECENSA in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is 450 mg orally twice daily. (一部抜粋)
EU (2018年8月)	2017年2月	4.1 Therapeutic indications Alecensa as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Alecensa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ALK positive advanced NSCLC previously treated with crizotinib.	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> The recommended dose of Alecensa is 600 mg (four 150 mg capsules) taken twice daily with food (total daily dose of 1200 mg). Patients with underlying severe hepatic impairment (Child-Pugh C) should receive a starting dose of 450 mg taken twice daily with food (total daily dose of 900 mg). (一部抜粋)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

<FDA（米国添付文書：2018年6月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal studies and its mechanism of action, ALECENSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology*]. There are no available data on ALECENSA use in pregnant

women.

Administration of alectinib to pregnant rats and rabbits by oral gavage during the period of organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity and abortion at maternally toxic doses with exposures approximately 2.7 times those observed in humans treated with alectinib at 600 mg twice daily (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In a preliminary rabbit embryo-fetal study, administration of alectinib by oral gavage during the period of organogenesis resulted in abortion or complete embryo-fetal mortality at a maternally toxic dose of 27 mg/kg/day (approximately 2.9-fold the estimated area under the curve (AUC_{0-24h,ss}) in humans treated with alectinib 600 mg BID) in three of six pregnant rabbits. The remaining three pregnant rabbits in this group had few live fetuses, decreased fetal and placental weights, and retroesophageal subclavian artery. In a rat preliminary embryo-fetal development study, administration of alectinib during organogenesis resulted in complete litter loss in all pregnant rats at 27 mg/kg/day (approximately 4.5-fold the estimated AUC_{0-24h,ss} in humans treated with alectinib 600 mg BID). Doses greater than or equal to 9 mg/kg/day (approximately 2.7-fold the estimated human AUC_{0-24h,ss} in humans treated with alectinib 600 mg BID), resulted in maternal toxicity as well as developmental toxicities including decreased fetal weight, dilated ureter, thymic cord, small ventricle and thin ventricle wall, and reduced number of sacral and caudal vertebrae.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of alectinib or its metabolites in human milk, the effects of alectinib on the breastfed infant, or its effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from alectinib, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with ALECENSA and for 1 week after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

ALECENSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALECENSA and for 1 week after the final dose [*see Use in Specific Populations Pregnancy*].

Males

Based on genotoxicity findings, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALECENSA and for 3 months following the final dose [*see Nonclinical Toxicology*].

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

D (2019年1月)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びEUのSPCとは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

<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>

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<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>

低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年6月)	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ALECENSA in pediatric patients have not been established.</p>
EUのSPC (2018年8月)	<p>4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Alecensa in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資料〉

＜*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＞

- ・医療従事者向け資料：アレセンサカプセル 150mg 適正使用ガイド
- ・患者向け資料：アレセンサハンドブック

＜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＞

- ・医療従事者向け資料：アレセンサカプセル 150mg 適正使用ガイド
- ・患者向け資料：アレセンサハンドブック

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/doctor/>

