

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 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／ALK阻害剤

アレセンサ[®]カプセル 20mg

アレセンサ[®]カプセル 40mg

アレセンサ[®]カプセル 150mg

ALECENSA[®]

アレクチニブ塩酸塩カプセル

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 アレセンサカプセル 20mg：アレクチニブ塩酸塩 21.51mg （アレクチニブとして 20mg） アレセンサカプセル 40mg：アレクチニブ塩酸塩 43.02mg （アレクチニブとして 40mg） アレセンサカプセル 150mg：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・発売年月日		アレセンサカプセル 20mg アレセンサカプセル 40mg	アレセンサカプセル 150mg
	製造販売承認年月日	2014 年 7 月 4 日	2015 年 9 月 2 日
	薬価基準収載年月日	2014 年 9 月 2 日	2015 年 11 月 28 日
	発 売 年 月 日	2014 年 9 月 5 日	2015 年 12 月 9 日
開発・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 2017 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にす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 の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② 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。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I F の発行】

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる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くなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
7. 溶出性 9
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群
..... 18
2. 薬理作用 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 22
2. 薬物速度論的パラメータ 25
3. 吸収 26
4. 分布 26
5. 代謝 27
6. 排泄 29
7. トランスポーターに関する情報 29
8. 透析等による除去率 29

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 30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）
..... 30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 30
5. 慎重投与内容とその理由 31
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 31
7. 相互作用 32
8. 副作用 33
9. 高齢者への投与 40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 40
11. 小児等への投与 40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 40

13. 過量投与	41
14. 適用上の注意	41
15. その他の注意	41
16. その他	41

XII. 備考

その他の関連資料	50
----------------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	42
2. 毒性試験	42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	45
2. 有効期間又は使用期限	45
3. 貯法・保存条件	45
4. 薬剤取扱い上の注意点	45
5. 承認条件等	45
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	46
9. 国際誕生年月日	46
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
11. 薬価基準収載年月日	47
12. 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	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47

XI. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレセンサ®カプセル（以下、アレセンサ）は、未分化リンパ腫キナーゼ（以下、ALK*）に対して高い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 年には、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* 腫瘍増殖阻害試験において高い抗腫瘍効果を示した。

また、アレセンサ®カプセル 20/40mg 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第 I / II 相臨床試験 (AF-001JP 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が高く、ALK に対する高い選択性が期待され、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。

国内第 I / II 相臨床試験 (AF-001JP 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・効果で承認された。

また、20/40mg 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、150mg 製剤の開発が計画され、20/40mg 製剤に対する 150mg 製剤の薬物動態を検討した国内生物学的同等性試験 (JP28927 試験) の成績をもとに、2015 年 9 月にアレセンサ®カプセル 150mg 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。

* : Anaplastic Lymphoma Kinase

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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*)。

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) - 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」「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にした国内第 I / II 相臨床試験 (AF-001JP 試験) の第 II 相部分 (46 例) で、本剤を 1 回 300mg 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) IHC 法及び FISH 法、又は RT-PCR 法を用いて検査

(「V-3 (5) - 4) 患者・病態別試験」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）} のハザード比^{注3）} は 0.34 [99.6826%信頼区間：0.17－0.71] であった。PFS 中央値はアレクチニブ群で推定不能 [95%信頼区間：20.3 ヶ月－推定不能]、クリゾチニブ群で 10.2 ヶ月 [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) ITT 解析、独立判定委員会による評価

注 3) $p < 0.0001$ （層別 Log-rank 検定）

（「V－3（5）－4）比較試験」参照）

4. AF-001JP 試験（国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）及び JO28928 試験（国内第Ⅲ相試験）の 1 回 300mg1 日 2 回投与例において安全性評価対象例 161 例中 147 例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、便秘 49 例（30.4%）、味覚異常 39 例（24.2%）、発疹 37 例（23.0%）、血中ビリルビン増加 32 例（19.9%）、AST（GOT）増加、血中 CK（CPK）増加各 29 例（18.0%）、血中クレアチニン増加 27 例（16.8%）等であった。（AF-001JP 試験：本 20mg/40mg 製剤承認時、JO28928 試験：2015 年 12 月までの集計）
また、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、血栓塞栓症があらわれることがある。

使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等については、「X－5. 承認条件等」を参照すること。

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 20mg

アレセンサ[®]カプセル 40mg

アレセンサ[®]カプセル 150mg

(2) 洋名

ALECENSA[®] Capsule 20mg

ALECENSA[®] Capsule 40mg

ALECENSA[®] Capsule 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)

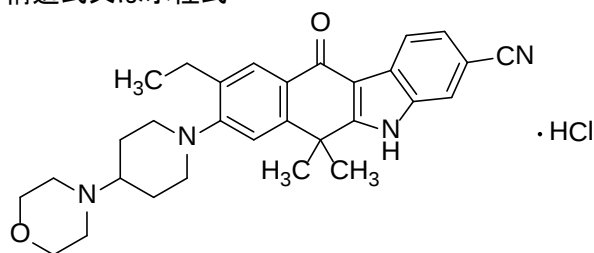
Alectinib Hydrochloride (JAN)

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 : $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

分子量 : 519.08

5. 化学名 (命名法)

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

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）

7. CAS登録番号

1256589-74-8（アレクチニブ塩酸塩）

1256580-46-7（アレクチニブ）

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℃±5℃)

(3) 吸湿性

25℃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℃（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℃／60%RH	24 カ月	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℃／75%RH	6 カ月	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℃	3 カ月	褐色ガラス瓶（気密遮光）	1 カ月から水分低下を認め、2 カ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℃			1 カ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℃／75%RH	3 カ月	褐色ガラス瓶（開放）	1 カ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℃／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

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）

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	アレセンサカプセル 20mg	アレセンサカプセル 40mg	アレセンサカプセル 150mg
色 (キャップ・ボディー)	うすい黄色	うすい紫みの赤色～くすんだ紫みの赤色	白色～黄みの白色
剤形	硬カプセル (2号)		硬カプセル (1号)
外形			
質量	320mg		400mg

(2) 製剤の物性

アレセンサカプセル 20mg：うすい黄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。

アレセンサカプセル 40mg：うすい紫みの赤色～くすんだ紫みの赤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。

アレセンサカプセル 150mg：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：アレセンサカプセル 20mg、アレセンサカプセル 40mg；
 含量均一性試験により試験を行うとき、これに適合する。
 アレセンサカプセル 150mg；
 質量偏差試験により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

販売名	アレセンサカプセル 20mg	アレセンサカプセル 40mg	アレセンサカプセル 150mg
識別コード	C-42C/20mg	C-42C/40mg	ALE/150mg

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	アレセンサカプセル 20mg	アレセンサカプセル 40mg	アレセンサカプセル 150mg
有効成分・含有量 (1 カプセル中)	アレクチニブ塩酸塩 21.51mg (アレクチニブとして 20mg)	アレクチニブ塩酸塩 43.02mg (アレクチニブとして 40mg)	アレクチニブ塩酸塩 161.33mg (アレクチニブとして 150mg)

(2) 添加物

販売名	アレセンサカプセル 20mg	アレセンサカプセル 40mg	アレセンサカプセル 150mg
添加物	内容物	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、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	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、カラギナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	ヒプロメロース、カラギナン、塩化カリウム、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

- (3) その他
該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意
該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

〈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
長期保存試験	25℃／60%RH	18 カ月	ポリエチレン製ボトル	変化なし。
加速試験	40℃／75%RH	6 カ月	ポリエチレン製ボトル	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 429W・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

「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)に基づき、上記試験（長期保存試験、加速試験）結果から 2 年 6 カ月の使用期限とした。

〈アレセンサカプセル 150mg〉

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30℃／75%RH	36 カ月	PTP＋アルミビロー	変化なし。
加速試験	40℃／75%RH	6 カ月	PTP＋アルミビロー	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 カ月	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

5. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）
該当資料なし

7. 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 アレセンサカプセル 20mg、アレセンサカプセル 40mg：

溶出試験第 1 液 100mL 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

アレセンサカプセル 150mg：

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：アレセンサカプセル 20mg 30 分間に 75%以上溶出した。
アレセンサカプセル 40mg 60 分間に 80%以上溶出した。
アレセンサカプセル 150mg 75 分間に 70%以上溶出した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー（保持時間及び紫外吸収スペクトル）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">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、免疫組織化学染色法及び蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション法を測定原理とする承認された体外診断薬を用いて測定すること（【臨床成績】の項参照）。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。 |
|---|

<解説>

- 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、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）法を測定原理とする承認された体外診断薬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、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（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。

- 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。

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

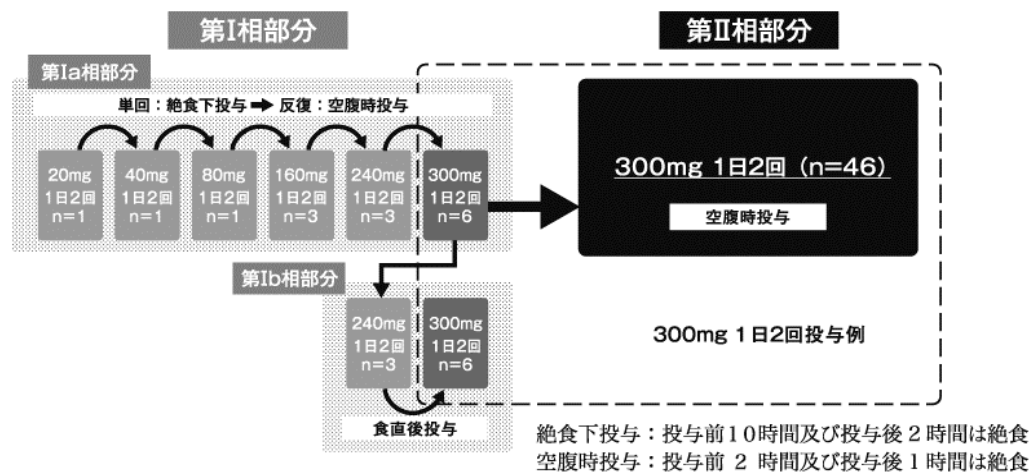
(1) 臨床データパッケージ

[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 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 (<i>ALK</i> 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	

* : アレクチニブ換算量

AF-001JP 試験のデザイン及び登録例数



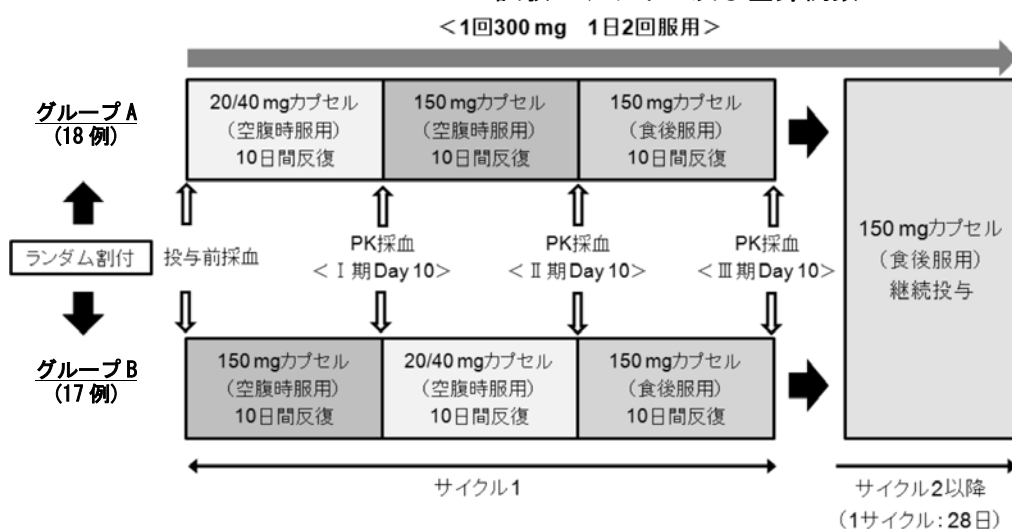
※承認された用法・用量は1回300mgを1日2回経口投与である。

[150mg 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
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

JP28927 試験のデザイン及び登録例数



※承認された用法・用量は1回300mgを1日2回経口投与である。

(2) 臨床効果

1. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (AF-001JP 試験)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にした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分 (46 例) で本剤を 1 回 300mg 1 日 2 回空腹時 (投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食) に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) 法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (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。

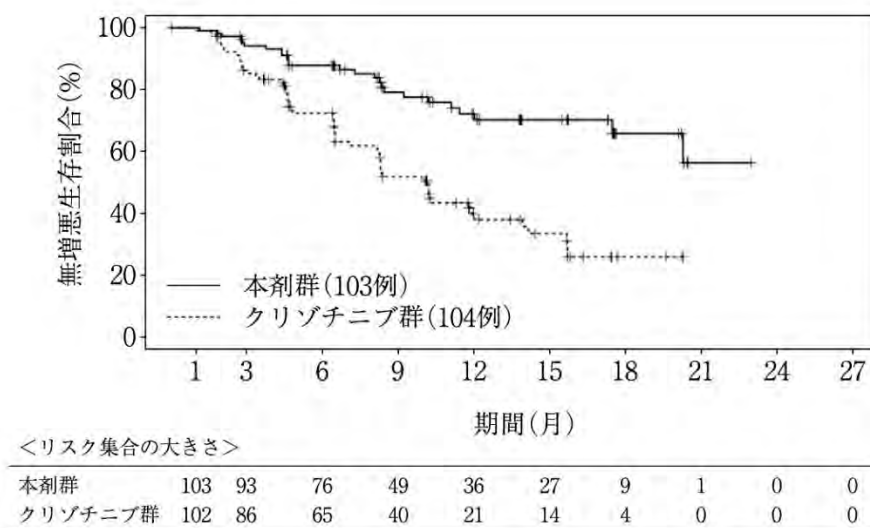
1) 社内資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (AF-001JP 試験)

2. 国内第Ⅲ相試験 (J028928 試験)²⁾

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^{注 1)} 進行・再発非小細胞肺癌患者 207 例を対象に、クリゾチニブ 1 回 250mg を 1 日 2 回連日経口投与する群と、本剤 1 回 300mg を 1 日 2 回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった。

注 1) ヒストファイン *ALK iAEP*® キット (IHC 法) 及び *Vysis*® *ALK Break Apart FISH* プローブキット (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* プロー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。

独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



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] ^{注 2)} p<0.0001 ^{注 3)}

注 2) 非劣性マージン: 1.2

注 3) 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

2) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (J028928 試験)

(3) 臨床薬理試験

AF-001JP 試験 (第 I 相部分)¹⁾

試験デザイン、対象、被験者数：「V-3 (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。

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。

「V-3 (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 (DLT)、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 DLT 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・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与である。

1) 社内資料：国内第 I / II 相試験 (AF-001JP 試験)

JP28927 試験³⁾

試験デザイン、対象、被験者数：「V-3 (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-3 (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 (PK) 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。PK 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 PK 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-3 (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 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」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。

3) 社内資料：国内生物学的同等性試験 (JP28927 試験)

(4) 探索的試験

「V-3 (3) 臨床薬理試験 (AF-001JP 試験)」参照

(5) 検証的試験

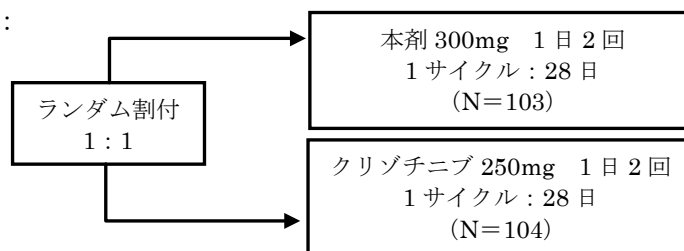
1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

J028928 試験 (国内第Ⅲ相試験)：J-ALEX 試験²⁾

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

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、HRQOL)、安全性、薬物動態
試験結果：有効性；「V-3 (2) 臨床効果」参照

安全性；有害事象は、クリゾチニブ群で 100.0% (104/104 例)、本剤群で 97.1% (100/103 例) に発現し、副作用は、クリゾチニブ群で 100.0% (104/104 例)、本剤群で 88.3% (91/103 例) に発現した。

特に多く認められた有害事象（発現割合が 15%以上）は、クリゾチニブ群で悪心（74.0%）、下痢（73.1%）、嘔吐（57.7%）、視力障害（54.8%）、味覚異常（51.9%）、便秘（44.2%）、ALT 増加（31.7%）、AST 増加（30.8%）、鼻咽頭炎（23.1%）、発熱（20.2%）、食欲減退（20.2%）、けん怠感（18.3%）、末梢性浮腫（18.3%）、好中球数減少（18.3%）、発疹（16.3%）であり、アレクチニブ群では便秘（35.0%）、鼻咽頭炎（20.4%）、味覚異常（18.4%）、血中 CPK 増加（17.5%）、上気道感染（16.5%）、筋肉痛（15.5%）であった。

2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928 試験）

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

AF-001JP 試験（第Ⅱ相部分）¹⁾

試験デザイン、対象、被験者数：「V-3 (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。

「V-3 (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。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

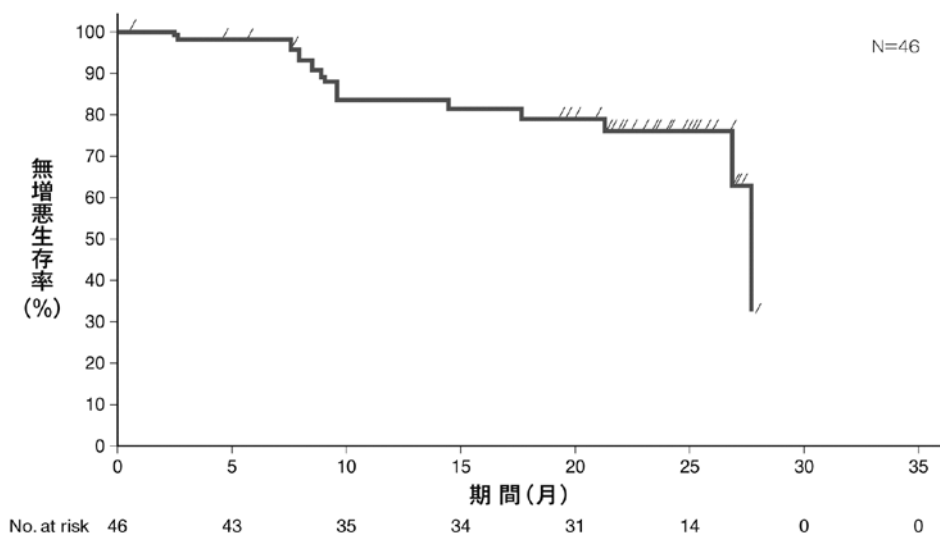
試験結果：有効性；

・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（PFS）：無増悪生存期間の中央値は 27.7 カ月 [95%信頼区間：26.9 カ月－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 (OS) : 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* ; 「Ⅷ－8. 副作用」参照

* : 第 I a 相部分「300mg 1 日 2 回 : 空腹時投与」と第 I b 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。

1) 社内資料 : 国内第 I / II 相試験 (AF-001JP 試験)

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する。

承認条件は、「X－5. 承認条件等」を参照。

【使用成績調査】

目標症例数は 1000 例と設定し、登録期間中に本剤を投与した全例を対象とした調査である。
(医薬品リスク管理計画書より)

医薬品リスク管理計画については、「X－5. 承認条件等」を参照。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

クリゾチニブ等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、*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⁴⁻⁶⁾

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

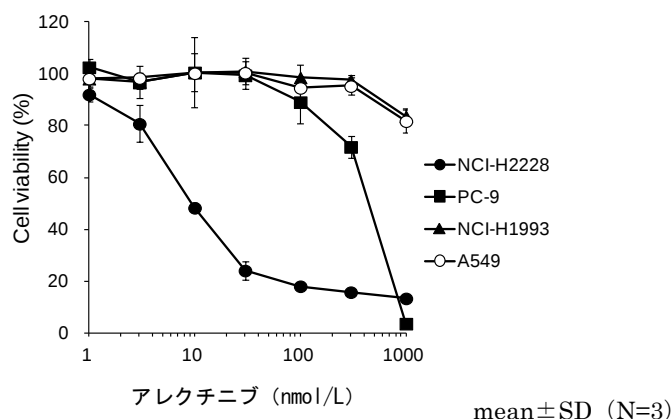
Class	Enzyme	IC_{50} (nmol/L)
Tyrosine kinase	<i>ALK</i>	1.9
	<i>ALK</i> (C1156Y)	0.93
	<i>ALK</i> (F1174L)	1.0
	<i>ALK</i> (L1196M)	2.1
	<i>ALK</i> (R1275Q)	3.5
	<i>RET</i>	4.8
	<i>INSR</i>	550
	<i>KDR</i>	1400
	<i>ABL</i>	> 5000
	<i>c-MET</i>	> 5000
	<i>EGFR</i>	> 5000
	<i>FGFR2</i>	> 5000
	<i>HER2</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⁷⁾

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。

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



② 細胞内における *ALK* 阻害作用⁷⁾

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⁸⁾

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 IC_{50} 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

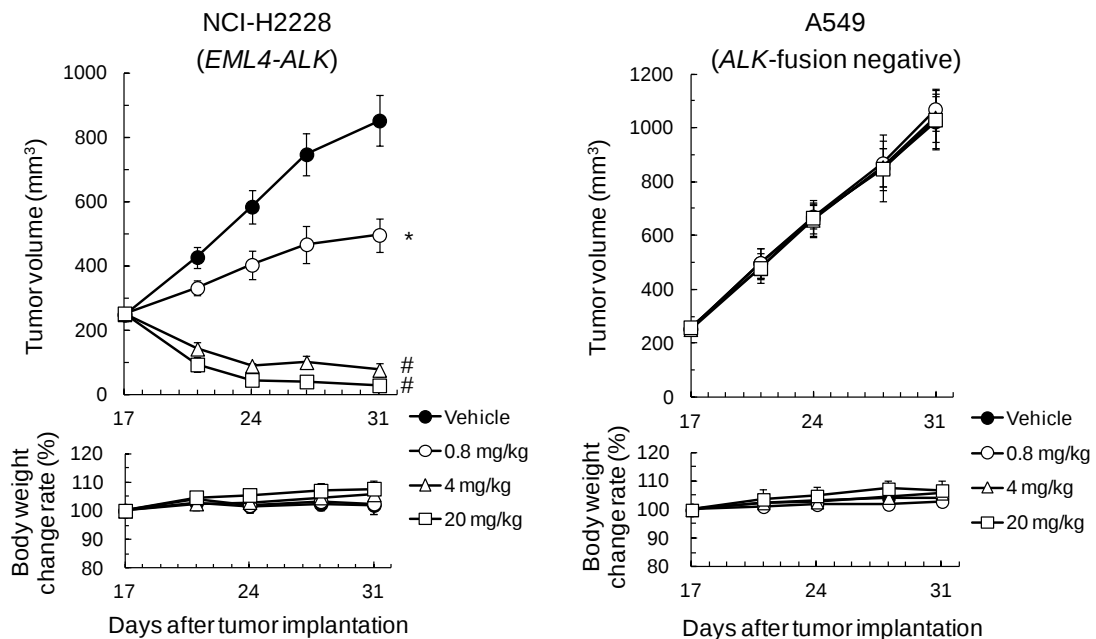
① ヒト非小細胞肺癌移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果⁹⁾

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)

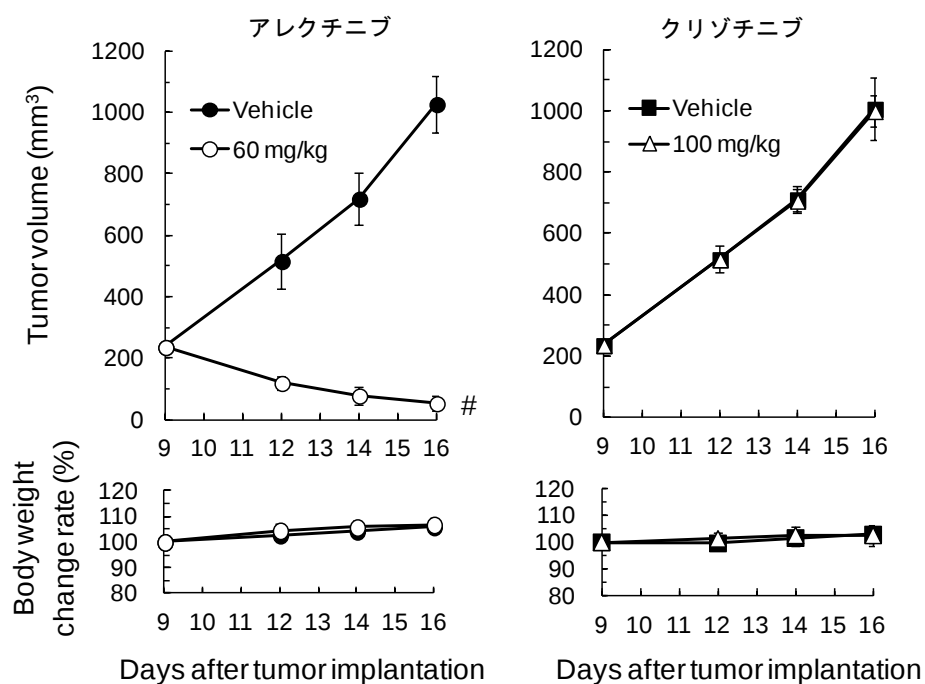
② ヒト非小細胞肺癌移植マウスモデルにおける腫瘍内の ALK 阻害作用⁹⁾

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イムノ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¹⁰⁾

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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

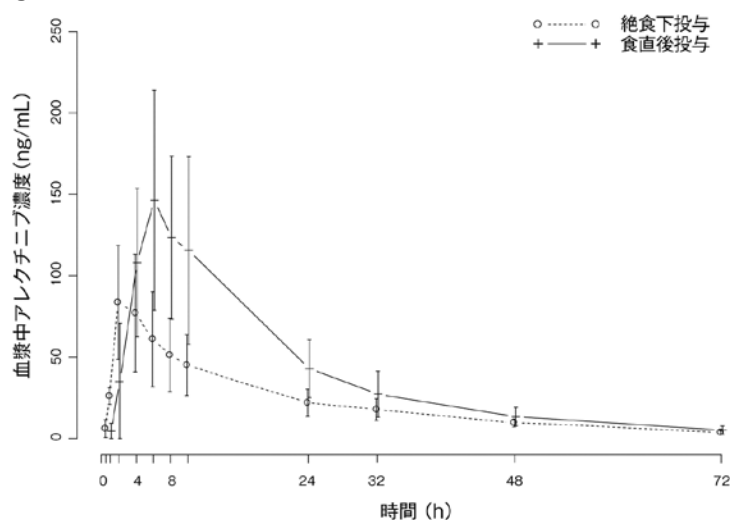
「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

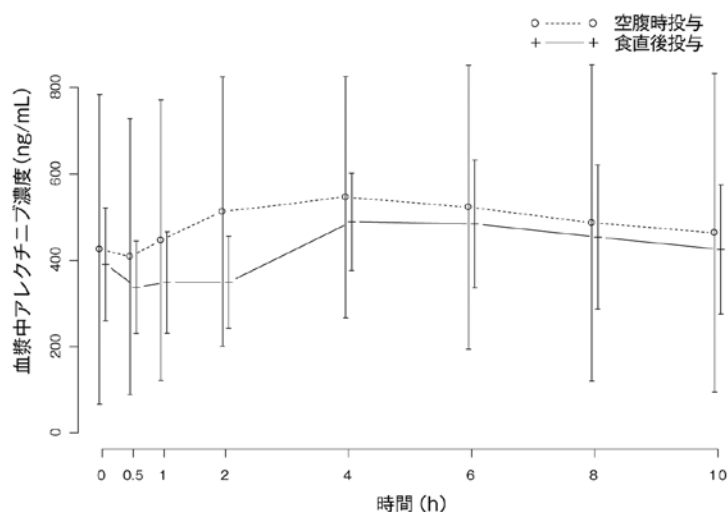
20/40mg カプセル投与時の薬物動態（単回投与試験及び反復投与試験）¹¹⁾

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 6 例に 300mg を絶食下（投与前 10 時間、投与後 2 時間絶食）又は食直後で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、20～300mg 投与時の投与条件、食事条件別の薬物動態パラメータを表に示した。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。

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 (h・ng/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 (h・ng/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* ¹
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* ²
300mg	空腹時	6	3.99±2.17	575±322	4970±3260	12.4±3.17* ³
	食直後	6	5.32±1.58	528±138	4220±1190	16.5±3.83* ⁴

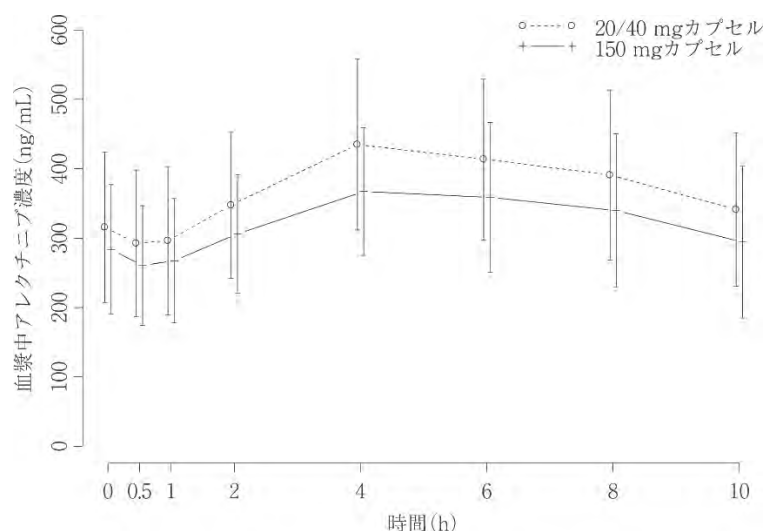
*1: N=2 *2: N=1 *3: N=5 *4: N=3

※承認された用法・用量は1回300mgを1日2回経口投与である。

150mg カプセル及び20/40mg カプセル投与時の薬物動態（反復投与試験）¹²⁾

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} (h・ng/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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

20/40mg カプセル投与時¹¹⁾

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 6 例に 300mg を食直後に単回経口投与したとき、アレクチニブの AUC と C_{max} はともに絶食下（投与前 10 時間、投与後 2 時間絶食）投与のおよそ 1.8 倍に増加し、T_{max} の平均値も絶食下の 2.38 時間から食直後で 5.89 時間に延長した。一方で、1 回 300mg を 1 日 2 回食直後に 21 日間反復経口投与したとき、アレクチニブの T_{max} の平均値は空腹時（投与前 2 時間、投与後 1 時間絶食）の 3.99 時間から食直後で 5.32 時間に延長したが、AUC と C_{max} は空腹時投与と同程度となった。

20/40mg 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 (h・ng/mL)
1 回 300mg	空腹時	6	3.99±2.17	575±322	4970±3260
1 日 2 回反復投与	食直後	6	5.32±1.58	528±138	4220±1190

150mg カプセル投与時¹²⁾

150mg 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。

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 (h・ng/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

2) 併用薬の影響

①CYP3A 基質との臨床薬物相互作用試験¹³⁾

＜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 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）[90%CI]は、それぞれ 0.919[0.648,1.31]及び 0.971[0.717,1.32]であった。

②プロトンポンプ阻害剤との臨床薬物相互作用試験¹⁴⁾

<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 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）[90%CI]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・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与である。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因¹⁵⁾

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）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン（T-BIL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（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-3（1）臨床データパッケージ」参照

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 240～300 mg 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）バイオアベイラビリティ¹⁶⁾

<外国人における成績>

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・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与である。

（4）消失速度定数

参考：「Ⅶ-1（3）臨床試験で確認された血中濃度」参照

（5）クリアランス¹¹⁾

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。

（6）分布容積¹¹⁾

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。

(7) 血漿蛋白結合率^{17, 18)}

[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。

3. 吸収

消化管

<参考：ラット>¹⁹⁾

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。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>^{20, 21)}

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>²²⁾

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－4（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^{17, 18, 23)}

[¹⁴C] アレクチニブのヒト血液における *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 [^{14}C] 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
ハーダー腺	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)

5. 代謝

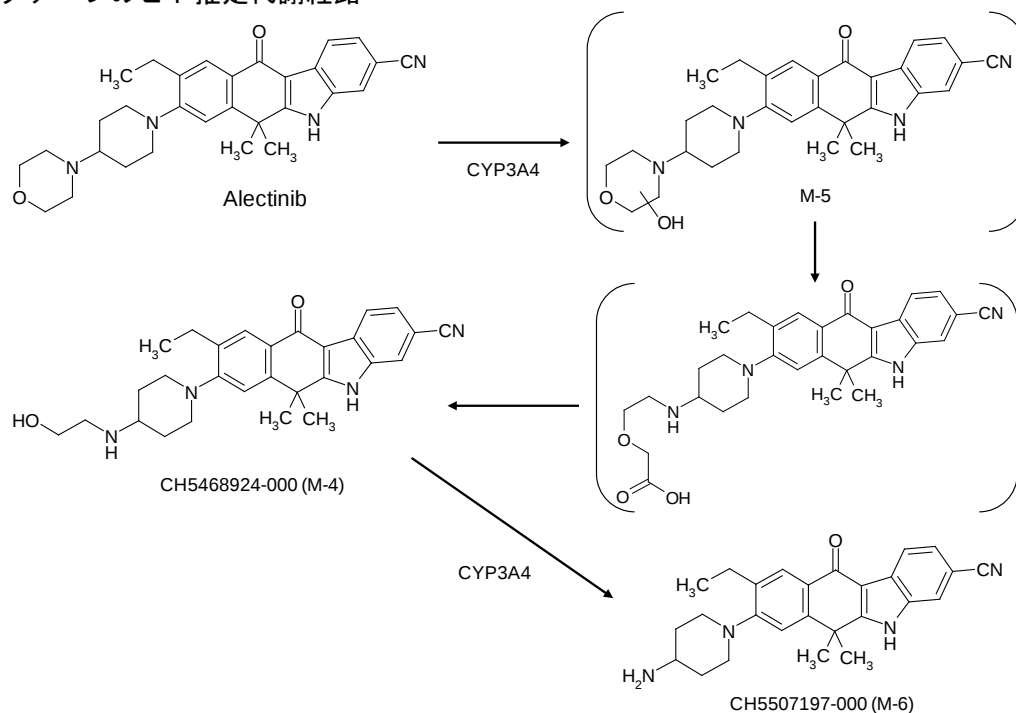
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考 : *in vitro*>²⁴⁻²⁷⁾

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 (CYP450 等) の分子種²⁵⁻²⁷⁾

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比率

該当資料なし

<参考: *in vitro*>⁸⁾

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ²⁸⁾

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 (h·ng/mL)	M-4 (h·ng/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	空腹時	6	4970±3260	1980±596	47.2±15.8	575±322	233±66.6	46.5±16.0
1日2回反復投与	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

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹⁶⁾

＜外国人における成績＞

健康成人6例を対象に¹⁴C-標識アレクチニブ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・用量は1回300mgを1日2回経口投与である。

(2) 排泄率

「Ⅶ－6 (1) 排泄部位及び経路」参照

(3) 排泄速度

「Ⅶ－6 (1) 排泄部位及び経路」参照

7. トランスポーターに関する情報²⁹⁾

(1) P-糖蛋白 (P-gp)

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ることが示唆された。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)

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ることが示唆された。加えて、アレクチニブによるBCRPの輸送阻害が確認された。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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. 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。
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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

<解説>

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。
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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

<解説>

1. 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。
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婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、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使用上の注意とその理由

「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使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(次の患者には慎重に投与すること)

- (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（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。肝機能障害が増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕

<解説>

- (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) AF-001JP 試験及び JP28927 試験においては中等度から重度の肝機能障害のある患者は除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性は確立されていないこと、AST（GOT）増加、ALT（GPT）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、本剤は肝代謝を受けることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) AST（GOT）、ALT（GPT）、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（「重大な副作用」の項参照）。
- (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（「重大な副作用」の項参照）。

<解説>

- (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。
息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導するとともに、本剤投与中は、胸部 CT 検査等の実施など患者の状態を十分に観察すること。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}）等の検査を実施すること。
- (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。本剤投与中は患者の状態に応じて定期的な肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) AF-001JP 試験において、好中球数減少、白血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（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。

7. 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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

(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	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 (【薬物動態】の項参照)。	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 (【薬物動態】の項参照)。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 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。

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)³⁰⁾

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 _{0-∞}	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 ^{注)}		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 ^{注)}		0.933	0.808－1.08

注) 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 CYP3A 誘導剤との臨床薬物相互作用試験（外国人における成績）³¹⁾
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 _{0-∞}	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 ^{注)}		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 ^{注)}		0.961	0.877－1.05

注) 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。

※承認された用法・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内第 I / II 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験の 1 回 300mg 1 日 2 回投与例における安全性評価対象例 161 例中 147 例 (91.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、便秘 49 例 (30.4%)、味覚異常 39 例 (24.2%)、発疹 37 例 (23.0%)、血中ビリルビン増加 32 例 (19.9%)、AST (GOT) 増加、血中 CK (CPK) 増加各 29 例 (18.0%)、血中クレアチニン増加 27 例 (16.8%) 等であった。(国内第 I / II 相臨床試験：承認時、国内第 III 相臨床試験：2015 年 12 月までの集計)

<解説>

副作用の発現状況は、AF-001JP 試験（国内第 I / II 相試験）及び JO28928 試験（国内第 III 相試験）の 1 回 300mg 1 日 2 回投与例において認められた副作用を集計した。

AF-001JP 試験では 1 回 300mg 1 日 2 回投与例 58 例中 56 例 (96.6%) で副作用が認められ、JO28928 試験では本剤 1 回 300mg 1 日 2 回投与例 103 例中 91 例 (88.3%) で副作用が認められた。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 間質性肺疾患 (5.6%) : 間質性肺疾患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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害 (頻度不明^{注)}) : AST (GOT)、ALT (GPT) の増加を伴う肝機能障害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休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 好中球減少 (11.2%)、白血球減少 (8.7%) : 好中球数減少、白血球数減少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休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 消化管穿孔 (頻度不明^{注)}) : 消化管穿孔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、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。
- 5) 血栓塞栓症 (頻度不明^{注)}) : 肺塞栓症等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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注) 国内第 I / II 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験以外で報告された副作用については、頻度不明とした。

<解説>

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)。

間質性肺疾患が発生した場合は致死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、本剤の投与を中止するなど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=161)

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

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	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

*: 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; ビノレリン、BEV; ベバシズマブ

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)) 及び JO28928 試験 (本剤 1 回 300mg 1 日 2 回投与例 (N=103)) 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)。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 (GOT) 増加	29 (18.0)	25	4					2
ALT (GPT) 増加	23 (14.3)	19	2	2			1	3
血中 ALP 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						

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(GOT)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(GOT)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)

* 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、ALP 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・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与である。

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。

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 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

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 (/ μ L)	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

4) 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、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)、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。

※承認された用法・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与である。

5) AF-001JP 試験 (1 回 300mg 1 日 2 回投与例 (N=58)) において、血栓塞栓症は認められ

なかったが（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、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。

（3）その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

（頻度不明は※）

	15%以上又は頻度不明 ^{注)}	5%以上～15%未満	5%未満
精神神経系	味覚異常（24.2%）	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠
消化器	便秘（30.4%）	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	咳嗽、肺炎、肺感染、気胸
血液	血小板数減少※	貧血	リンパ球数減少
皮膚	発疹（23.0%）		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、筋痙攣
肝臓	血中ビリルビン増加、AST(GOT)増加	ALT(GPT)増加、血中 Al-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(CPK)増加	けん怠感、浮腫	血中トリグリセリド増加、発熱、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、高尿酸血症、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

注) 国内第 I/II 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験以外で報告された副作用については、頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜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			
膝炎	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				
皮膚および皮下組織障害	58 (36.0)	46	8	4		

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
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				
倦怠感	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				
筋痙攣	2 (1.2)	2				
筋力低下	2 (1.2)	2				
筋肉痛	19 (11.8)	19				
変形性関節症	1 (0.6)		1			
四肢痛	2 (1.2)	2				
顎痛	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
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			
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				

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
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

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

「Ⅷ－２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」参照

9. 高齢者への投与

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

<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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。[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) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行については不明である。]

<解説>

- (1) 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 試験及びJP28927 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婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人には、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。

- (2) 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。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

<解説>

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与
該当しない

14. 適用上の注意
アレセンサカプセル 20mg、アレセンサカプセル 40mg
該当しない

アレセンサカプセル 150mg

薬剤交付時：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報告されている。]

<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 日付け）

15. その他の注意

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。³²⁾

<解説>

遺伝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、骨髓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。

16. その他

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) 副次的薬理試験³³⁾

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。

(3) 安全性薬理試験³⁴⁾

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 チャネル（L 型 Ca²⁺チャネル）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 μ mol/L (7.38ng/mL)、IC₅₀ : 0.168 μ mol/L (81.1ng/mL)）、ヒト電位依存性 Cav1.2 チャネル電流を阻害した（IC₂₀ : 0.203 μ mol/L (98ng/mL)、IC₅₀ : 0.461 μ mol/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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁵⁾

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。ラットの小核試験では 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³⁶⁾

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。なお、骨及び切歯に対する影響は、骨や歯の成長が終了している成人患者に対する外挿性は低いと考えられた。

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。脾臓の髄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、ALP 及び肝型 ALP の高値、雄における網赤血球高値、雌における腸型 ALP 及び心臓重量高値であった。更に、好中球、 $\alpha 2$ -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 ALP 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髄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）生殖発生毒性試験³⁷⁾

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

（４）その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性³²⁾

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) 代謝物の毒性³⁸⁾

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。

3) 光安全性³⁹⁾

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 20mg
アレセンサカプセル 40mg
アレセンサカプセル 150mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}
劇薬、処方箋医薬品^{注)}
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. 有効期間又は使用期限

アレセンサカプセル 20mg、アレセンサカプセル 40mg :
使用期限：2 年 6 カ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）
アレセンサカプセル 150mg :
使用期限：3 年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

アレセンサカプセル 20mg、アレセンサカプセル 40mg : 室温保存
アレセンサカプセル 150mg : 室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

- ・本剤の特性及び危険性に関して説明を行い、患者又はその家族が本剤の危険性について理解しているか調剤時毎に確認すること。
- ・初回調剤時及び初回以降 処方医・処方施設に変更があった際、患者が新たな緊急時連絡カード及び新たな緊急連絡先を把握しているか確認し、把握していない場合には、確認するよう指導し、原則として新たな緊急連絡先を把握した後、薬剤を交付すること。なお、この場合は、処方医師情報を中外製薬に報告すること。又、初回以降も緊急時連絡カードの所持及び緊急連絡先を把握しているか確認すること。
- ・カプセルの取り違いにより生じる過量投与・投与量不足を防止することを目的として、患者に対し、服用毎に 1 回の服用量を確認するよう指導すること。

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、ボトルのサイズ・表示・色調、PTP の表示、カプセルの表示・色調等に注意すること。

5. 承認条件等

〈承認条件〉

1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

＜使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等について＞

製品の納品に先立ち添付文書に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する（「Ⅷ－１．警告内容とその理由」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」について希少疾病用医薬品に指定されている。

（平成 25 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 9 号）

＜医薬品リスク管理計画について＞

本剤の医薬品リスク管理計画は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

アレセンサカプセル 20mg：14 カプセル（バラ）

アレセンサカプセル 40mg：98 カプセル（バラ）

アレセンサカプセル 150mg：28 カプセル（PTP14 カプセル×2）

7. 容器の材質

販売名	キャップ	ボトル
アレセンサカプセル 20mg	ポリプロピレン	ポリエチレン
アレセンサカプセル 40mg	ポリエチレン	ポリエチレン

販売名	PTP	袋
アレセンサカプセル 150mg	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	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

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：クリゾチニブ等

9. 国際誕生年月日

2014 年 7 月 4 日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アレセンサカプセル 20mg	2014 年 7 月 4 日	22600AMX00760
アレセンサカプセル 40mg	2014 年 7 月 4 日	22600AMX00761
アレセンサカプセル 150mg	2015 年 9 月 2 日	22700AMX00997

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載日
アレセンサカプセル 20mg アレセンサカプセル 40mg	2014 年 9 月 2 日
アレセンサカプセル 150mg	2015 年 11 月 28 日

12. 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
該当しない

13. 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

14. 再審査期間

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 150mg :
2015 年 9 月 2 日～2024 年 7 月 3 日（残余期間）（希少疾病用医薬品）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アレセンサカプセル 20mg	123592001	4291032M1029	622359201
アレセンサカプセル 40mg	123593701	4291032M2025	622359301
アレセンサカプセル 150mg	124438001	4291032M3021	622443801

17. 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。

（平成 26 年 9 月 2 日付保医発 0902 第 1 号）

（平成 27 年 11 月 27 日付保医発 1127 第 2 号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第 I / II 相試験 (AF-001JP 試験)
- 2) 社内資料：国内第 III 相試験 (JO28928 試験)
- 3) 社内資料：国内生物学的同等性試験 (JP28927 試験)
- 4) Sakamoto H, et al. : Cancer Cell : 19, 679 (2011)
- 5) 社内資料：ALK に対する阻害作用
- 6) Kodama T, et al. : Mol Cancer Ther : 13, 2910 (2014)
- 7) 社内資料：ヒト癌細胞株における増殖阻害効果
- 8) 社内資料：ヒト主要代謝物の ALK に対する阻害活性
- 9) 社内資料：ヒト癌細胞株移植マウスにおける抗腫瘍効果
- 10) 社内資料：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
- 11) 社内資料：薬物動態解析報告書 No.1.0 (AF-001JP 試験)
- 12) Hida T, et al. : Cancer Science : 107, 1642 (2016)
- 13) 社内資料：CYP3A 基質との臨床薬物相互作用試験報告書 No.1.0 (NP28673 試験)
- 14) 社内資料：プロトンポンプ阻害剤との臨床薬物相互作用試験報告書 No.1.0 (NP28991 試験)
- 15) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書 No.1.0 (AF-001JP 試験)
- 16) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験報告書 No.1.0 (NP28989 試験)
- 17) 社内資料：In vitro 血漿中蛋白結合・血球移行
- 18) 社内資料：In vitro ヒト血漿中結合蛋白
- 19) 社内資料：ラット腸管循環
- 20) 社内資料：白色ラット分布
- 21) 社内資料：ラット代謝物及び尿・糞中排泄
- 22) 社内資料：妊娠ラット分布
- 23) 社内資料：有色ラット分布
- 24) 社内資料：肝細胞における代謝プロファイルの検討
- 25) 社内資料：ヒト CYP 発現系ミクロソームにおける代謝関与酵素
- 26) 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおける代謝関与酵素
- 27) 社内資料：ヒト肝細胞及びミクロソームにおける代謝関与酵素
- 28) 社内資料：代謝物の薬物動態解析報告書 No.1.0 (AF-001JP 試験)
- 29) 社内資料：トランスポーターを介した in vitro 輸送
- 30) 社内資料：CYP3A 阻害剤との臨床薬物相互作用試験報告書 No.1.0 (NP28990 試験)
- 31) 社内資料：CYP3A 誘導剤との臨床薬物相互作用試験報告書 No.1.0 (NP29042 試験)
- 32) 社内資料：遺伝毒性試験
- 33) 社内資料：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
- 34) 社内資料：安全性薬理試験
- 35) 社内資料：急性毒性
- 36) 社内資料：反復投与毒性
- 37) 社内資料：生殖発生毒性
- 38) 社内資料：代謝物の毒性試験
- 39) 社内資料：光安全性試験

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・効果、用法・用量は、外国での承認状況とは異なる。

本邦における効能・効果、用法・用量：「V－1. 効能又は効果」「V－2. 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・効果	用法・用量
米国 (2016 年 11 月)	2015 年 12 月	ALECENSA is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib. (一部抜粋)	The recommended dose of ALECENSA is 600 mg orally twice daily with food. Administer ALECENSA until disease progression or unacceptable toxicity. (一部抜粋)
EU (2017 年 2 月)	2017 年 2 月	Alecensa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.	The recommended dose of Alecensa is 600 mg (four 150 mg capsules) taken twice daily with food (total daily dose of 1200 mg). (一部抜粋)

2. 海外における臨床支援情報

<小児等への投与に関する情報>

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2016 年 11 月)	The safety and effectiveness of ALECENSA in pediatric patients have not been established.
EU の SPC (2017 年 2 月)	The safety and efficacy of Alecensa in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

