

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

抗悪性腫瘍剤／ALK^{注1)}阻害剤

アレセンサ[®]カプセル 20mg

アレセンサ[®]カプセル 40mg

ALECENSA[®]

アレクチニブ塩酸塩カプセル

注1)ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase(未分化リンパ腫キナーゼ)

【警告】

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）。

【禁忌（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）

本剤の使用により副作用が認められた場合は、できるだけ速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡ください。

はじめに

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

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国内第I/II相試験（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・効果で承認を取得しました。

AF-001JP試験では、主な副作用として、血中ビリルビン増加、味覚異常、発疹、AST（GOT）増加、血中クレアチニン増加等が認められました。また、間質性肺疾患も認められており、使用にあたっては十分な注意が必要と考えられます。

また、本剤の国内における使用経験は、現時点では限られており、販売開始後には、未知の副作用が発現する可能性があります。

薬物動態に関しては、AF-001JP試験にて、本剤1回300mgを1日2回反復経口投与したとき、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ました。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ました（本剤の承認された用法・用量については「用法・用量」の項参照）。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

もくじ

はじめに	1
効能・効果	3
効能・効果に関連する使用上の注意	7
用法・用量	9
用法・用量に関連する使用上の注意	11
警告	13
禁忌（次の患者には投与しないこと）	15
使用上の注意	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	17
2. 重要な基本的注意	19
3. 相互作用	21
4. 副作用	23
(1) 重大な副作用	27
(2) その他の副作用	39
5. 高齢者への投与	41
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
7. 小児等への投与	45
8. その他の注意	47

〔効能・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

<解説>

⇒ 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」において臨床的有用性が認められ、承認されました。

本邦において、化学療法（ALK阻害薬以外の分子標的薬を含む）による治療歴を有する、切除不能な進行・再発のALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象として、第I/II相多施設共同非盲検非対照臨床試験（AF-001JP試験）を実施しました。本試験では、第I相部分において用量漸増法にて本剤の安全性、忍容性及び薬物動態パラメータ、推奨用量を検討し、第II相部分において推奨用量である1回300mg、1日2回投与時の本剤の有効性及び安全性を検討しました。

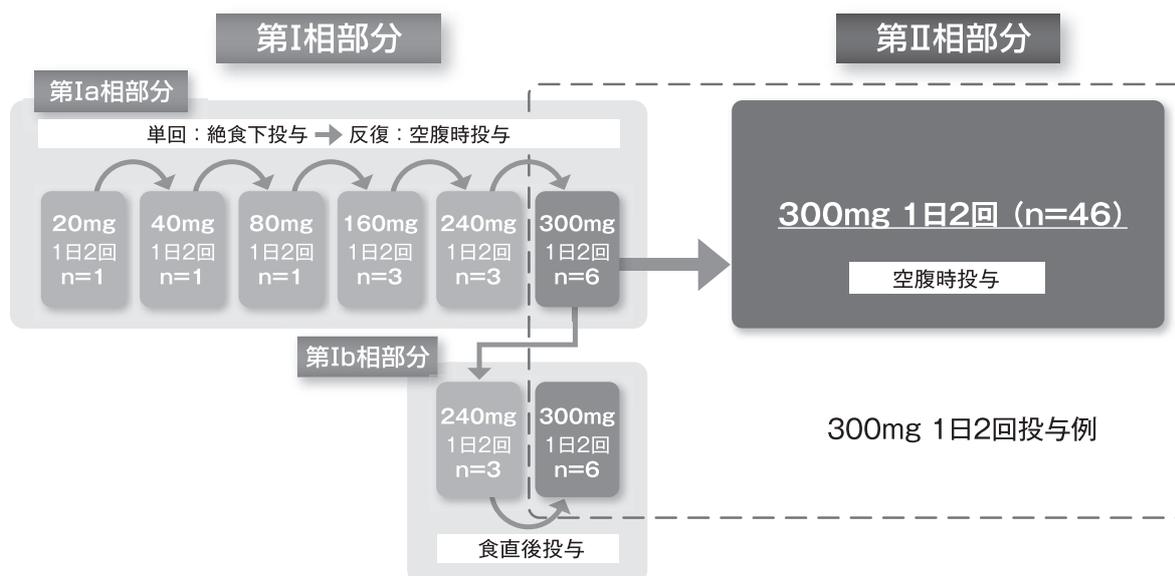
本剤の有効性評価は、奏効率の推定を目的とした探索的な試験である本試験の成績のみに基づいており、全生存期間等を有効性の評価指標とした比較試験成績は得られていません。

AF-001JP試験の概要

試験番号	相	試験デザイン	対象	主要目的
AF-001JP	I / II	第I a相部分	化学療法既治療のALK陽性非小細胞肺癌	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
		第I b相部分		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
		第II相部分		推奨用量での有効性及び安全性の確認

※アレクチニブ換算量

AF-001JP試験のデザイン及び登録例数



本剤の有効性の検討結果は以下のとおりです。

奏効率

効果安全性評価委員会による評価

第Ⅱ相部分における全例において30%以上の腫瘍の縮小が認められ、主要評価項目である奏効率は93.5%でした（2013年4月18日データカットオフ時点）。

抗腫瘍効果 (n=46)	
奏効率 (CR+PR)	93.5% [95% CI : 82.1-98.6]
CR	7 (15.2%)
PR	36 (78.3%)
SD	1 (2.2%)
PD	0
NE	2 (4.3%)*

*早期中止による

部分集団（年齢、性別、ECOG PS、BMI、前化学療法数、ペメトレキセドの治療歴の有無、ALKの検査方法、脳転移の有無）での奏効率は、いずれも大きな違いはありませんでした。

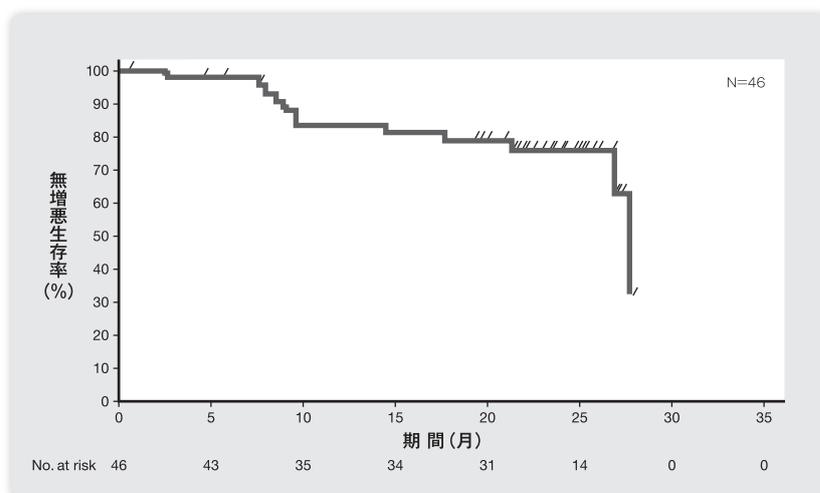
(参考)

奏効率 効果安全性評価委員会による評価

2014年1月31日データカットオフ時点における第Ⅱ相部分のCRは9例（19.6%）、PRは34例（73.9%）で、主要評価項目である奏効率は93.5%でした。

無増悪生存期間 (PFS) 効果安全性評価委員会による評価

PFS中央値は、不安定な推定となっているものの、27.7ヵ月（95% CI : 26.9-推定不能）と推定されました（2014年1月31日データカットオフ時点）。



全生存期間 (OS)

OSの中央値は未達であり、2年生存割合は79%（95% CI:63-89）でした（2014年2月14日データカットオフ時点）。



< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

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、ALK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*in situ*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）。

2. 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

3. 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。

4. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

<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ました。
 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してください。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してください。
 AF-001JP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ました。
 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ます。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ます。

- ⇒ AF-001JP試験における対象は、化学療法（ALK阻害薬以外の分子標的薬を含む）による治療歴を有するALK陽性非小細胞肺癌患者であり、これらの患者集団において有効性及び安全性が認められています。化学療法未治療患者においては、本剤の有効性及び安全性は確立していません。

- ⇒ 国内外において、ALK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ません。

- ⇒ 臨床試験に組み入れられた患者背景や、本剤の有効性及び安全性について十分に理解し、リスク・ベネフィットを踏まえ、慎重に適応患者の選択を行ってください。

〔用法・用量〕

通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。

<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に対する本剤の用法・用量は、AF-001JP試験の有効性、安全性の成績から設定しました。また、設定した用法・用量の妥当性は薬物動態の観点からも支持されました。

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%の奏効率が得られました。

安全性においては、AF-001JP試験の第Ⅰ相部分で用量漸増法で検討が行われ、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ませんでした。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ました。

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

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、添付文書においては減量基準は設定していません。

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、添付文書においては休薬基準は設定していません。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

食事の影響を避けるため、本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて空腹時に投与することが望ましい（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）。

<解説>

⇒ 有効性が検討されたAF-001JP試験第Ⅱ相部分においては、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）に連日経口投与しました。食事の影響を避けるため、本剤の投与時期は、AF-001JP試験における設定内容に準じて空腹時に投与することが推奨されます。

なお、本剤経口投与時の薬物動態への食事の影響については、AF-001JP試験の第Ⅰa相部分及び第Ⅰb相部分の比較で検討しています。

第Ⅰa相部分の食事条件は、単回投与時が「投与前10時間以上及び投与後2時間以上絶食」、反復投与時が「投与前2時間以上及び投与後1時間以上絶食」であり、第Ⅰb相部分の食事条件は、単回投与時、反復投与時ともに「食直後」でした。

表1：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（平均値±標準偏差）

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)
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

表2：1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（平均値±標準偏差）

1回投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (h・ng/mL)	t _{1/2} (h)
300mg	空腹時	6	3.99±2.17	575±322	4970±3260	12.4±3.17 ^{a)}
	食直後	6	5.32±1.58	528±138	4220±1190	16.5±3.83 ^{b)}

^{a)} N=5, ^{b)} N=3

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に本剤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時間に延長しました。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時間に延長しましたが、AUCとC_{max}は空腹時投与と同程度となりました。

〔警告〕

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>

⇒ 本剤を含むがん化学療法実施の際に共通した注意事項です。
 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ました。

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、同意を得ていただく必要があることから設定しました。

⇒ AF-001JP試験の安全性評価対象例（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%）認められています。また、生物学的同等性試験（JP28927試験）において、Grade 1の間質性肺疾患が1例報告されています。他のALK阻害薬においては、間質性肺疾患があらわれ死亡に至った例が報告されています。

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ました。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ってください。

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ってください。

（P. 17「慎重投与（1）」、P. 19「重要な基本的注意（1）」、P. 27「（1）重大な副作用1」）参照

参考：生物学的同等性試験（JP28927試験）の概要

対象	ALK陽性非小細胞肺癌患者
用法・用量	1回300mg 1日2回経口投与
目標症例数	50例
予定試験期間	2013年7月～2015年3月

〔禁忌(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>

⇒ 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定しました。

⇒ 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でください。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してください。

(P. 43「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照)

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(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>

⇒ AF-001JP試験の安全性評価対象例（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%）認められています。また、生物学的同等性試験（JP28927試験）において、Grade 1の間質性肺疾患が1例報告されています。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ました。

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ます¹⁾。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、慎重に投与してください。

（P. 13「警告2」、P. 19「重要な基本的注意（1）」、P. 27「（1）重大な副作用1）」参照）

⇒ AF-001JP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ました。

（P. 19「重要な基本的注意（2）」、P. 29「（1）重大な副作用2）」参照）

参考文献

1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎. 平成18年11月.

2. 重要な基本的注意

(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 (DLco) 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>

⇒ 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ました。

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いただくとともに、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してください。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}) 等の検査を実施してください。

(P. 13「警告2」、P. 17「慎重投与(1)」、P. 27「(1) 重大な副作用1」) 参照)

⇒ 一般に肝機能障害の症状として、発熱、発疹、そう痒感、黄疸等が挙げられますが、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ました。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してください。

(P. 17「慎重投与(2)」、P. 29「(1) 重大な副作用2」) 参照)

⇒ 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ました。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してください。

(P. 33「(1) 重大な副作用3」) 参照)

3.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CYP3A4の時間依存的な阻害並びに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、*in vitro*試験の結果、CYP3A4代謝の寄与が比較的高いことが示唆され、CYP3A4の阻害薬の併用は本剤の血漿中濃度を変動させる可能性が推察されました。また、CYP3A4の代謝に依存した時間依存的阻害を示し、CYP3A4の基質となる薬物を併用したときに併用薬の血漿中濃度を増加させる可能性が推察されました。

さらに、本剤は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ました。

4. 副作用

国内第 I / II 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 58 例中 56 例 (96.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、血中ビリルビン増加 21 例 (36.2%)、味覚異常、発疹各 20 例 (34.5%)、AST (GOT) 増加 19 例 (32.8%)、血中クレアチニン増加 18 例 (31.0%) 等であった。(承認時)

<解説>

⇒ 副作用の発現状況は、AF-001JP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ました。

AF-001JP試験の1回300mg 1日2回投与例（安全性評価対象例）58例中56例（96.6%）で副作用が認められ、Grade 3の副作用は16例（27.6%）に認められました。また、Grade 4以上の副作用は認められませんでした。

次ページ以降にAF-001JP試験の300mg 1日2回投与例（安全性評価対象例）において認められた副作用一覧を示します。

*副作用名はMedDRA ver.13.1の基本語（PT）を使用しています。

4. 副作用

副作用発現状況一覧 (300mg 1日2回投与例、n=58)

副作用名 MedDRA ver.13.1	発現 例数	発現率 (%)	CTCAE v4.0による Grade [※] 別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
臨床検査	43	74.1					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15	25.9	12	1	2		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19	32.8	16	3			
血中アミラーゼ増加	1	1.7	1				
血中ビリルビン増加	21	36.2	5	14	2		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	20.7	10		2		
血中クレアチニン増加	18	31.0	10	8			
血中ブドウ糖増加	1	1.7		1			
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1.7	1				
血中マグネシウム減少	1	1.7	1				
血中トリグリセリド増加	3	5.2	2	1			
好酸球数増加	1	1.7	1				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.7	1				
ヘモグロビン減少	2	3.4	1	1			
リンパ球数減少	1	1.7		1			
血中ミオグロビン増加	1	1.7	1				
好中球数減少	15	25.9	1	10	4		
体重減少	1	1.7	1				
体重増加	1	1.7	1				
白血球数減少	12	20.7	3	8	1		
血中リン増加	1	1.7	1				
血中アルカリホスファターゼ増加	8	13.8	6	2			
胃腸障害	32	55.2					
腹部不快感	1	1.7	1				
上腹部痛	2	3.4	2				
口唇炎	1	1.7	1				
便秘	17	29.3	14	3			
下痢	6	10.3	5	1			
腸炎	2	3.4	1	1			
胃炎	1	1.7		1			
歯肉炎	1	1.7	1				
舌炎	1	1.7	1				
痔核	1	1.7		1			
悪心	9	15.5	9				
歯周病	1	1.7		1			
歯周炎	2	3.4	1	1			
逆流性食道炎	1	1.7		1			
口内炎	10	17.2	9	1			

副作用名 MedDRA ver.13.1	発現 例数	発現率 (%)	CTCAE v4.0による Grade [※] 別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
嘔吐	1	1.7	1				
痔出血	1	1.7	1				
皮膚および皮下組織障害	27	46.6					
皮膚炎	1	1.7	1				
ざ瘡様皮膚炎	1	1.7	1				
アトピー性皮膚炎	1	1.7	1				
皮膚乾燥	1	1.7	1				
湿疹	1	1.7	1				
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	1.7		1			
過角化	1	1.7	1				
爪変色	1	1.7	1				
爪の障害	1	1.7	1				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	3.4	1	1			
そう痒症	1	1.7	1				
紫斑	1	1.7		1			
発疹	17	29.3	15	2			
斑状丘疹状皮疹	3	5.2	1	1	1		
皮膚剥脱	1	1.7		1			
神経系障害	27	46.6					
味覚異常	20	34.5	20				
頭痛	5	8.6	5				
末梢性ニューロパチー	2	3.4	2				
末梢性感覚ニューロパチー	1	1.7	1				
傾眠	2	3.4	2				
脳浮腫	1	1.7		1			
第7脳神経麻痺	1	1.7	1				
嗅覚減退	1	1.7	1				
筋骨格系および結合組織障害	16	27.6					
関節痛	2	3.4	2				
背部痛	1	1.7	1				
滑液包炎	1	1.7	1				
筋痙縮	2	3.4	2				
筋力低下	1	1.7	1				
筋肉痛	9	15.5	9				
変形性関節症	1	1.7		1			
四肢痛	1	1.7	1				
顎痛	1	1.7	1				
顎関節症候群	1	1.7	1				

副作用名 MedDRA ver.13.1	発現 例数	発現率 (%)	CTCAE v4.0による Grade*別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
感染症および寄生虫症	14	24.1					
気管支炎	1	1.7		1			
带状疱疹	1	1.7		1			
麦粒腫	2	3.4		2			
鼻咽頭炎	5	8.6	4	1			
中耳炎	1	1.7		1			
爪囲炎	2	3.4		1	1		
肺炎	2	3.4		2			
膿疱性皮疹	1	1.7			1		
上気道感染	4	6.9	2	2			
尿路感染	1	1.7		1			
感染性表皮嚢胞	1	1.7	1				
肺感染	2	3.4		2			
細菌性前立腺炎	1	1.7			1		
一般・全身障害および投与部位の状態	12	20.7					
顔面浮腫	1	1.7	1				
疲労	2	3.4	2				
倦怠感	7	12.1	7				
浮腫	1	1.7	1				
末梢性浮腫	2	3.4	2				
発熱	2	3.4	2				
眼障害	10	17.2					
眼瞼炎	1	1.7	1				
白内障	1	1.7	1				
結膜炎	3	5.2	1	2			
眼乾燥	3	5.2	2	1			
黄斑症	1	1.7			1		
霧視	1	1.7	1				
視力障害	1	1.7	1				
硝子体出血	1	1.7	1				
眼の異物感	1	1.7	1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	15.5					
咳嗽	1	1.7	1				
発声障害	1	1.7	1				
しゃっくり	1	1.7	1				
間質性肺疾患	1	1.7	1				
気胸	2	3.4	2				
湿性咳嗽	2	3.4	2				
アレルギー性鼻炎	1	1.7		1			
口腔咽頭痛	1	1.7	1				
代謝および栄養障害	7	12.1					
高血糖	1	1.7		1			

副作用名 MedDRA ver.13.1	発現 例数	発現率 (%)	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	1	1.7			1		
高尿酸血症	2	3.4	2				
低マグネシウム血症	1	1.7	1				
食欲減退	2	3.4	2				
肝胆道系障害	3	5.2					
硬化性胆管炎	1	1.7		1			
胆石症	1	1.7	1				
肝障害	1	1.7		1			
血液およびリンパ系障害	3	5.2					
貧血	3	5.2		2	1		
心臓障害	3	5.2					
徐脈	1	1.7	1				
洞性徐脈	2	3.4	2				
耳および迷路障害	2	3.4					
耳鳴	1	1.7	1				
回転性めまい	1	1.7	1				
腎および尿路障害	2	3.4					
腎機能障害	2	3.4	2				
血管障害	1	1.7					
高血圧	1	1.7		1			
精神障害	1	1.7					
不眠症	1	1.7	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)	1	1.7					
腫瘍出血	1	1.7			1		

※ピーク時

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患 (1.7%) : 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。

<解説>

⇒ AF-001JP試験の安全性評価対象例（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%）認められています。また、生物学的同等性試験（JP28927試験）において、Grade 1の間質性肺疾患が1例報告されています。

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例報告されています。

AF-001JP試験及びJP28927試験で認められた間質性肺疾患関連事象は軽度でしたが、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ます。

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、観察を十分に行ってください。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ってください。

（P. 13「警告2」、P. 17「慎重投与（1）」、P. 19「重要な基本的注意（1）」参照）

参考：【国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AF-001JP試験）における間質性肺疾患の治療と経過】

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AF-001JP試験）において間質性肺疾患を発現した症例は、本剤投与開始後102日目にCT上にすりガラス影所見が認められました。休薬の後、抗生物質（アジスロマイシン水和物）による治療が行われましたが、気管支鏡検査及び感染検査にて有意な菌は検出されませんでした。肺生検にて間質性肺炎の像を認めたことから、CT所見、病理所見、臨床経過から担当医は薬剤性肺炎（間質性肺疾患）と判断し、本剤の投与を中止しました。CT所見及び血清マーカー上昇が認められたのみで、間質性肺疾患の自他覚症状は認められなかったため、非重篤でGrade 1と判断されました。なお、本剤最終投与後189日目ですりガラス影は軽快しました。症例背景は以下のとおりです。

【症例背景】

年齢、性別	70歳代、女性
ECOG PS（登録時）	1
非小細胞肺癌に対する前治療歴	シスプラチン＋ペメトレキセド、ドセタキセル
既往症	なし
合併症（医師記載名）	高脂血症、便秘症、末梢神経障害、爪の変化、かすみ目、貧血
併用薬	メコバラミン、ガバペンチン、酸化マグネシウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、ロスバスタチンカルシウム、エペリゾン塩酸塩、フロセミド

4. 副作用

(1) 重大な副作用

2) 肝機能障害（頻度不明^{注3)}）：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。

注3) 国内第 I / II 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>

⇒ 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 例報告されています。(本剤の承認された用法・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与です。「用法・用量」の項参照。)

AF-001JP 試験の安全性評価対象例 (1 回 300mg 1 日 2 回投与例 (n=58)) において、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確認されています (表 1)。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ました。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ましたが、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ました。薬剤性肝障害の指標である 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ありませんでしたが、胆肝系の臨床検査値異常が高頻度で認められたこと、肝機能異常の有害事象について曝露量依存的に発現率が上昇する傾向がみられたこと、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、本剤の胆肝系への影響は否定できないものと考えられます。

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してください。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ってください。

(P. 17 「慎重投与 (2)」、P. 19 「重要な基本的注意 (2)」参照)

表 1 : 肝機能検査値異常の発現状況 (300mg 1 日 2 回投与例、n=58)

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		
血中ビリルビン増加	21 (36.2)	5	14	2			7 (12.1)	
AST (GOT) 増加	19 (32.8)	16	3				1 (1.7)	
ALT (GPT) 増加	15 (25.9)	12	1	2		1 (1.7)	2 (3.4)	
血中ALP増加	8 (13.8)	6	2				1 (1.7)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1						

参考：Hy's Lawとは？

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します*。

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。
- ・ 血中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。)

*U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, July 2009.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>

4. 副作用

表 2 : 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	262 IU/L	12	65	休薬	肝機能 改善薬	回復 (35 IU/L)
ALT (GOT) 増加	40歳代 女性	3	非重篤	193 IU/L	85	161	投与中止	肝機能 改善薬	軽快 (74 IU/L)
血中ビリルビン増加	20歳代 女性	3	非重篤	3.7 mg/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	3.1 mg/dL	103	29	休薬	なし	回復 (1.2 mg/dL)

参考：海外第 I / II 相試験 (AF-002JG試験/NP28761試験) の概要

対象	化学療法及びクリゾチニブの治療歴を有するALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者
用法	1日2回経口投与
目標症例数	121例
予定試験期間	2012年4月～2015年8月

4. 副作用

(1) 重大な副作用

3) 好中球減少 (25.9%)、白血球減少 (20.7%) : 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。

<解説>

⇒ AF-001JP試験の安全性評価対象例（1回300mg 1日2回投与例（n=58））において、好中球数減少、白血球数減少が確認されています（表1）。好中球数減少、白血球数減少は、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ました。なお、本剤の投与中止に至った好中球数減少あるいは白血球数減少は認められず、好中球数減少あるいは白血球数減少に伴う発熱や重度の感染症を併発したと考えられる症例はありませんでした。

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してください。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ってください。

（P. 19「重要な基本的注意（3）」参照）

表1：好中球数減少、白血球数減少の発現状況（300mg 1日2回投与例、n=58）

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	15 (25.9)	1	10	4			7 (12.1)	
白血球数減少	12 (20.7)	3	8	1			1 (1.7)	

表2：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歳代女性	3	非重篤	830	3	43	なし	なし	回復
白血球数減少		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

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 4) 消化管穿孔（頻度不明^{注3)}）：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。

注3) 国内第 I / II 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>

⇒ AF-001JP試験の安全性評価対象例（1回300mg 1日2回投与例（n=58））において、消化管穿孔は認められませんでした。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ます。（本剤の承認された用法・用量は1回300mgを1日2回経口投与です。「用法・用量」の項参照。）

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ってください。

参考：国際共同第I/II相試験（NP28673試験）の概要

対象	クリゾチニブ不応のALK融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者
用法	1日2回経口投与
目標症例数	130例
予定試験期間	2013年6月～2016年2月

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 5) 血栓塞栓症（頻度不明^{注3)}）：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3) 国内第 I / II 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>

⇒ AF-001JP試験の安全性評価対象例（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ませんでした。生物学的同等性試験（JP28927試験）において、Grade 3の肺動脈血栓症が1例報告されています。また、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例報告されています。

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ってください。

4. 副作用

(2) 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※)

	20%以上又は 頻度不明 ^{注3)}	10%以上～ 20%未満	10%未満
精神神経系	味覚異常 (34.5%)		頭痛、末梢性ニューロパチー、 傾眠
消化器	便秘	口内炎、悪心、下痢	歯周病、胃腸炎、腹痛
循環器			徐脈、心電図T波逆転
呼吸器		上気道感染	肺炎、肺感染、咳嗽、気胸
血液			貧血
皮膚	発疹 (34.5%)、光線過敏症※		爪の障害、爪囲炎、手掌・足底 発赤知覚不全症候群
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙縮
肝臓	血中ビリルビン増加 (36.2%)、 AST (GOT) 増加 (32.8%)、 ALT (GPT) 増加	血中Al-P増加	硬化性胆管炎
腎臓	血中クレアチニン増加 (31.0%)		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	倦怠感	血中トリグリセリド増加、浮腫、 発熱、疲労、食欲減退、血中ブ ドウ糖増加、血中マグネシウム 減少、高尿酸血症、細菌性前立 腺炎、腫瘍出血

注3) 国内第I/II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>

⇒ AF-001JP試験及び海外臨床試験に基づき設定しました。なお、発現頻度が30%以上の副作用は、かっ
こ内に数値（%）を示しました。

なお、斑状丘疹上皮疹と発疹等、医学的に大きく異ならないと考えられるものは複数の事象を同一事
象名として集計しました。

5. 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ました。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ました。

6. 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>

⇒ 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ました。

また、AF-001JP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ません。

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でください。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、避妊の徹底を指導してください。

(P. 15「禁忌2」参照)

⇒ 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ました。

7.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ました。

8. 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。¹⁾

1) 社内資料：遺伝毒性試験

<解説>

- ⇒ 遺伝毒性試験に基づき設定しました。
- 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ませんでした。
- 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）は認められませんでした。また、倍数性細胞の増加が認められ、さらに、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ました。
- 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ました。

規制区分：劇薬
 処方箋医薬品^{注2)}
 貯法：室温保存
 使用期限：2年6カ月（外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること）

抗悪性腫瘍剤／ALK^{注1)}阻害剤アレセンサ[®]カプセル 20mgアレセンサ[®]カプセル 40mgALECENSA[®]

アレクチニブ塩酸塩カプセル

	カプセル20mg	カプセル40mg
承認番号	22600AMX00760	22600AMX00761
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2014年7月	



Roche ロシュグループ

【警告】

- 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。
- 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）。

【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
- 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）

【組成・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
成分 (1カプセル 中)	有効成分 ・含有量	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)
	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、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
	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、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ
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
剤 形		硬カプセル（2号）	
外 形			
質 量		320mg	
識 別 コ ー ド		C-42C/20mg	C-42C/40mg

【効能・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＞

- 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。検査にあたっては、免疫組織化学染色法及び蛍光 *in situ* 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）。
- 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

食事の影響を避けるため、本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて空腹時に投与することが望ましい（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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）〕
- 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）〕

2. 重要な基本的注意

- 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）。
- 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）。

注1) ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(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)。

3. 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CYP3A4の時間依存的な阻害並びにP-糖蛋白及び乳糖耐性蛋白(BCRP)の阻害が認められた。

4. 副作用

国内第Ⅰ/Ⅱ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58例中56例(96.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、血中ビリルビン増加21例(36.2%)、味覚異常、発疹各20例(34.5%)、AST(GOT)増加19例(32.8%)、血中クレアチニン増加18例(31.0%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 1)間質性肺炎患(1.7%)：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3)})：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を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3)好中球減少(25.9%)、白血球減少(20.7%)：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3)})：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3)})：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。

(2)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※)

	20%以上又は頻度不明 ^{注3)}	10%以上～20%未満	10%未満
精神神経系	味覚異常(34.5%)		頭痛、末梢性ニューロパチー、傾眠
消化器	便秘	口内炎、悪心、下痢	歯周病、胃腸炎、腹痛
循環器			徐脈、心電図T波逆転
呼吸器		上気道感染	肺炎、肺感染、咳嗽、気胸
血液			貧血
皮膚	発疹(34.5%)、光線過敏症*		爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙縮
肝臓	血中ビリルビン増加(36.2%)、AST(GOT)増加(32.8%)、ALT(GPT)増加	血中Al-P増加	硬化性胆管炎
腎臓	血中クレアチニン増加(31.0%)		腎機能障害

	20%以上又は頻度不明 ^{注3)}	10%以上～20%未満	10%未満
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症
その他	血中CK(CPK)増加	倦怠感	血中トリグリセリド増加、浮腫、発熱、疲労、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、高尿酸血症、細菌性前立腺炎、腫瘍出血

注3)国内第Ⅰ/Ⅱ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。

5. 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。

6. 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。]

7. 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。]

8. その他の注意

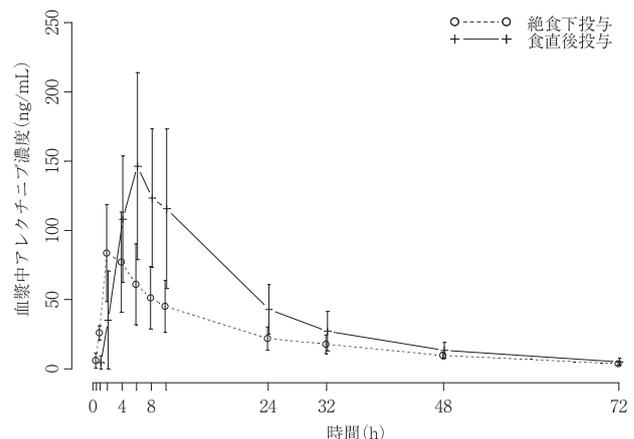
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。¹⁾

【薬物動態】

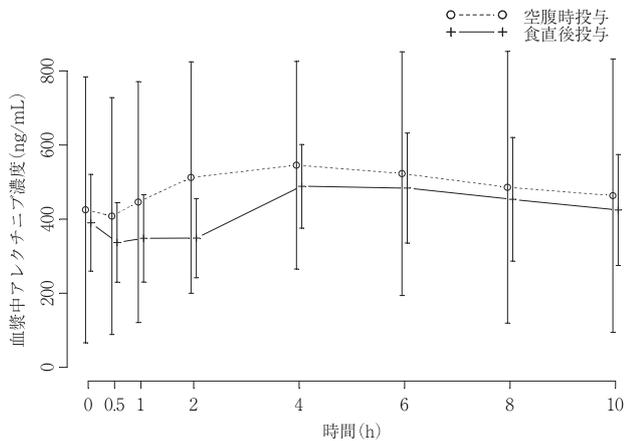
1. 血中濃度²⁾

(1)単回投与試験及び反復投与試験

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、本剤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
(平均値±標準偏差)



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
(平均値±標準偏差)

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(平均値±標準偏差)

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(平均値±標準偏差)

1回投与量	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 ^{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

※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)食事の影響

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に本剤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。

2. 分布^{3,4,5,6)}

*In vitro*試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、 α_1 -酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった。

(参考)動物実験の結果

白色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された。

3. 代謝^{7,8,9)}

*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。

4. 排泄¹⁰⁾

(参考)動物実験の結果

ラットに¹⁴C標識アレクチニブを単回経口投与したとき、放射能の大部分は糞中に排泄され、168時間までの糞中累積排泄率は投与量の95.7%であり、尿中累積排泄率は0.5%であった。

【臨床成績】¹¹⁾

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4)}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。

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

注4)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。

【薬効薬理】¹²⁾

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。

1. 抗腫瘍効果

アレクチニブは、ALK融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の細胞増殖を抑制した。また、NCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

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。

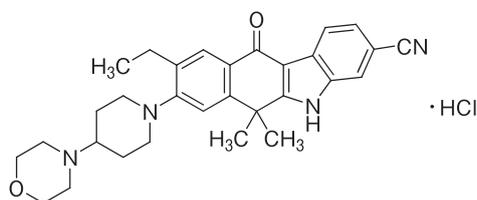
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アレクチニブ塩酸塩

(Alectinib Hydrochloride) (JAN)

化学名：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

構造式：



分子式：C₃₀H₃₄N₄O₂ · HCl

分子量：519.08

性状：白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

融点：約302℃(分解)

【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。

【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)

【主要文献】

- 1) 社内資料：遺伝毒性試験
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書No. 1.0(AF-001JP試験)
- 3) 社内資料：*In vitro*血漿中蛋白結合・血球移行
- 4) 社内資料：*In vitro*ヒト血漿中結合蛋白
- 5) 社内資料：白色ラット分布
- 6) 社内資料：有色ラット分布
- 7) 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
- 8) 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおける代謝関与酵素
- 9) 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
- 10) 社内資料：ラット代謝物及び尿・糞中排泄
- 11) 社内資料：国内第I/II相試験(AF-001JP試験)
- 12) Sakamoto H, et al. : Cancer Cell : 19, 679(2011)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、薬価収載月の翌月の初日から1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

®登録商標

01



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1

