



規制区分: 劇薬  
処方箋医薬品<sup>注2)</sup>  
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<sup>注1)</sup>阻害剤

**アレセンサ<sup>®</sup>カプセル 20mg**  
**アレセンサ<sup>®</sup>カプセル 40mg**  
**ALECENSA<sup>®</sup>**

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	2014年9月	
販売開始	2014年9月	
国際誕生	2014年7月	



Roche ロシュグループ

**【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)

**【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>**

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。

**【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)
  - (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)。]
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(PaO<sub>2</sub>)、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)、肺拡散能力(DL<sub>co</sub>)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)。

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-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(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。
- 2)肝機能障害(頻度不明<sup>注3)</sup>)：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<sup>注3)</sup>)：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<sup>注3)</sup>)：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 <sup>注3)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	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

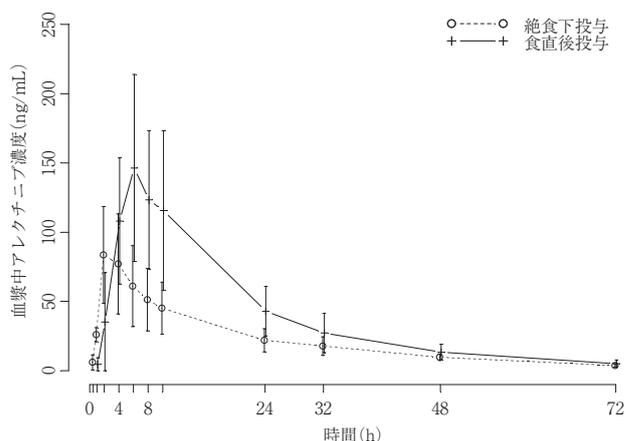
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。<sup>1)</sup>

## 【薬物動態】

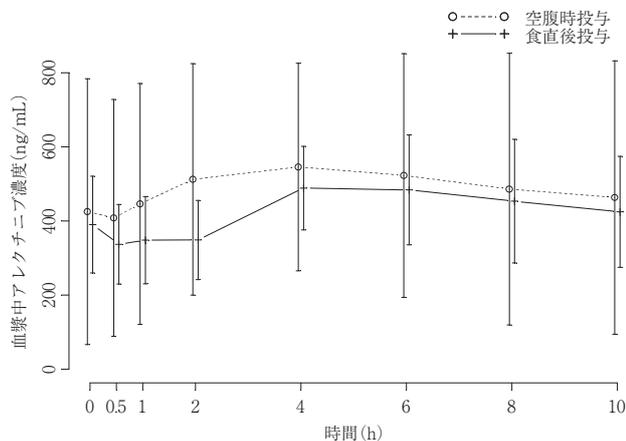
### 1. 血中濃度<sup>2)</sup>

#### (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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (h・ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-10</sub> (h・ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (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 <sup>a)</sup>
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 <sup>b)</sup>
300mg	空腹時	6	3.99 ±2.17	575 ±322	4970 ±3260	12.4 ±3.17 <sup>c)</sup>
	食直後	6	5.32 ±1.58	528 ±138	4220 ±1190	16.5 ±3.83 <sup>d)</sup>

<sup>a)</sup>N=2, <sup>b)</sup>N=1, <sup>c)</sup>N=5, <sup>d)</sup>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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>は空腹時投与と同程度となった。

## 2. 分布<sup>3,4,5,6)</sup>

*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、 $\alpha_1$ -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<sup>14</sup>C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<sup>14</sup>C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<sup>7,8,9)</sup>

*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<sup>10)</sup>

## (参考)動物実験の結果

ラットに<sup>14</sup>C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】<sup>11)</sup>

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<sup>註4)</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup> 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】<sup>12)</sup>

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。

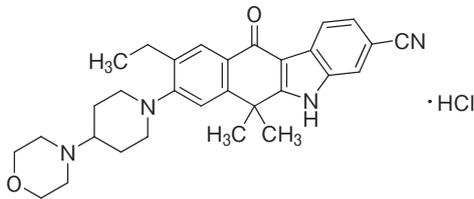
## 【有効成分に関する理化学的知見】

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：C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 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】

- 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。
- 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】

- 社内資料：遺伝毒性試験
- 社内資料：薬物動態解析報告書No. 1.0(AF-001JP試験)
- 社内資料：*In vitro*血漿中蛋白結合・血球移行
- 社内資料：*In vitro*ヒト血漿中結合蛋白
- 社内資料：白色ラット分布
- 社内資料：有色ラット分布
- 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
- 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおける代謝関与酵素
- 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
- 社内資料：ラット代謝物及び尿・糞中排泄
- 社内資料：国内第I/II相試験(AF-001JP試験)
- 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

\* \* 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、平成27年9月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

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

®登録商標

84011391