医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

中外製薬
ロシュ グループ

非小細胞肺癌(成人)

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌(成人)<RMP対象外>、
*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法<RMP対象>に用いる際に

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号　874291

抗悪性腫瘍剤/ALK[注1)]阻害剤

アレクチニブ塩酸塩カプセル

劇薬、処方箋医薬品[注2)]

薬価基準収載

アレセンサ®カプセル150mg
ALECENSA® Capsules

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

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[電子添文8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[電子添文9.5参照]

適正使用のお願い

アレセンサ®カプセル150mg（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。本剤は、*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたAF-001JP試験（国内第I/II相試験）を主要な試験成績[1)]として、2014年7月に世界に先駆け、本邦において「*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌*」の効能又は効果で承認を取得しました。

また、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を検証するJO28928試験（国内第III相試験）が実施されました[2)]。

さらに、*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の完全切除患者を対象としたBO40336試験（国際共同第III相試験、以降ALINA試験）を主要な試験成績[3)]として、2024年8月に「*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」の効能又は効果で追加承認されました。

AF-001JP試験、JO28928試験及びALINA試験では、主な副作用として、便秘、血中CK増加、AST増加、高ビリルビン血症、ALT増加、発疹、味覚障害、筋肉痛、高クレアチニン血症等が認められました。間質性肺疾患も認められており、本剤の使用にあたっては十分な注意が必要と考えられます。
そこで、本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保の一助としていただくため、「適正使用ガイド」を作成しました。本ガイドでは、主な副作用とその対策、対象患者の選択などについて紹介していますので、本剤の適正使用においてご活用くださいますようお願いいたします。

なお、本剤の使用に際しましては、必ず最新の電子添文及び本ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

*本適応は初回承認時のものであり、2026年5月に「*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」の効能又は効果で承認を取得しています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3）承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO40336試験）

Contents

投与にあたって …… 4
- 効能又は効果(抜粋) …… 4
- 効能又は効果に関連する注意(抜粋) …… 4
- 用法及び用量(抜粋) …… 4
- 用法及び用量に関連する注意(抜粋) …… 5
- 本剤を休薬・投与再開する場合の投与量 …… 6
- 禁忌 …… 7
- 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋) …… 7
- 相互作用 …… 8
- 患者への説明 …… 9

主な副作用とその対策 …… 10
- 1)間質性肺疾患 …… 10
- 2)肝機能障害 …… 13
- 3)好中球減少、白血球減少 …… 17
- 4)腎機能障害 …… 19
- 5)消化管穿孔 …… 21
- 6)血栓塞栓症 …… 22
- 7)その他の副作用 …… 23

臨床試験の成績 …… 28
- 1)AF-001JP試験(国内第I/II相試験) …… 28
- 2)JO28928試験(国内第III相試験) …… 31
- 3)BO40336試験(ALINA試験、国際共同第III相試験) …… 38
- 4)有害事象の発現時期 …… 47

Q&A …… 48

参考資料 …… 60
- JO28928試験(国内第III相試験)における主な選択及び除外基準 …… 60
- ALINA試験(国際共同第III相試験)における主な選択及び除外基準 …… 61
- JO28928試験(国内第III相試験)における休薬基準(一部抜粋) …… 62
- ALINA試験(国際共同第III相試験)における休薬、減量、中止基準(一部抜粋) …… 64
- JO28928試験(国内第III相試験)における検査スケジュール …… 66
- ALINA試験(国際共同第III相試験)における検査スケジュール …… 67
- Drug Information …… 68

投与にあたって

効能又は効果（抜粋）

4. 効能又は効果

○*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
○*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌、*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*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、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]を用いること。

5.2 本剤の術前補助療法における安全性及び有効性は確立していない。

5.3 術後補助療法として本剤を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「電子添文17. 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、適応患者の選択を行うこと。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

臨床試験におけるALK診断について

AF-001JP試験（国内第I/II相試験）及びJO28928試験（国内第III相試験）においては、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、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。ALINA試験（国際共同第III相試験）では、IHC法、FISH法、次世代シーケンサーを用いたパネル検査などが用いられました。

用法及び用量（抜粋）

6. 用法及び用量

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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。
通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

7.1 副作用により休薬する場合、回復後は休薬前と同一用量で投与を再開できる。忍容性が得られない場合は、投与を中止すること。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

減量の目安

減量レベル	1回投与量
通常投与量	600mg
1段階減量	450mg
2段階減量	300mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患	全Grade	投与を中止する。
肝機能障害	総ビリルビンが基準値上限の2倍以下でALT又はASTが基準値上限の5倍を超える上昇	ALT又はASTがベースライン又は基準値上限の3倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えALT又はASTが基準値上限の3倍を超える上昇	投与を中止する。
徐脈	Grade 2又はGrade 3	Grade 1以下又は心拍数が60回/分以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
血中CK増加	CKが基準値上限の5倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1 用量レベル減量又は同一用量で投与再開できる。
	CKが基準値上限の10倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
溶血性貧血	ヘモグロビン10g/dL未満	ヘモグロビン10g/dL以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。

注：GradeはNCI-CTCAE v5.0 に準じる。

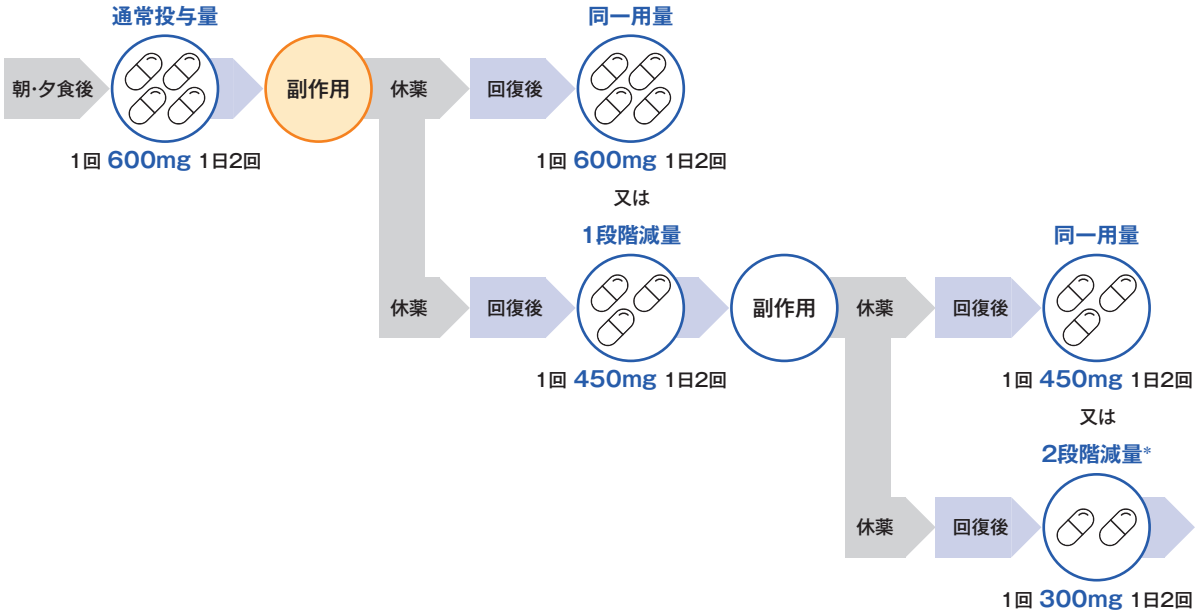
本剤を休薬･投与再開する場合の投与量

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）



*忍容性が得られない場合は、投与中止。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法



*1回300mg 1日2回で忍容性が得られない場合は、投与中止。

各副作用における本剤の休薬・減量又は中止基準は各副作用ページをご参照ください。

肝機能障害・・・・・P.16　　溶血性貧血・・・・P.23
血中CK増加・・・・P.24　　徐脈 ・・・・・・・P.26

参考：ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における休薬、減量、中止基準（P.64）

禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

参考：胚・胎児への影響について

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、染色体異常試験及びラットを用いた小核試験において、各々染色体分配異常に起因する倍数性細胞誘発及び小核誘発作用が認められました。ただし、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験において、それぞれDNA及び染色体構造に対する作用は認められませんでした。
国内臨床試験では、妊婦又は妊娠検査陽性の被験者を除外しており、試験期間中に本人又はパートナーが妊娠した症例はなかったため、妊婦での安全性情報は得られていません。

特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
→P.10をご参照ください
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［電子添文1.2、8.1、11.1.1参照］
9.3　肝機能障害患者
→P.13をご参照ください
〈効能共通〉
9.3.1 肝機能障害が増悪するおそれがある。［電子添文8.2、11.1.2参照］
アレクチニブの血漿中濃度が上昇するとの報告がある。［電子添文16.6.1参照］
〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
9.3.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者
減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。アレクチニブの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［電子添文16.6.1参照］
9.4　生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［電子添文9.5、15.2参照］
9.5　妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。［電子添文2.2、9.4参照］
9.6　授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。
9.7　小児等
〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
9.7.1 新生児又は7カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
9.7.3 低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8　高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

相互作用

10. 相互作用

アレクチニブは、チトクロームP450(主にCYP3A4)によって代謝される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール 等 [電子添文16.7.2参照]	アレクチニブ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。	アレクチニブの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A阻害剤との併用により、アレクチニブ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 [電子添文16.7.1参照]	アレクチニブ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。	アレクチニブの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A誘導剤との併用により、アレクチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

参考：CYP3Aの基質、阻害薬及び誘導薬の代表例

in vitro 阻害薬の代表例　：イトラコナゾール、ケトコナゾール、azamulin[*1]、troleandomycin[*1]、ベラパミル[*1]
in vitro 誘導薬の代表例[*2]　：リファンピシン
in vivo 基質(指標薬)の代表例　：ミダゾラム、トリアゾラム
in vivo 阻害薬(指標薬)の代表例：クラリスロマイシン、エリスロマイシン[*3]、フルコナゾール[*3]、イトラコナゾール、ベラパミル[*3]
in vivo 誘導薬(指標薬)の代表例：フェニトイン、リファンピシン
CYP3A阻害を示す飲食物　：グレープフルーツジュース

*1 時間依存的阻害作用を有する。　*2 例示であり、網羅的なリストではない。　*3 中程度の阻害薬

厚生労働省：医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(平成30年7月23日 薬生薬審発0723第4号)より

2026年9月改訂(第4版)電子添文に基づく

患者への説明

- ●治療開始に先立ち、患者に本剤の効果、予想される主な副作用及びその対策など、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てください。
- ●妊娠する可能性のある女性には本剤投与中及び投与終了後1ヵ月間は適切な避妊を行うようご指導ください。
- ●本剤を服用している間に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡するようご指導ください。
- ●説明にあたっては「アレセンサ ハンドブック」等をご利用ください。

アレセンサ ハンドブックについて

「アレセンサ ハンドブック」には、本剤の治療でみられる副作用として間質性肺疾患等、注意すべき副作用の症状等が紹介されています。本剤服用中に息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の身体所見があらわれた場合や、その他、何らかの異常を感じた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者やご家族等の代諾者へご説明ください。





主な副作用とその対策

1）間質性肺疾患

本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあります（電子添文1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照）。

● 入院又はそれに準ずる管理の下で治療を開始し、間質性肺疾患の発現に十分注意してください。
● 投与期間中は初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認や胸部CT検査等を実施するなど、観察を十分に行ってください。
● 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ってください。

息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の身体所見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ご指導ください。

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、間質性肺疾患が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。

参考：薬剤性間質性肺炎の一般的な危険因子

薬剤性肺障害の発症リスク因子として、以下が挙げられます。

- 高齢
- 既存の肺病変（特に間質性肺炎、肺線維症）の存在
- 低肺機能
- 肺への放射線照射
- 抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法
- 腎障害　　など

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（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）平成18年11月（令和8年2月改定）より

発現状況

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4)]

AF-001JP試験（国内第I/II相試験）の300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=58）において、間質性肺疾患が1例（1.7%）認められています。発現時期は投与開始102日目であり、ステロイド等の治療はなく、軽快が認められています（本20mg/40mg製剤承認時†・表1）。

なお、AF-001JP試験（国内第I/II相試験）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（本20mg/40mg製剤承認時）。

JO28928 試験（国内第III相試験、アレセンサ群：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%）でした。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%）でした。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など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ます*。本試験において死亡例の報告は0例でした（2015年12月時点・表1、表2）。

JP28927試験（国内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ます（本20mg/40mg製剤承認時†）。

表1：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）、アレセンサ群（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		
間質性肺疾患	9（5.6）	3	1	5	–	–	9	–

表2：間質性肺疾患の発現症例［JO28928試験（300mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=103）］

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

*未回復の2例のうち、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ます（最終観察時点）。
PEM：ペメトレキセド、CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、CDDP：シスプラチン、VNB：ビノレルビン、BEV：ベバシズマブ

参考：国内生物学的同等性試験（JP28927試験）の概要

対象	*ALK*融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者（ALK阻害剤既治療例を含む）
用法用量	1回300mg 1日2回経口投与
症例数	35例
試験期間	2013年7月～2014年11月

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）

主な副作用とその対策

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、間質性肺疾患***は、肺臓炎が3例（2.3%）報告され、Grade 3以上は1例でした（表3）。

発現時期は投与開始18～191日目であり、3例中2例がステロイドや酸素吸入などの治療を受けており、全例で回復が認められています。本試験において死亡例は0例でした（表4）。

表3：間質性肺疾患*の発現状況［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=128）］**

事象名	全Grade例数（%）	CTCAE v5.0によるピーク時Grade別発現例数					投与中止例数	休薬例数	減量例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5			
間質性肺疾患***	3（2.3）	－	2	1	－	－	3	－	－

表4：間質性肺疾患*の発現症例［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=128）］**

事象名	年齢 性別	Grade	重篤性	発現時期（日）	持続期間（日）	処置	主な治療	転帰
肺臓炎	60歳代 女性	3	重篤	18	158	投与中止	ステロイド剤、抗菌薬、酸素療法	回復
肺臓炎	50歳代 男性	2	非重篤	191	29	投与中止	なし	回復
肺臓炎	60歳代 女性	2	非重篤	83	61	投与中止	ステロイド剤、抗菌薬、鎮咳薬	回復

***間質性肺疾患：MedDRA SMQ「間質性肺疾患（narrow）」から細気管支炎を除いた事象を集計

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

対処方法

初期症状があらわれ、間質性肺疾患の発現又は増悪が疑われた場合には、速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。

間質性肺疾患の診断にあたっては、胸部CT検査等を実施し、基礎疾患に伴う肺･胸膜病変や放射線照射の影響、感染症を鑑別することが重要です。

また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行ってください。

2）肝機能障害

本剤の投与によりAST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがあります（電子添文8.2、9.3、11.1.2参照）。

- **投与期間中は定期的に肝機能検査を実施してください。**
- **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。**

肝機能障害のある患者には慎重に投与してください。*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法において重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に投与する際は血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、減量を考慮してください。

発現状況

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

海外で実施した第I/II相試験（AF-002JG試験/NP28761試験）*の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=134）において、薬物性肝障害が1例報告されています。

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、肝機能検査値異常が確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点・表1）。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0例でしたが、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します。

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ヵ月以内）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。

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）

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

対象	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
症例数	134例
試験期間	2012年5月～2017年10月

アレセンサの承認された用法及び用量
6. 用法及び用量
〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
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。
通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

表1：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）、アレセンサ群（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		
血中ビリルビン増加	32（19.9）	9	21	2	–	–	–	7
AST増加	29（18.0）	25	4	–	–	–	–	2
ALT増加	23（14.3）	19	2	2	–	–	1	3
血中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	–	–	–	–	–	–

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0におけるGrade定義（P.63）

表2：Grade 3以上の肝機能検査値異常の発現症例［AF-001JP試験及びJO28928試験（300mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=161）］

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

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、肝機能障害*は78例（60.9%）報告され、肝機能検査値異常として、AST増加が53例（41.4%）、ALT増加及び血中ビリルビン増加が各43例（33.6%）に認められました。Grade 3以上はALT増加、血中ビリルビン増加が各2例、AST増加及び肝機能検査値上昇が1例でした（表3）。

Hy's Lawの基準に該当する症例が1例認められましたが、本症例はジルベール症候群の併発、AST増加及びALT増加が交絡因子となっているため、Hy's Lawと確定することができませんでした。

AST増加、ALT増加の発現までの期間中央値は28.5日（範囲：1-504）であり、78.6%は治療開始後3ヵ月以内に発症しました。また、血中ビリルビン増加の発現までの期間中央値は43日（範囲：13-421）であり、80.0%が治療開始後3ヵ月以内に発症しました。

*MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（narrow）」を集計

表3：肝機能検査値異常の発現状況[ALINA試験(600mg 1日2回投与例)、アレセンサ群(n=128)]

事象名	全Grade例数(%)	CTCAE v5.0によるピーク時Grade別発現例数					投与中止例数	休薬例数	減量例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5			
AST増加	53(41.4)	46	6	1	–	–	1	6	1
ALT増加	43(33.6)	31	10	2	–	–	1	7	2
血中ビリルビン増加	43(33.6)	17	24	2	–	–	–	5	5
抱合ビリルビン増加	11(8.6)	4	7	–	–	–	–	1	–
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(3.1)	4	–	–	–	–	–	1	–
血中非抱合ビリルビン増加	3(2.3)	3	–	–	–	–	–	–	–
トランスアミナーゼ上昇	2(1.6)	1	1	–	–	–	–	–	–
肝機能検査値上昇	1(0.8)	–	–	1	–	–	1	–	–
国際標準比増加	1(0.8)	1	–	–	–	–	–	–	–
胆汁酸増加	1(0.8)	1	–	–	–	–	–	–	–

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v5.0におけるGrade定義(P.65)

表4：Grade 3以上の肝機能検査値異常の発現症例[ALINA試験(600mg 1日2回投与例)、アレセンサ群(n=128)]

事象名	年齢 性別	Grade	重篤性	発現時期(日)	持続期間(日)	処置	主な治療	転帰
AST増加 ALT増加	70歳代 女性	3	非重篤	168	85	投与中止	なし	回復
ALT増加	30歳代 男性	3	非重篤	28	99	休薬	なし	回復
血中ビリルビン増加	40歳代 男性	3	非重篤	13	576	休薬	なし	回復
血中ビリルビン増加	60歳代 男性	3	非重篤	15	113	減量	あり	回復
肝機能検査値上昇	70歳代 女性	3	非重篤	77	212	投与中止	なし	回復

3)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験(BO40336試験)

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。

・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)

*：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.
https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf(2026年10月閲覧)

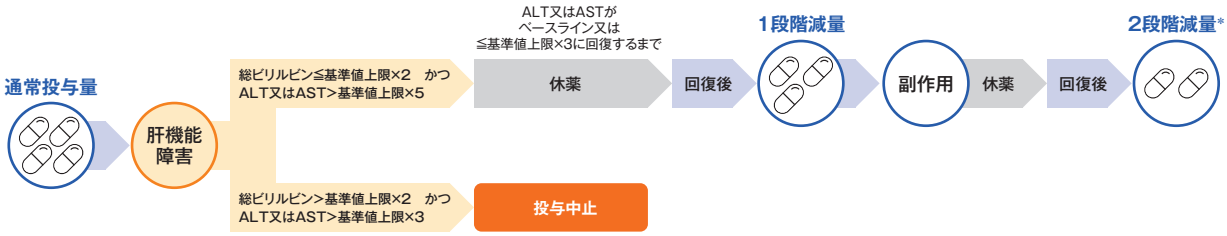
対処方法

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ため、投与中は定期的に肝機能検査を実施してください。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。

参考：JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における休薬基準（P.62）
参考：ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における休薬、減量、中止基準（P.64）

本剤の休薬・減量又は中止基準

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法



＊1回300mg 1日2回で忍容性が得られない場合は、投与中止。

3）好中球減少、白血球減少

本剤の投与により好中球数減少、白血球数減少があらわれることがあります（電子添文8.3、11.1.3参照）。

- **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。**
- **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。**

発現状況

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）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（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点・表1）。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1,500/μL以上（Grade 1）、白血球数は3,000/μL以上（Grade 1）を推移する傾向が認められました。

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0例でした。

表1：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）、アレセンサ群（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

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE） v4.0におけるGrade定義（P.63）

表2：Grade 3以上の好中球数減少、白血球数減少の発現症例［AF-001JP試験及びJO28928試験（300mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=161）］

事象名	年齢 性別	Grade	重篤性	最悪値（/μL）	発現時期（日）	持続期間（日）	処置	主な治療	転帰
好中球数減少	50歳代 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
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

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

主な副作用とその対策

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、好中球数減少が5例（3.9%）、白血球数減少が3例（2.3%）報告されました（表3）。

発現時期は投与開始22～590日目であり、全例で回復が認められています。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0例でした。

表3：好中球数減少、白血球数減少の発現状況［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=128）］

事象名	全Grade例数（%）	CTCAE v5.0によるピーク時Grade別発現例数					投与中止例数	休薬例数	減量例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5			
好中球数減少	5（3.9）	2	3	－	－	－	－	－	－
白血球数減少	3（2.3）	2	1	－	－	－	－	－	－

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v5.0におけるGrade定義（P.65）

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

対処方法

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。

参考：JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における休薬基準（P.62）
参考：ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における休薬、減量、中止基準（P.64）

アレセンサの承認された用法及び用量
6. 用法及び用量
〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
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。
通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

4）腎機能障害

本剤の投与により腎機能障害があらわれることがあります（電子添文8.4、11.1.6参照）。

- 投与期間中は定期的に腎機能検査を実施してください。
- 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。

発現状況

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、副作用として血中クレアチニン増加が27例（16.8%）、頻尿が2例（1.2%）、腎機能障害が3例（1.9%）確認されています。Grade 3以上の副作用は0件でした。（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）

血中クレアチニン増加の初回発現時期については、投与開始4～147日目で、その後、施設基準値上限又はベースラインの1.5倍前後（Grade 1～2）を推移する傾向が認められました。

本剤の国内外における臨床試験（進行・再発の非小細胞肺癌）及び製造販売後において、腎機能障害*に分類される有害事象が発現し、因果関係が否定できない死亡11例を含む重篤かつGrade 3 以上の症例が41例認められました。（2024年2月29日時点）。

国内外の製造販売後において因果関係があると報告された重篤かつGrade 3以上の腎機能障害を発現した症例の詳細は以下の通りです。

表1：国内外の製造販売後において因果関係があると報告された重篤かつGrade 3以上の腎機能障害の発現症例

事象名	年齢 性別	用法	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	処置	転帰
腎不全	80歳代 男性	150mg BID	5	14	不明	中止	死亡
血中クレアチニン増加	70歳代 男性	300mg BID	3	611	7	休薬	回復
腎機能障害	80歳代 女性	300mg BID	3	不明	不明	なし	未回復
血中クレアチニン増加	不明	600mg BID	3	不明	不明	不明	不明
腎不全	50歳代 女性	600mg BID	5	32	不明	中止	死亡
急性腎障害	70歳代 男性	600mg BID	4	5週以内	不明	休薬	回復
腎尿細管壊死			4	5週以内	不明	休薬	回復
急性腎障害	70歳代 男性	600mg BID	5	10	9	非該当	死亡
腎機能障害	80歳代 女性	600mg BID	4	13	不明	不明	回復
急性腎障害	80歳代 男性	600mg BID	5	21	不明	不明	死亡

BID：1日2回

*MedDRA SMQ「急性腎不全（narrow）」、MedDRA SOC「腎および尿路障害」、及びMedDRA HLGT「腎尿路系検査および尿検査」を集計

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、腎機能障害*は27例（21.1%）報告されました。血中クレアチニン増加が19例（14.8%）に認められ、そのうち1例がGrade 3でした（表2）。腎機能障害*の発現までの期間中央値は64.0日（範囲：4-590）でした。

表2：腎機能障害*の発現状況［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=128）］

事象名	全Grade 例数（%）	CTCAE v5.0によるピーク時Grade別発現例数					投与中止 例数	休薬 例数	減量 例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5			
血中クレアチニン増加	19（14.8）	17	1	1	–	–	1	1	2
蛋白尿	6（ 4.7）	5	1	–	–	–	–	–	–
血尿	4（ 3.1）	3	1	–	–	–	–	–	–
血中尿素増加	2（ 1.6）	2	–	–	–	–	–	–	–
腎結石症	2（ 1.6）	1	1	–	–	–	–	–	–
尿中白血球陽性	2（ 1.6）	1	1	–	–	–	–	–	–
糸球体濾過率減少	1（ 0.8）	1	–	–	–	–	–	–	–
腎クレアチニン・クリアランス減少	1（ 0.8）	–	1	–	–	–	–	–	–
尿潜血陽性	1（ 0.8）	–	1	–	–	–	–	–	–
尿中赤血球陽性	1（ 0.8）	–	1	–	–	–	–	–	–
排尿困難	1（ 0.8）	–	1	–	–	–	–	–	–
白血球尿	1（ 0.8）	1	–	–	–	–	–	–	–
夜間頻尿	1（ 0.8）	–	1	–	–	–	–	–	–

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE） v5.0におけるGrade定義（P.65）

表3：Grade 3以上の腎機能障害*の発現症例［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=128）］

事象名	年齢 性別	Grade	重篤性	発現時期（日）	持続期間（日）	処置	主な治療	転帰
血中クレアチニン増加	60歳代 女性	3	非重篤	64	698	減量	なし	回復

＊ MedDRA SMQ「急性腎不全（narrow）」、MedDRA SOC「腎および尿路障害」、及び MedDRA HLGT「腎尿路系検査および尿検査」を集計

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

対処方法

定期的に腎機能検査を行い、関連検査値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、本剤を休薬又は投与中止するなど適切な処置を行ってください。

5）消化管穿孔

本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあります（電子添文11.1.4参照）。

- 投与期間中は、患者の状態を十分に観察してください。
- 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ってください。

発現状況

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、消化管穿孔の発現は0例でしたが（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）、海外で実施した国際共同第I/II相試験（NP28673試験）*の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=138）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20mg/40mg製剤承認時†）。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

ALINA試験（国際共同第III相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、消化管穿孔は0例でした。

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3）承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO40336試験）
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）

対処方法

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
症例数	138例
試験期間	2013年6月～2017年10月

アレセンサの承認された用法及び用量
6. 用法及び用量
〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
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。
通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

† アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

6）血栓塞栓症

本剤の投与により肺塞栓症等があらわれることがあります(電子添文11.1.5参照)。

● 投与期間中は、患者の状態を十分に観察してください。
● 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ってください。

発現状況

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌(成人)[1,2,4)]

AF-001JP試験(国内第I/II相試験)の300mg 1日2回投与例(アレセンサ群:n=58)において、血栓塞栓症の発現は0例でしたが(本20mg/40mg製剤承認時†)、JO28928試験(国内第III相試験、アレセンサ群:n=103)において、Grade 2の末梢血管塞栓症が1例報告されています(2015年12月時点)。JP28927試験(国内生物学的同等性試験)において、Grade 3の肺動脈血栓症が1例報告されています(本20mg/40mg 製剤承認時†)。国際共同第I/II相試験(NP28673試験)の300mg 1日2回投与例(アレセンサ群:n=138)において、肺塞栓症が1例報告されています(2014年6月時点)。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験(国際共同第III相試験)の600mg 1日2回投与例(n=128)において、血栓塞栓症*は3例(2.3%)報告されました。3例とも本剤との因果関係は認められませんでした。

*MedDRA SMQ「塞栓および血栓(narrow)」を集計

1)承認時評価資料:国内第I/II相試験(AF-001JP試験)
2)Hida T, et al.: Lancet 2017; 390(10089): 29-39.
[COI]本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3)承認時評価資料:国際共同第III相試験(BO40336試験)
4)社内資料:国内第III相試験(JO28928試験)

対処方法

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。

† アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

7）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、患者の状態や症状に応じて適切な処置を行ってください。

参考：JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における休薬基準（P.62）
参考：ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における休薬、減量、中止基準（P.64）

溶血性貧血

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4)]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、溶血性貧血の発現は0例でしたが、海外の製造販売後において、因果関係が否定できない溶血性障害*が65例報告されました（2021年8月30日時点）。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、溶血性貧血とは報告されていないものの、検査の所見において溶血性貧血の発現が示唆されると評価された症例が4例（3.1%：貧血3例、溶血1例）認められました。重症度は貧血3例がGrade 2、溶血1例がGrade 1でした。
検査所見としては4例中4例に末梢血塗抹標本の異常（破砕赤血球や変形赤血球等）が認められています。4例中3例は網状赤血球数の増加傾向やハプトグロビンのベースライン値からの低下（100→8mg/dL，210→10mg/dL，102→34mg/dL）等が認められています。

＊ MedDRA SMQ「溶血性障害（wide）」を集計
1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬又は投与中止するなど適切な処置を行ってください。

参考：JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における休薬基準（P.62）
参考：ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における休薬、減量、中止基準（P.64）

本剤の休薬・減量又は中止基準

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法



＊1回300mg 1日2回で忍容性が得られない場合は、投与中止。

重度の高トリグリセリド血症に続発する膵炎

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、血中トリグリセリド増加が3例（1.9%）、高トリグリセリド血症が2例（1.2%）確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時[†]、JO28928試験は2015年12月時点）。このうち1例はGrade 3以上（Grade 3）でした。また、これらの試験において膵炎の合併例は認められませんでした。
国内外の製造販売後においては因果関係の否定できない高トリグリセリド血症が48例報告されており、海外では重度の高トリグリセリド血症から膵炎を合併した症例が3例報告されています（2025年10月17日時点）[5-7]。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

ALINA試験（国際共同第III相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、高トリグリセリド血症が2例（1.6%）確認されています。このうち1例はGrade 3以上（Grade 4）であり、本剤が中止されました。また、本試験において膵炎の合併例は認められませんでした。

重度の高トリグリセリド血症があらわれ、急性膵炎に至った症例が報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血清トリグリセリド値等）を行い、患者の状態を十分に観察してください。また、高トリグリセリド血症発現時や膵炎のリスク因子のある患者に投与する際は、急性膵炎の初期症状（上腹部を中心とした腹痛と圧痛、嘔吐、背部痛等）を十分に観察するとともに、アミラーゼ、リパーゼ等関連検査値の変動にも注意してください。急性膵炎を併発した場合は、完全に回復したことを確認したうえで本剤を再開してください。

血中クレアチンキナーゼ（CK）増加

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、血中CK増加が29例（18.0%）、筋肉痛が19例（11.8%）確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時[†]、JO28928試験は2015年12月時点）。血中CK増加は投与初期（1ヵ月以内）にあらわれる傾向が認められました。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

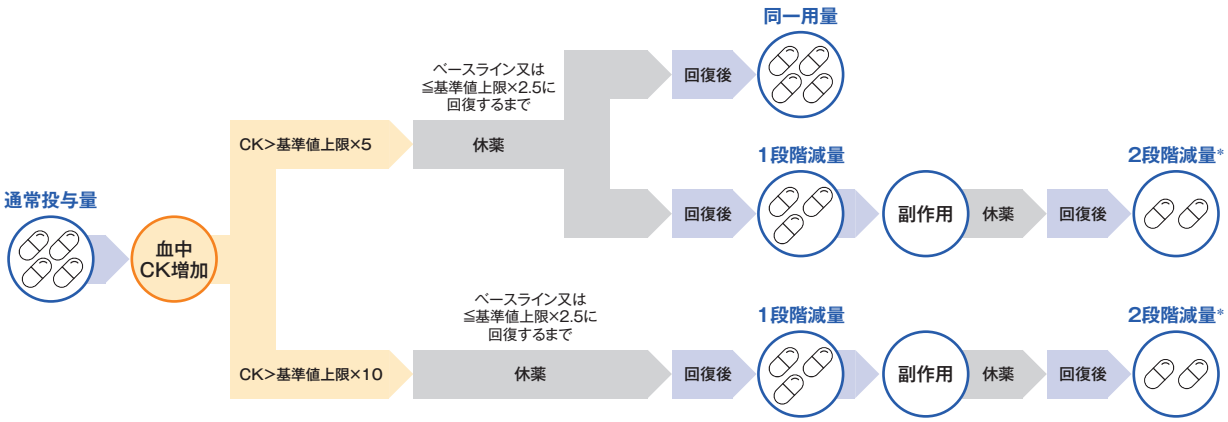
ALINA試験（国際共同第III相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、血中CK増加が52例（40.6%）、筋肉痛が32例（25.0%）確認されています。血中CK増加の初回発現時期の中央値は、投与開始15日目（範囲：7～337）でした。

いずれの適応症においても横紋筋融解症等の重篤な神経・筋疾患、あるいは心疾患、脳疾患を発症した症例は0例でした。異常が認められた場合には、以下の図を参考に本剤を休薬、減量、投与中止するなど適切な処置を行ってください。

参考：JO28928試験（国内第III相試験）における休薬基準（P.62）
参考：ALINA試験（国際共同第III相試験）における休薬、減量、中止基準（P.64）

本剤の休薬・減量又は中止基準

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法



*1回300mg 1日2回で忍容性が得られない場合は、投与中止。

味覚異常

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、苦味を感じる等の味覚異常が39例（24.2%）確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）。味覚異常によると考えられる食欲不振又は体重減少を伴った症例は0例でした。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験（国際共同第III相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、味覚不全が13例（10.2%）確認されています。味覚障害によると考えられる食欲不振又は体重減少を伴った症例は0例でした。

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3）承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO40336試験）
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）
5）Shah J, et al.: Am J Respir Crit Care Med 2025; 211: A2771.
6）Rao A, et al.: J Oncol Pharm Pract 2020; 26（6）: 1533-37.
7）McAuliffe A, et al.: J Gen Intern Med 2018; 33（Suppl 1）: S611.

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

主な副作用とその対策

発疹

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、発疹が28例（17.4%）、斑状丘疹状皮疹が8例（5.0%）確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）。治療を要した症例においては、外用薬（ベタメタゾン吉草酸エステル+ゲンタマイシン硫酸塩、ヘパリン類似物質等）又は経口アレルギー性疾患治療薬（フェキソフェナジン塩酸塩等）による治療が行われました。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

ALINA試験（国際共同第III相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、発疹が17例（13.3%）、斑状丘疹状皮疹が1例（0.8%）確認されています。

便秘

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、便秘が49例（30.4%）確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

ALINA試験（国際共同第III相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、便秘が40例（31.3%）確認されています。

徐脈

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=161）において、徐脈が2例（1.2%）、洞性徐脈が3例（1.9%）確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）。

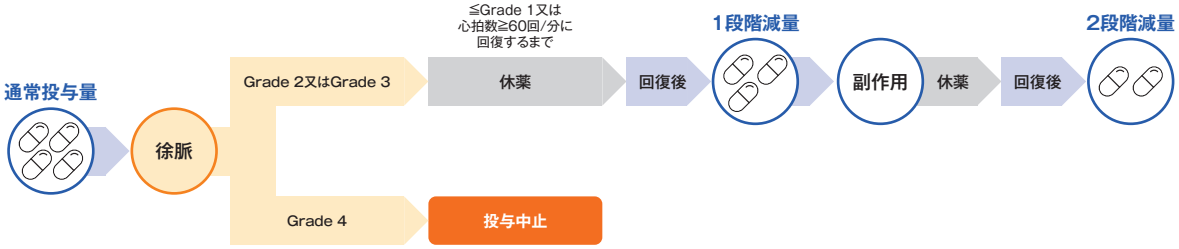
いずれもGrade 1で、投与中止又は休薬を要した症例は0例であり、全ての症例で本剤の投与継続が可能でした。

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

ALINA試験（国際共同第III相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、徐脈、洞性徐脈が各6例（4.7%）確認されています。本試験において、投与中止、休薬に至った徐脈の発現は0例でした。減量に至った徐脈が1例、洞性徐脈が2例認められました。

本剤の休薬・減量又は中止基準



＊1回300mg 1日2回で忍容性が得られない場合は、投与中止。

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4)]

各副作用の発現状況［AF-001JP試験及びJO28928試験（300mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（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		
血中CK増加	29（18.0）	17	5	5	2	–	–	9
筋肉痛	19（11.8）	19	–	–	–	–	–	–
血中トリグリセリド増加	3（ 1.9）	2	1	–	–	–	–	–
高トリグリセリド血症	2（ 1.2）	–	1	1	–	–	–	1
味覚障害	39（24.2）	38	1	–	–	–	–	–
発疹	28（17.4）	26	2	–	–	–	–	1
斑状丘疹状皮疹	8（ 5.0）	2	2	4	–	–	–	4
便秘	49（30.4）	40	8	1	–	–	–	–
徐脈	2（ 1.2）	2	–	–	–	–	–	–
洞性徐脈	3（ 1.9）	3	–	–	–	–	–	–

※因果関係が否定されていない事象を全て集計しています。
参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0におけるGrade定義（P.63）

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

各副作用の発現状況［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=128）］

事象名	全Grade 例数（%）	CTCAE v5.0によるピーク時Grade別発現例数					投与中止 例数	休薬 例数	減量 例数
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5			
血中CK増加	52（40.6）	26	18	7	1	–	–	7	8
筋肉痛	32（25.0）	28	3	1	–	–	–	3	2
高トリグリセリド血症	2（ 1.6）	–	1	–	1	–	1	–	–
味覚障害	17（13.3）	14	3	–	–	–	–	1	–
発疹	19（14.8）	13	4	2	–	–	–	1	3
便秘	41（32.0）	33	7	1	–	–	–	–	1
徐脈	14（10.9）	11	3	–	–	–	–	–	3

※因果関係が否定されていない事象を全て集計しています。
参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v5.0におけるGrade定義（P.65）

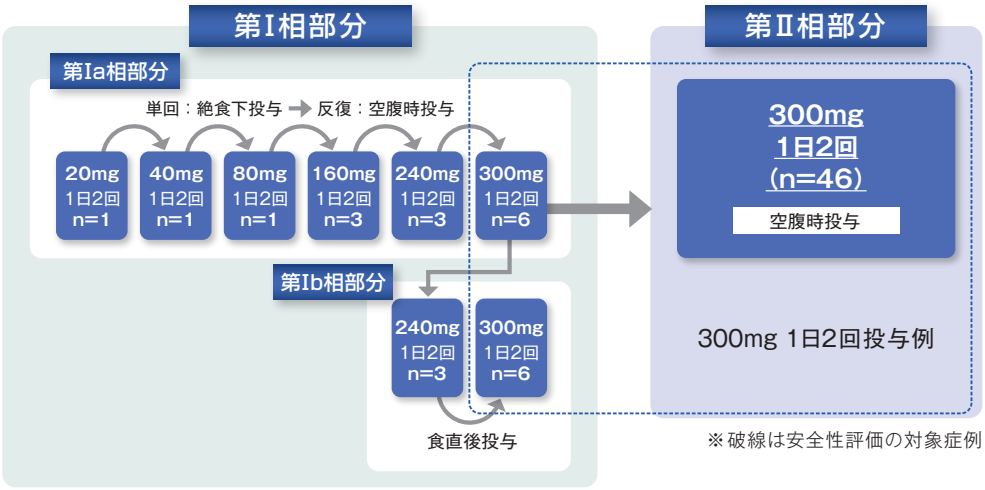
1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3）承認時評価資料：国際共同第III相試験（BO40336試験）
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）

臨床試験の成績

1）AF-001JP試験（国内第I/II相試験）[1,8)]

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
8）Seto T, et al.: Lancet Oncol 2013; 14(7): 590-8.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬より講演料などを受領している者が含まれる。著者のうち、2名は中外製薬の社員である。

試験デザイン及び登録例数



目　的

化学療法既治療の*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象に、用量漸増法にて検討した本剤の推奨用量での有効性及び安全性を検討する。また、第II相部分の対象患者46例を3年間追跡し、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を評価する。

試験デザイン

多施設共同非盲検非対照臨床試験

対　象

第I相部分：2レジメン以上の化学療法歴を有し、既存の化学療法による治療が期待できない*ALK*融合遺伝子陽性*進行・再発非小細胞肺癌患者24例（用量制限毒性（DLT）対象集団：第Ia相部分計15例、第Ib相部分計9例）

第II相部分：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*進行・再発非小細胞肺癌患者46例［Intent to Treatの原則に基づく対象集団（ITT）及び安全性評価対象集団：46例、治験実施計画に適合した有効性評価対象集団：44例］

＊IHC法及びFISH法を用いて、又はRT-PCR法を用いて検査された。IHC法としてヒストファインALK iAEP®キット、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用された。研究機関で確立されたFISH法は、Vysis® ALK Break Apart FISHプローブキットとの同等性が確認されている。

評価項目

第I相部分	**主要評価項目**	DLT、最大耐量（MTD）、安全性、薬物動態パラメータ
	副次的評価項目	腫瘍縮小効果
第II相部分	**主要評価項目**	奏効率
	副次的評価項目	安全性、有効性（PFS、OSなど）、薬物動態パラメータ
	探索的評価項目	奏効期間、奏効までの期間、最大腫瘍縮小率

解析計画

有効性：第I相部分では、主要評価項目についてコホートごとに抗腫瘍効果を一覧に示した。第II相部分では、閾値奏効率は試験開始時25%、途中から45%とした仮説について、Clopper-Pearson法によって推定した95%CIの下限が閾値奏効率を上回るかどうかで評価した。

安全性：DLTを始めとした有害事象の発現状況等を集計した。

薬物動態パラメータ：第I相部分では、投与群ごとの血漿中アレクチニブ濃度の推移図を作成した。アレクチニブの最高血漿中濃度等の薬物動態パラメータを算出した。第II相部分では、血漿中アレクチニブ濃度のトラフ値を算出した。

アレセンサの承認された用法及び用量
6. 用法及び用量
〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉
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。
通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉
通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。
〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

患者背景

		第Ⅱ相部分(n=46)*1 n(%)	第Ⅰ相部分(n=24)*1 n(%)	300mg 1日2回投与例(n=58)*2 n(%)
年齢	中央値（範囲）	48.0（26-75）	42.5（28-67）	49.5（26-75）
性別	男性	22（ 47.8）	11（ 45.8）	25（ 43.1）
	女性	24（ 52.2）	13（ 54.2）	33（ 56.9）
ECOG PS	0	20（ 43.5）	9（ 37.5）	24（ 41.4）
	1	26（ 56.5）	15（ 62.5）	34（ 58.6）
喫煙状況	喫煙なし	27（ 58.7）	14（ 58.3）	35（ 60.3）
	喫煙中	1（ 2.2）	0	1（ 1.7）
	過去に喫煙	18（ 39.1）	10（ 41.7）	22（ 37.9）
組織型	腺癌	46（100.0）	22（ 91.7）	58（100.0）
	扁平上皮癌	0	1（ 4.2）	0
	大細胞癌	0	1（ 4.2）	0
臨床病期	ステージⅢB	2（ 4.3）	0	2（ 3.4）
	ステージⅣ	31（ 67.4）	14（ 58.3）	37（ 63.8）
	術後再発	13（ 28.3）	10（ 41.7）	19（ 32.8）
ALK診断	IHCかつFISH陽性	39（ 84.8）	22（ 92.0）	49（ 84.5）
	RT-PCR陽性	7（ 15.2）	2（ 8.0）	9（ 15.5）
EGFR型	野生型	41（ 89.1）	22（ 91.7）	52（ 89.7）
	変異型	0	0	0
	不明	5（ 10.9）	2（ 8.3）	6（ 10.3）
前治療歴	0	1*3（ 2.2）	0	1（ 1.7）
	1	21（ 45.7）	1*3（ 4.2）	21（ 36.2）
	2	9（ 19.6）	10（ 41.7）	18（ 31.0）
	≧3	15（ 32.6）	13（ 54.2）	18（ 31.0）
脳転移*4	有	14（ 30.4）	—	17（ 29.3）
	無	32（ 69.6）	—	41（ 70.7）

*1 ITT
*2 安全性評価対象集団
*3 術前・術後補助化学療法は1レジメンとしないが、治療終了後6ヵ月以内に再発した場合は1レジメンとして扱う。
*4 第Ⅱ相部分は、効果安全性評価委員会により評価された。

（データカットオフ：第Ⅱ相部分は2015年9月10日、第Ⅰ相部分は2013年4月18日、300mg1日2回投与例は2013年4月18日）

DLT、MTD（主要評価項目、DLT評価対象集団、安全性解析時）

本試験の第Ⅰ相部分では、300mg 1日2回までDLTの発現は認められず、MTDに到達しませんでした。第Ⅱ相部分の推奨用量は300mg 1日2回に決定されました（2013年4月18日データカットオフ時点）。

有効性評価

奏効率（主要評価項目、主要解析時）　効果安全性評価委員会による評価（ITT集団）

第Ⅱ相部分における主要評価項目である奏効率は93.5%（95%CI:82.1-98.6）であり、CIの下限が予め定めた閾値である45%を上回っていました（2014年1月31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	9（19.6%）
PR	34（73.9%）
SD	1（ 2.2%）
PD	0
NE	2（ 4.3%）*

＊早期中止による

（参考）

無増悪生存期間（PFS）（副次的評価項目、主要解析時）　効果安全性評価委員会による評価（ITT集団）

PFS中央値は推定不能（95%CI:33.1ヵ月-推定不能）でした（2015年9月10日データカットオフ時点）。

全生存期間（OS）（副次的評価項目、主要解析時）　（ITT集団）

OSの中央値は推定不能でした（2015年9月10日データカットオフ時点）。

アレセンサの承認された用法及び用量

6. 用法及び用量

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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。

通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

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

安全性評価については、P.34をご参照ください。

2）JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）[2,4)]

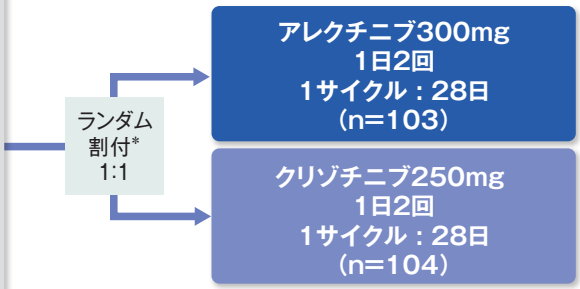
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

試験デザイン及び登録例数

主な適格基準

- ●*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌
- ●ステージⅢB/Ⅳ・術後再発
- ●化学療法歴1レジメン以下
- ●中央測定機関にて、*ALK*融合遺伝子陽性を確認（IHCかつFISH又はRT-PCR）
- ●ECOG PS 0-2
- ●測定可能病変1つ以上（主治医による評価）
- ●既治療あるいは無症候性の脳転移は許容

（n=207）



*層別因子：ECOG PS（0又は1 vs. 2）、治療ライン（1次 vs. 2次）、臨床病期（ステージⅢB又はⅣ vs. 術後再発）

目　的

*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象に、クリゾチニブに対するアレクチニブの有効性と安全性を検討する。

試験デザイン

多施設共同非盲検ランダム化比較試験

対　象

化学療法未施行もしくは化学療法が1レジメン施行された*ALK*融合遺伝子陽性*進行・再発非小細胞肺癌患者（ALK阻害剤既治療例を除く）207例［有効性解析対象集団：ITT（ランダム化された全例）207例、安全性解析対象集団（試験薬が投与された全例）207例］

*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。

評価項目

主要評価項目	無増悪生存期間（独立判定機関による評価、検証的な解析項目）
副次的評価項目	有効性（全生存期間、奏効率［独立判定機関による評価、主治医による評価］、奏効期間、奏効までの期間、脳転移病変を有する患者の脳転移病変増悪までの期間、脳転移病変を有しない患者の脳転移発現までの期間）、Health-RelatedQuality of life、安全性、薬物動態
探索的評価項目	*ALK*遺伝子変異等の有効性に関するバイオマーカー
その他の評価項目	最大腫瘍縮小率

解析計画

・独立判定機関の評価によるPFSに関して、クリゾチニブに対するアレクチニブの非劣性及び優越性仮説を検証する。仮説検定としては、非劣性仮説の仮説検定を実施し（事前に規定された非劣性マージン：1.2）、非劣性仮説の帰無仮説が棄却された場合に限って、続けて優越性仮説の仮説検定を実施する。
・非劣性仮説はハザード比の99.6826% CIの上限が非劣性マージンを下回るかどうかで評価し、優越性仮説はランダム化時の層別因子を用いた層別Log-rank検定によって評価した。
・中間解析に伴う多重性は、O'Brien-Flemingタイプのα消費関数を用いて各解析段階での両側有意水準を調整する。PFSの優越性仮説が検証された場合（両側有意水準：0.003174）に限って全生存期間（OS）の優越性仮説を検定する（両側有意水準：0.049595）。
・登録期間を44ヵ月と仮定し、独立判定機関の評価によるPFSにおいて臨床的に意義のある差を検出するために目標症例数を200例に設定した。目標ハザード比を0.643、両側有意水準を0.05とした場合、優越性仮説の検出力が80%、非劣性仮説の検出力が97.8%となるために必要なPFSイベント数は164件と推定された。本試験はOSに関して十分な検出力を有していなかったが、目標ハザード比を0.667とした場合、優越性仮説の検出力が70%となるために必要なOSイベント数は150件と推定された。
・ランダム化時の層別因子を用いて層別したCox比例ハザードモデルを仮定して、クリゾチニブに対するアレクチニブのハザード比とそのCIを推定する。
・PFSは事前に規定されたサブグループ［性別、ECOG PS、治療ライン、臨床病期、年齢、喫煙状況、脳転移（独立判定機関による評価）、脳転移（主治医による評価）、ALK診断］解析を実施する。また、脳転移及び脳転移以外の病変における増悪・発現の累積頻度に関する探索的解析が事前に規定されていた。

臨床試験の成績

試験の経緯

当初、PFS解析必要数の50%（82イベント）及び75%（123イベント）が観察された時点で中間解析が計画されていた。その後、AF-001JP試験の結果（2014年1月31日のデータカットオフ）により、プロトコルは33%（55イベント）のイベントが発生した後に中間解析を実施するように修正された。
当初より計画されていた第2回中間解析（データカットオフ：2015年12月3日）の結果、アレクチニブ群における主要評価項目であるPFSの有意な延長が示されたため、独立データモニタリング委員会からJO28928試験の早期有効中止が勧告された。

●登録期間：20.5ヵ月（2013年11月18日～2015年8月4日）
●PFSの第2回中間解析
・データカットオフ：2015年12月3日
・PFSイベント数（独立判定機関による評価）：83件（アレクチニブ群25件、クリゾチニブ群58件）
・両側有意水準：0.003174
・観察期間中央値（四分位範囲）：アレクチニブ群12.0ヵ月（6.5-15.7）、クリゾチニブ群12.2ヵ月（8.4-17.4）
第2回中間解析の結果により、主要評価項目を達成したと独立データモニタリング委員会からJO28928試験の早期有効中止が勧告されました
●PFSの最終解析及びOSの第2回中間解析
・データカットオフ：2018年6月30日
・PFSイベント数（独立判定機関による評価）：145件（アレクチニブ群56件、クリゾチニブ群89件）
・観察期間中央値：アレクチニブ群42.4ヵ月、クリゾチニブ群42.2ヵ月
●OSの最終解析
・データカットオフ：2020年末
・OSイベント数：83件（アレクチニブ群42件、クリゾチニブ群41件）
・観察期間中央値：アレクチニブ群68.6ヵ月、クリゾチニブ群68.0ヵ月

患者背景

		アレクチニブ群 (n=103)* n(%)	クリゾチニブ群 (n=104)* n(%)
年齢	中央値 （範囲）	61.0 (27-85)	59.5 (25-84)
性別	男性	41 (40)	41 (39)
	女性	62 (60)	63 (61)
ECOG PS	0	54 (52)	48 (46)
	1	47 (46)	54 (52)
	2	2 (2)	2 (2)
喫煙状況	喫煙なし	56 (54)	61 (59)
	喫煙中	2 (2)	3 (3)
	過去に喫煙	45 (44)	40 (38)
組織型	腺癌	100 (97)	103 (99)
	扁平上皮癌	2 (2)	0
	その他	1 (1)	1 (1)
臨床病期	ステージⅢB	3 (3)	3 (3)
	ステージⅣ	76 (74)	75 (72)
	術後再発	24 (23)	26 (25)
ALK診断	IHCかつFISH陽性	96 (93)	94 (90)
	RT-PCR陽性	7 (7)	10 (10)
治療ライン	1	66 (64)	67 (64)
	2	37 (36)	37 (36)
測定可能病変（独立判定機関による評価）	有	83 (81)	90 (87)
	無	20 (19)	14 (13)
脳転移（独立判定機関による評価）	有	14 (14)	29 (28)
	無	89 (86)	75 (72)
脳転移（主治医による評価）	有	16 (16)	31 (30)
	無	87 (84)	73 (70)

＊ ITT

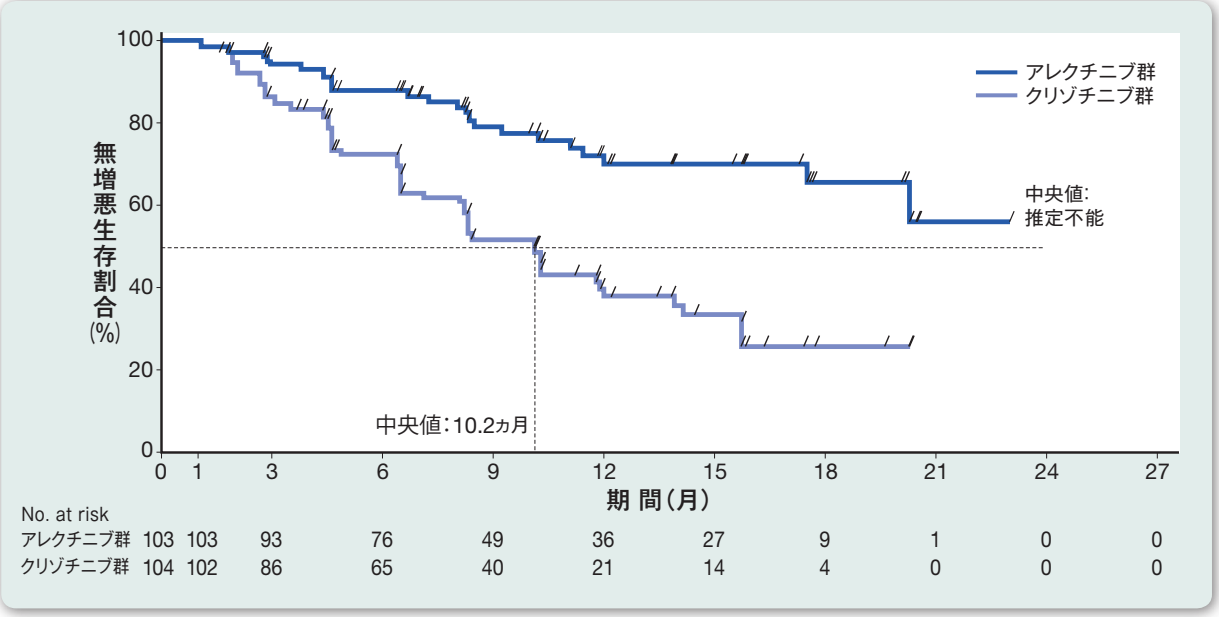
（データカットオフ：2015年12月3日）

有効性評価

PFS（主要評価項目、第2回中間解析時）　独立判定機関による評価*1、検証的な解析項目

第2回中間解析の結果、クリゾチニブに対するアレクチニブのPFSのハザード比*2は0.34（99.7%CI:0.17-0.71）であり、クリゾチニブに対するアレクチニブの非劣性が検証されました［非劣性マージン:1.2］。また、優越性が検証されました［p<0.0001（層別Log-rank検定）*3］。PFS中央値はアレクチニブ群で推定不能（95%CI:20.3ヵ月-推定不能）、クリゾチニブ群で10.2ヵ月（95%CI:8.2-12.0）でした。

（データカットオフ:2015年12月3日）



No. at risk

アレクチニブ群	103	103	93	76	49	36	27	9	1	0	0
クリゾチニブ群	104	102	86	65	40	21	14	4	0	0	0

注：まず非劣性仮説の仮説検定を実施したところ、99.7%信頼区間の上限値があらかじめ設定した非劣性マージン1.2を下回り帰無仮説が棄却されたため、続けて優越性仮説の仮説検定を実施した。

*1 ITT解析

*2 層別Cox比例ハザードモデルによる推定値［層別因子：ECOG PS（0又は1 vs. 2）、治療ライン（1次 vs. 2次）、臨床病期（ステージⅢB又はⅣ vs. 術後再発）］

*3 両側有意水準：0.003174

臨床試験の成績

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例161例中147例（91.3%）に副作用が認められました。主な副作用は、便秘49例（30.4%）、味覚異常39例（24.2%）、血中ビリルビン増加32例（19.9%）、AST増加、血中CK増加各29例（18.0%）、発疹28例（17.4%）、血中クレアチニン増加27例（16.8%）等でした（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）。

副作用発現状況一覧（300mg 1日2回投与例、n=161）

副作用名 MedDRA ver.16.1	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	**84**	**52.2**	**27**	**38**	**17**	**2**	**–**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23	14.3	19	2	2	–	–
アミラーゼ増加	1	0.6	1	–	–	–	–
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	18.0	25	4	–	–	–
血中ビリルビン増加	32	19.9	9	21	2	–	–
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	29	18.0	17	5	5	2	–
血中クレアチニン増加	27	16.8	16	11	–	–	–
血中ブドウ糖増加	1	0.6	–	1	–	–	–
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.6	1	–	–	–	–
血中マグネシウム減少	1	0.6	1	–	–	–	–
血中カリウム増加	1	0.6	–	–	1	–	–
血中ナトリウム減少	1	0.6	1	–	–	–	–
血中トリグリセリド増加	3	1.9	2	1	–	–	–
心電図QT延長	2	1.2	1	–	1	–	–
好酸球数増加	1	0.6	1	–	–	–	–
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.6	1	–	–	–	–
ヘモグロビン減少	2	1.2	1	1	–	–	–
リンパ球数減少	2	1.2	–	1	1	–	–
血中ミオグロビン増加	1	0.6	1	–	–	–	–
好中球数減少	18	11.2	1	11	6	–	–
酸素飽和度低下	1	0.6	1	–	–	–	–
体重減少	2	1.2	1	1	–	–	–
体重増加	1	0.6	1	–	–	–	–
白血球数減少	14	8.7	5	8	1	–	–
尿沈渣陽性	1	0.6	1	–	–	–	–
血中リン増加	1	0.6	1	–	–	–	–
血中アルカリホスファターゼ増加	10	6.2	8	2	–	–	–
胃腸障害	**79**	**49.1**	**62**	**14**	**3**	**–**	**–**
腹部不快感	2	1.2	2	–	–	–	–
腹部膨満	1	0.6	–	1	–	–	–
腹痛	1	0.6	1	–	–	–	–
上腹部痛	2	1.2	2	–	–	–	–
口唇炎	2	1.2	2	–	–	–	–
便秘	49	30.4	40	8	1	–	–
下痢	11	6.8	10	1	–	–	–
口内乾燥	1	0.6	1	–	–	–	–
腸炎	3	1.9	1	1	1	–	–
胃ポリープ	1	0.6	1	–	–	–	–
胃炎	2	1.2	1	1	–	–	–
胃食道逆流性疾患	1	0.6	–	1	–	–	–
舌炎	1	0.6	1	–	–	–	–
痔核	1	0.6	–	1	–	–	–
悪心	17	10.6	16	1	–	–	–
膵炎	1	0.6	–	–	1	–	–
歯周病	1	0.6	–	1	–	–	–
口内炎	17	10.6	15	2	–	–	–
嘔吐	4	2.5	4	–	–	–	–
痔出血	1	0.6	1	–	–	–	–
皮膚および皮下組織障害	**58**	**36.0**	**46**	**8**	**4**	**–**	**–**
ざ瘡	1	0.6	1	–	–	–	–
皮膚炎	1	0.6	1	–	–	–	–
ざ瘡様皮膚炎	3	1.9	3	–	–	–	–
アトピー性皮膚炎	1	0.6	1	–	–	–	–
薬疹	1	0.6	1	–	–	–	–
皮膚乾燥	7	4.3	7	–	–	–	–
湿疹	3	1.9	3	–	–	–	–
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	0.6	–	1	–	–	–
過角化	1	0.6	1	–	–	–	–
爪変色	1	0.6	1	–	–	–	–
爪の障害	2	1.2	2	–	–	–	–
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	1.9	2	1	–	–	–
光線過敏性反応	1	0.6	1	–	–	–	–
そう痒症	3	1.9	3	–	–	–	–
乾癬	1	0.6	–	1	–	–	–
紫斑	1	0.6	–	1	–	–	–
発疹	28	17.4	26	2	–	–	–
斑状丘疹状皮疹	8	5.0	2	2	4	–	–

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

副作用名 MedDRA ver.16.1	発現例数	発現率（%）	CTCAE v4.0によるGrade*別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
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	–	–	–	–
筋痙縮	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	–	–	–	–
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	–	–	–

副作用名 MedDRA ver.16.1	発現例数	発現率（%）	CTCAE v4.0によるGrade*別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
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	–	–	–

＊ ピーク時

臨床試験の成績

副作用名 MedDRA ver.16.1	発現例数	発現率（%）	CTCAE v4.0による Grade*別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
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	–	–	–	–
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

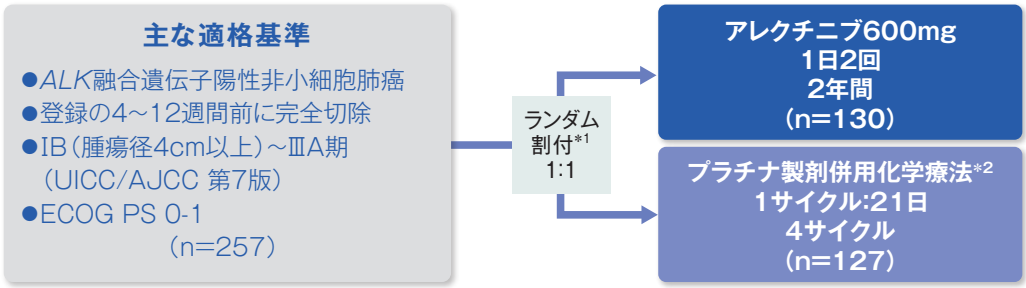
※因果関係が否定されていない事象を全て集計しています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390(10089): 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第III相試験（JO28928試験）

3）BO40336試験（ALINA試験、国際共同第Ⅲ相試験）[3)]

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

試験デザイン及び登録例数



*1 層別因子:病期分類（IB期［腫瘍径4cm以上］vs. Ⅱ期 vs. ⅢA期）、人種（アジア人 vs. 非アジア人）
*2 治験責任（分担）医師により、以下のプラチナ製剤併用化学療法レジメンのいずれかが選択された。
・シスプラチン75mg/m^2（Day 1）+ビノレルビン25mg/m^2（Day 1、8）
・シスプラチン75mg/m^2（Day 1）+ゲムシタビン1,250mg/m^2（Day 1、8）
・シスプラチン75mg/m^2（Day 1）+ペメトレキセド500mg/m^2（Day 1）

目　的

*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の完全切除患者を対象に、術後補助療法におけるアレクチニブとプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン

多施設共同非盲検ランダム化比較試験

対　象

IB（腫瘍径4cm以上）～ⅢA期（UICC/AJCC第7版）の*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の完全切除患者　257例
［有効性解析対象集団：Ⅱ～ⅢA期 231例、ITT 257例、安全性解析対象集団 248例］

評価項目

主要評価項目	無病生存期間（DFS）（Ⅱ～ⅢA期集団及びITT集団）（検証的な解析項目）
副次的評価項目	全生存期間（OS）（Ⅱ～ⅢA期集団及びITT集団）
探索的評価項目	中枢神経系再発又は死亡までの期間（CNS-DFS）（ITT集団）、 初回再発部位及び新規原発性非小細胞肺癌（NSCLC）（ITT集団）　等

ペメトレキセドで承認された効能又は効果は以下の通りです。
悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法

解析計画

・有効性解析はⅡ～ⅢA期集団及びITT集団を対象に実施した。
・主要評価項目であるDFSを指標として、Ⅱ～ⅢA期集団及びITT集団で全体の両側有意水準を0.05、Ⅱ～ⅢA期集団におけるハザード比0.55（化学療法群と比較してアレクチニブ群でDFS中央値が30ヵ月から55ヵ月に改善することに相当）とした場合、もしくはITT集団におけるハザード比0.58（化学療法群と比較してアレクチニブ群でDFS中央値が36ヵ月から62ヵ月に改善することに相当）とした場合に、両群で検出力を80%担保するために、サンプルサイズを255例と設定した。
・DFSの主要解析は、Ⅱ～ⅢA期集団で約89例のDFSイベントが観察された後に実施することとした。また、DFSイベント総数の約67%に達した時点で、O'Brien-Fleming法の棄却限界値に近似するLan-DeMetsのα消費関数を用いて、DFSの中間解析を1回実施することとした（中間解析時の両側有意水準：Ⅱ～ⅢA期集団 0.0118、ITT集団 0.0077）。
・第一種の過誤が生じる確率を全体で0.05に制御するため、DFSについてⅡ～ⅢA期集団、ITT集団の順に階層的に仮説検定を実施した。

検定手順	評価項目
1	DFS（Ⅱ～ⅢA期集団）（主要評価項目、検証的な解析項目）
2	DFS（ITT集団）（主要評価項目、検証的な解析項目）

・Ⅱ～ⅢA期集団におけるDFSのハザード比は人種（アジア人 vs. 非アジア人）を層別因子とした層別Cox回帰モデルを用いて推定した。ITT集団では病期分類（IB期[腫瘍径4cm以上] vs. Ⅱ期 vs. ⅢA期）及び人種（アジア人 vs. 非アジア人）を層別因子とした。DFSはKaplan-Meier法を用いて中央値、DFS率を推定し、Brookmeyer-Crowley法を用いて中央値の95%CI、Greenwoodの式を用いてDFS率の95%CIを算出した。群間比較は、層別log-rank検定を用いて実施した。OSについても同様の方法で解析した。
・DFS（Ⅱ～ⅢA期集団及びITT集団）について、事前に規定されたサブグループ（年齢、性別、人種、民族、ECOG PS、喫煙状況、AJCC第7版による初回診断時の病期分類、N因子等）解析を実施した。

患者背景

		アレクチニブ群 (n=130)*1 n(%)	化学療法群 (n=127)*1 n(%)
年齢	中央値(範囲)	54 (26-80)	57 (33-87)
性別	男性	55 (42.3)	68 (53.5)
	女性	75 (57.7)	59 (46.5)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	1 (0.8)	0
	その他	127 (97.7)	122 (96.1)
	記載なし	2 (1.5)	2 (1.6)
	不明	0	3 (2.4)
人種(層別因子)	アジア人*2	72 (55.4)	71 (55.9)
	非アジア人	58 (44.6)	56 (44.1)
体重(kg)	中央値(範囲)	65.25 (40.5-120.0)	70.00 (40.5-118.0)
ECOG PS	0	72 (55.4)	65 (51.2)
	1	58 (44.6)	62 (48.8)
喫煙状況	喫煙なし	84 (64.6)	70 (55.1)
	喫煙中	5 (3.8)	3 (2.4)
	過去に喫煙	41 (31.5)	54 (42.5)
女性の生殖能力*3	妊娠可能	31 (41.3)	18 (30.5)
	手術による妊孕力喪失	3 (4.0)	5 (8.5)
	閉経後	41 (54.7)	36 (61.0)
初回診断からランダム化までの期間(月)*4	中央値(範囲)	2.04 (0.6-7.0)	1.94 (0.4-13.1)
原発巣の部位	左	59 (45.4)	56 (44.1)
	右	71 (54.6)	71 (55.9)
最大腫瘍径(cm)*5	中央値(範囲)	3.0 (0.8-17.0)	2.7 (0.6-10.0)
組織型	腺がん	119 (91.5)	119 (93.7)
	扁平上皮癌	6 (4.6)	3 (2.4)
	混合(小細胞を含まない)	2 (1.5)	0
	NSCLC/NOS	2 (1.5)	1 (0.8)
	その他	1 (0.8)	4 (3.1)
T因子	T1a	30 (23.1)	37 (29.1)
	T1b	21 (16.2)	22 (17.3)
	T2a	59 (45.4)	47 (37.0)
	T2b	4 (3.1)	10 (7.9)
	T3	15 (11.5)	8 (6.3)
	T4	1 (0.8)	3 (2.4)
N因子	N0	21 (16.2)	18 (14.2)
	N1	45 (34.6)	43 (33.9)
	N2	64 (49.2)	66 (52.0)
M因子	M0	130 (100)	127 (100)
AJCC第7版による初回診断時の病期分類(層別因子)	Stage IB	14 (10.8)	12 (9.4)
	Stage Ⅱ	47 (36.2)	45 (35.4)
	Stage ⅢA	69 (53.1)	70 (55.1)

*1 ITT集団　*2 日本人を含む(アレクチニブ群n=15、化学療法群n=20)　*3 アレクチニブ群n=75、化学療法群n=59
*4 アレクチニブ群n=129、化学療法群n=123　*5 アレクチニブ群n=129、化学療法群n=127

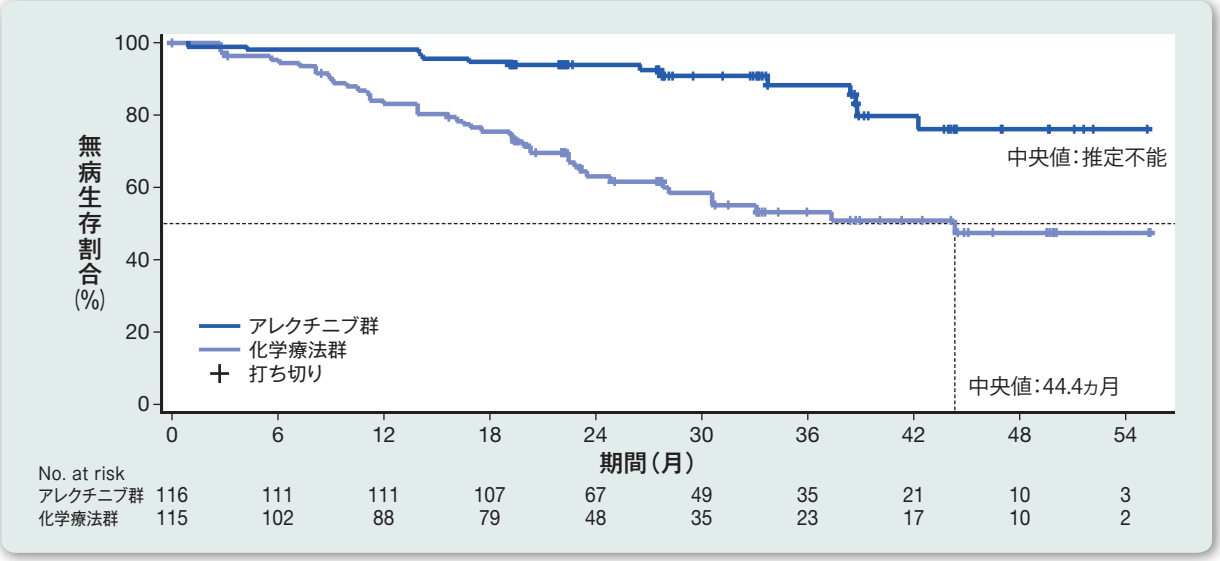
(データカットオフ:2023年6月26日)

有効性評価（中間解析時）

DFS（主要評価項目）　検証的な解析項目（Ⅱ～ⅢA期集団）

Ⅱ～ⅢA期集団において、化学療法に対するアレクチニブのDFSのハザード比*1は0.24（95%CI：0.13-0.45）であり、化学療法に対するアレクチニブの優越性が検証されました［p<0.001（層別Log-rank検定）*2］。DFS中央値は、アレクチニブ群で推定不能（95%CI：推定不能-推定不能）、化学療法群で44.4ヵ月（95%CI：27.8ヵ月-推定不能）でした。

（データカットオフ：2023年6月26日）

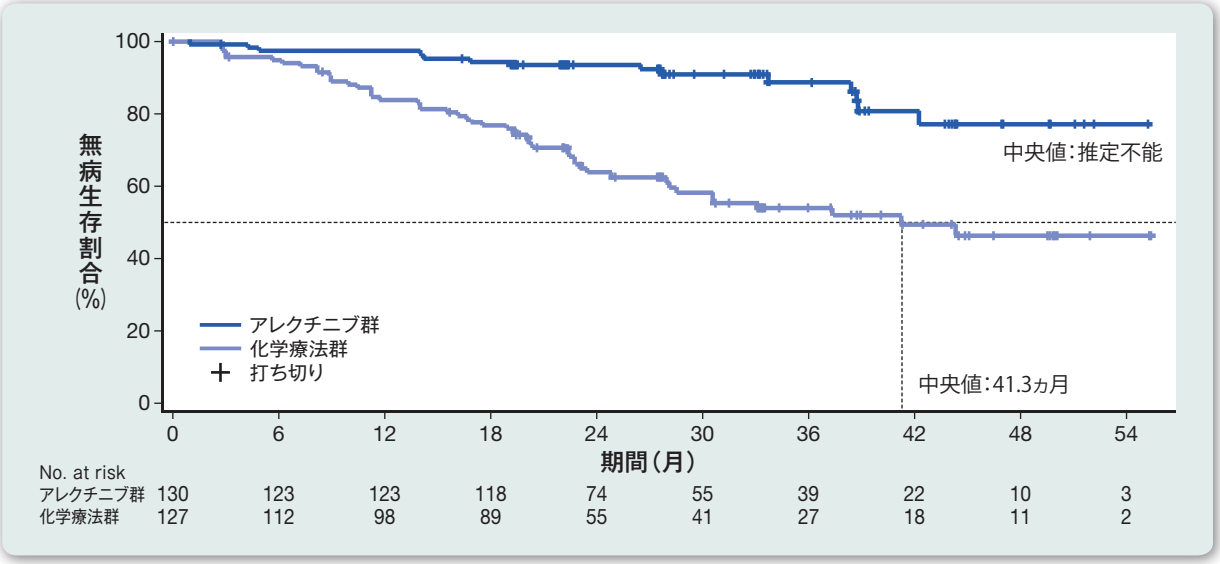


*1 層別Cox回帰モデルによる推定値［層別因子：人種（アジア人 vs. 非アジア人）］
*2 両側有意水準：0.0118

DFS（主要評価項目）　検証的な解析項目（ITT集団）

ITT集団において、化学療法に対するアレクチニブのDFSのハザード比*3は0.24（95%CI：0.13-0.43）であり、化学療法に対するアレクチニブの優越性が検証されました［p<0.001（層別Log-rank検定）*4］。DFS中央値は、アレクチニブ群で推定不能（95%CI：推定不能-推定不能）、化学療法群で41.3ヵ月（95%CI：28.5ヵ月-推定不能）でした。

（データカットオフ：2023年6月26日）



*3 層別Cox回帰モデルによる推定値［層別因子：病期分類（IB期［腫瘍径4cm以上］ vs. Ⅱ期 vs. ⅢA期）、人種（アジア人 vs. 非アジア人）］
*4 両側有意水準：0.0077

臨床試験の成績

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例128例中120例（93.8%）に副作用が認められました。主な副作用は、血中CK増加52例（40.6%）、AST増加51例（39.8%）、ALT増加42例（32.8%）、便秘、血中ビリルビン増加各40例（31.3%）、筋肉痛31例（24.2%）、血中ALP増加、貧血各25例（19.5%）等でした。

副作用発現状況一覧（600mg 1日2回投与例、n=128）

副作用名 MedDRA ver.26.0	発現例数	発現率（%）	CTCAE v5.0による Grade*別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
胃腸障害	**67**	**52.3**	**48**	**16**	**3**	**–**	**–**
悪心	8	6.3	8	–	–	–	–
便秘	41	32.0	33	7	1	–	–
嘔吐	4	3.1	4	–	–	–	–
下痢	12	9.4	8	3	1	–	–
腹痛	4	3.1	3	1	–	–	–
口内炎	4	3.1	3	–	1	–	–
消化不良	4	3.1	4	–	–	–	–
胃食道逆流性疾患	2	1.6	1	1	–	–	–
口内乾燥	2	1.6	2	–	–	–	–
腹部不快感	2	1.6	1	1	–	–	–
胃腸炎	1	0.8	–	1	–	–	–
下腹部痛	1	0.8	–	1	–	–	–
血便排泄	1	0.8	–	1	–	–	–
硬便	1	0.8	–	1	–	–	–
消化器痛	1	0.8	1	–	–	–	–
変色便	1	0.8	–	1	–	–	–
臨床検査	**86**	**67.2**	**47**	**28**	**10**	**1**	**–**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51	39.8	44	6	1	–	–
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	52	40.6	26	18	7	1	–
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	32.8	30	10	2	–	–
好中球数減少	5	3.9	2	3	–	–	–
血中アルカリホスファターゼ増加	26	20.3	24	2	–	–	–
白血球数減少	2	1.6	1	1	–	–	–
血中乳酸脱水素酵素増加	5	3.9	5	–	–	–	–
体重増加	10	7.8	7	3	–	–	–
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	2.3	3	–	–	–	–
血小板数減少	2	1.6	1	1	–	–	–
血中尿素増加	2	1.6	2	–	–	–	–
体重減少	1	0.8	1	–	–	–	–
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3	2.3	1	2	–	–	–
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	2.3	3	–	–	–	–
トランスアミナーゼ上昇	2	1.6	1	1	–	–	–
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0.8	–	1	–	–	–
肝機能検査値上昇	1	0.8	–	–	1	–	–
血中コレステロール増加	1	0.8	1	–	–	–	–
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.8	1	–	–	–	–
糸球体濾過率減少	1	0.8	1	–	–	–	–
心拍数増加	1	0.8	1	–	–	–	–
胆汁酸増加	1	0.8	1	–	–	–	–
一般・全身障害および投与部位の状態	**37**	**28.9**	**32**	**4**	**1**	**–**	**–**
無力症	12	9.4	10	2	–	–	–
疲労	9	7.0	7	1	1	–	–
倦怠感	4	3.1	3	1	–	–	–
浮腫	11	8.6	11	–	–	–	–
発熱	2	1.6	2	–	–	–	–
腫脹	3	2.3	3	–	–	–	–
胸痛	2	1.6	2	–	–	–	–
疼痛	1	0.8	1	–	–	–	–
代謝および栄養障害	**31**	**24.2**	**27**	**2**	**1**	**1**	**–**
食欲減退	4	3.1	3	1	–	–	–
高クレアチニン血症	19	14.8	18	–	1	–	–
高尿酸血症	8	6.3	8	–	–	–	–
低ナトリウム血症	1	0.8	1	–	–	–	–
高カリウム血症	2	1.6	1	1	–	–	–
低マグネシウム血症	1	0.8	1	–	–	–	–
高トリグリセリド血症	2	1.6	–	1	–	1	–
高マグネシウム血症	1	0.8	1	–	–	–	–
多飲症	1	0.8	1	–	–	–	–
低カルシウム血症	1	0.8	1	–	–	–	–
低蛋白血症	1	0.8	1	–	–	–	–
血液およびリンパ系障害	**27**	**21.1**	**16**	**11**	**–**	**–**	**–**
貧血	25	19.5	15	10	–	–	–
正色素性正球性貧血	1	0.8	–	1	–	–	–
溶血	1	0.8	1	–	–	–	–
皮膚および皮下組織障害	**40**	**31.3**	**28**	**10**	**2**	**–**	**–**
発疹	19	14.8	13	4	2	–	–
脱毛症	3	2.3	3	–	–	–	–
そう痒症	4	3.1	4	–	–	–	–
光線過敏性反応	5	3.9	3	2	–	–	–
皮膚乾燥	4	3.1	4	–	–	–	–
紅斑	1	0.8	1	–	–	–	–
湿疹	2	1.6	–	2	–	–	–
ざ瘡様皮膚炎	2	1.6	2	–	–	–	–

＊ピーク時

副作用名 MedDRA ver.26.0	発現例数	発現率（%）	CTCAE v5.0によるGrade*別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
乾癬	2	1.6	–	2	–	–	–
乾皮症	1	0.8	1	–	–	–	–
紅斑性皮疹	1	0.8	1	–	–	–	–
脂漏性皮膚炎	1	0.8	1	–	–	–	–
色素沈着障害	1	0.8	1	–	–	–	–
爪の障害	1	0.8	1	–	–	–	–
皮膚亀裂	1	0.8	1	–	–	–	–
瘢痕痛	1	0.8	1	–	–	–	–
肝胆道系障害	**48**	**37.5**	**17**	**28**	**3**	**–**	**–**
高ビリルビン血症	47	36.7	16	28	3	–	–
黄疸眼	1	0.8	1	–	–	–	–
肝毒性	1	0.8	–	1	–	–	–
筋骨格系および結合組織障害	**44**	**34.4**	**37**	**6**	**1**	**–**	**–**
筋肉痛	32	25.0	28	3	1	–	–
関節痛	4	3.1	3	1	–	–	–
筋力低下	3	2.3	3	–	–	–	–
筋痙縮	3	2.3	3	–	–	–	–
四肢痛	3	2.3	2	1	–	–	–
筋骨格硬直	2	1.6	1	1	–	–	–
背部痛	1	0.8	1	–	–	–	–
筋炎	1	0.8	1	–	–	–	–
筋肉疲労	1	0.8	1	–	–	–	–
神経系障害	**24**	**18.8**	**20**	**4**	**–**	**–**	**–**
味覚障害	17	13.3	14	3	–	–	–
浮動性めまい	2	1.6	2	–	–	–	–
頭痛	7	5.5	6	1	–	–	–
末梢性ニューロパチー	3	2.3	3	–	–	–	–
傾眠	2	1.6	2	–	–	–	–
記憶障害	1	0.8	1	–	–	–	–
認知障害	1	0.8	1	–	–	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12**	**9.4**	**8**	**3**	**1**	**–**	**–**
呼吸困難	6	4.7	4	2	–	–	–
咳嗽	6	4.7	5	–	1	–	–
間質性肺疾患	3	2.3	–	2	1	–	–
口腔咽頭痛	1	0.8	1	–	–	–	–
胸水	1	0.8	–	1	–	–	–
鼻漏	1	0.8	1	–	–	–	–
感染症および寄生虫症	**11**	**8.6**	**6**	**4**	**1**	**–**	**–**
インフルエンザ様疾患	4	3.1	3	1	–	–	–
上気道感染	2	1.6	2	–	–	–	–
尿路感染	2	1.6	1	1	–	–	–
鼻炎	1	0.8	1	–	–	–	–
結膜炎	1	0.8	–	1	–	–	–
中耳炎	1	0.8	–	1	–	–	–
虫垂炎	1	0.8	–	–	1	–	–
副鼻腔炎	1	0.8	–	1	–	–	–

副作用名 MedDRA ver.26.0	発現例数	発現率（%）	CTCAE v5.0によるGrade*別発現例数				
			G1	G2	G3	G4	G5
心臓障害	**15**	**11.7**	**12**	**3**	**–**	**–**	**–**
徐脈	14	10.9	11	3	–	–	–
動悸	2	1.6	2	–	–	–	–
狭心症	1	0.8	1	–	–	–	–
腎および尿路障害	**8**	**6.3**	**5**	**3**	**–**	**–**	**–**
蛋白尿	4	3.1	4	–	–	–	–
血尿	3	2.3	2	1	–	–	–
腎結石症	1	0.8	–	1	–	–	–
排尿困難	1	0.8	–	1	–	–	–
白血球尿	1	0.8	1	–	–	–	–
眼障害	**6**	**4.7**	**4**	**2**	**–**	**–**	**–**
霧視	2	1.6	2	–	–	–	–
ドライアイ	1	0.8	1	–	–	–	–
眼の異物感	1	0.8	1	–	–	–	–
光視症	1	0.8	1	–	–	–	–
視力低下	1	0.8	–	1	–	–	–
上強膜炎	1	0.8	–	1	–	–	–
血管障害	**2**	**1.6**	**1**	**–**	**1**	**–**	**–**
低血圧	2	1.6	2	–	–	–	–
リンパ浮腫	1	0.8	–	–	1	–	–
精神障害	**2**	**1.6**	**1**	**1**	**–**	**–**	**–**
不眠症	1	0.8	–	1	–	–	–
不安	1	0.8	1	–	–	–	–
内分泌障害	**2**	**1.6**	**1**	**1**	**–**	**–**	**–**
甲状腺機能亢進症	1	0.8	1	–	–	–	–
甲状腺機能低下症	1	0.8	–	1	–	–	–
生殖系および乳房障害	**2**	**1.6**	**2**	**–**	**–**	**–**	**–**
過少月経	1	0.8	1	–	–	–	–
前立腺炎	1	0.8	1	–	–	–	–
良性前立腺肥大症	1	0.8	1	–	–	–	–
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**0.8**	**–**	**1**	**–**	**–**	**–**
創合併症	1	0.8	–	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**	**0.8**	**–**	**1**	**–**	**–**	**–**
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1	0.8	–	1	–	–	–

＊ ピーク時

※因果関係が否定されていない事象を全て集計しています。

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

投与中止に至った副作用[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、投与中止に至った副作用は7例（5.5%）に認められ、主な事象は肺臓炎が3例（2.3%）でした。本試験の日本部分集団において、投与中止に至った副作用は0例でした。

本剤の投与中止に至った副作用［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群（n=128）］

事象名	年齢 性別	Grade	重篤性	発現時期 （日）	持続期間 （日）	処置	主な治療	転帰
肺臓炎	60歳代 女性	3	重篤	18	158	投与中止	ステロイド剤、 抗菌薬、酸素療法	回復
肺臓炎	50歳代 男性	2	非重篤	191	29	投与中止	なし	回復
肺臓炎	60歳代 女性	2	非重篤	83	61	投与中止	ステロイド剤、 抗菌薬、鎮咳薬	回復
AST増加 ALT増加	70歳代 女性	3	非重篤	168	85	投与中止	なし	回復
肝機能検査値上昇	70歳代 女性	3	非重篤	77	212	投与中止	なし	回復
血中クレアチニン増加	70歳代 女性	1	非重篤	5	15	投与中止	なし	回復
高トリグリセリド血症	50歳代 男性	4	非重篤	169	－	投与中止	高脂血症治療薬	未回復

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

休薬に至った副作用[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、休薬に至った副作用は25例（19.5%）に認められ、主な事象はALT増加、血中CK増加が各7例（5.5%）、AST増加が6例（4.7%）、血中ビリルビン増加が5例（3.9%）等でした。日本部分集団（アレセンサ群：n=15）では、味覚不全が1例（6.7%）報告されました。

本剤の休薬に至った副作用［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群］

事象名	全体（n=128） 例数（%）	日本部分集団（n=15） 例数（%）
合計	25（19.5）	1（ 6.7）
ALT増加	7（ 5.5）	－
血中CK増加	7（ 5.5）	－
AST増加	6（ 4.7）	－
血中ビリルビン増加	5（ 3.9）	－
筋肉痛	3（ 2.3）	－
味覚不全	1（ 0.8）	1（ 6.7）
腹部不快感	1（ 0.8）	－
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（ 0.8）	－
下痢	1（ 0.8）	－
口内炎	1（ 0.8）	－
高クレアチニン血症	1（ 0.8）	－
高ビリルビン血症	1（ 0.8）	－
疲労	1（ 0.8）	－
貧血	1（ 0.8）	－
腹痛	1（ 0.8）	－
抱合ビリルビン増加	1（ 0.8）	－
薬疹	1（ 0.8）	－
嘔吐	1（ 0.8）	－

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

減量に至った副作用[3)]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（アレセンサ群：n=128）において、減量に至った副作用は32例（25.0%）に認められ、主な事象は血中CK増加が8例（6.3%）、血中ビリルビン増加が5例（3.9%）等でした。日本部分集団（アレセンサ群：n=15）では、8例（53.3%）に認められ、主な事象は血中CK増加が2例（13.3%）報告されました。

本剤の減量に至った副作用［ALINA試験（600mg 1日2回投与例）、アレセンサ群］

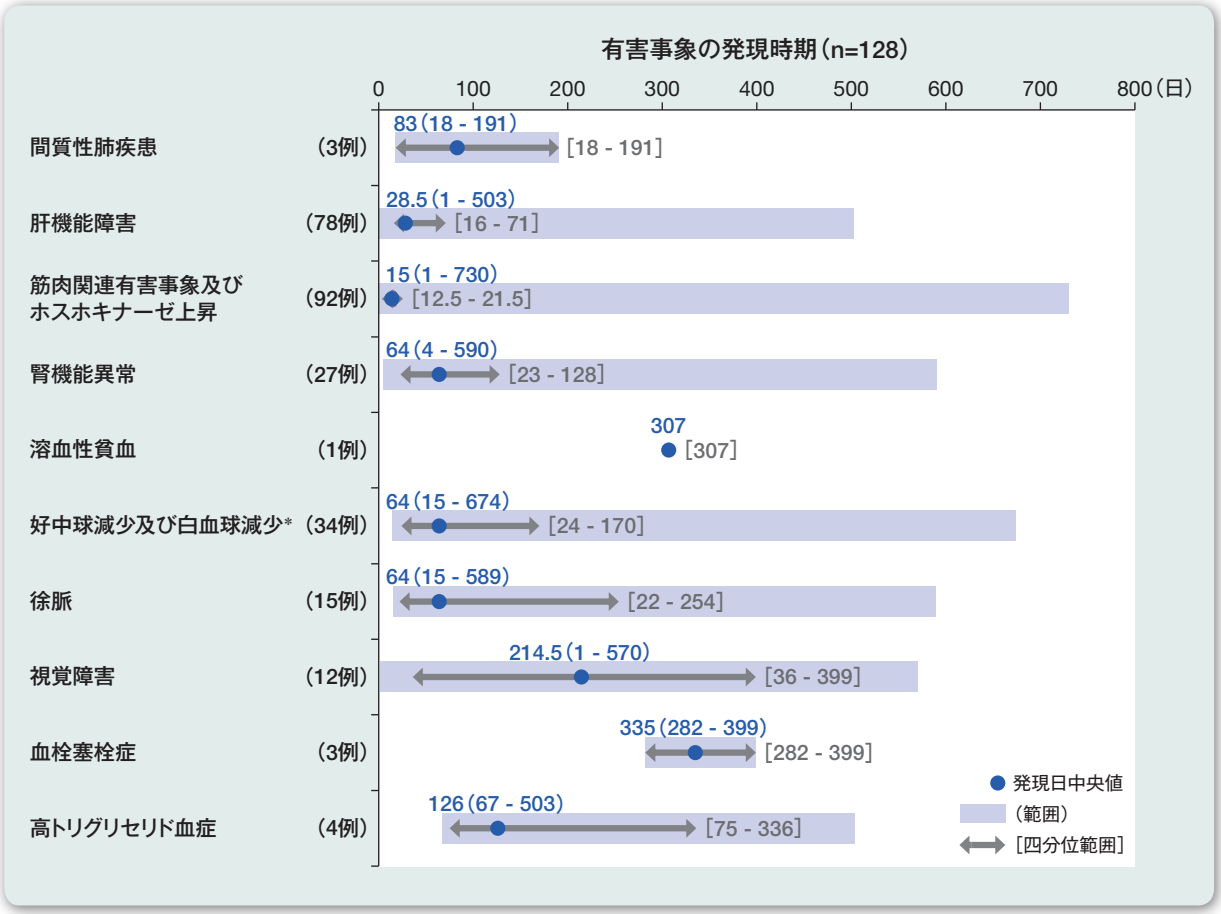
事象名	全体（n=128） 例数（%）	日本部分集団（n=15） 例数（%）
合計	32（25.0）	8（53.3）
血中CK増加	8（ 6.3）	2（13.3）
血中ビリルビン増加	5（ 3.9）	1（ 6.7）
ALT増加	2（ 1.6）	1（ 6.7）
筋肉痛	2（ 1.6）	－
血中クレアチニン増加	2（ 1.6）	－
洞性徐脈	2（ 1.6）	－
発疹	2（ 1.6）	－
AST増加	1（ 0.8）	1（ 6.7）
筋骨格硬直	1（ 0.8）	1（ 6.7）
倦怠感	1（ 0.8）	1（ 6.7）
湿疹	1（ 0.8）	1（ 6.7）
斑状丘疹状皮疹	1（ 0.8）	1（ 6.7）
便秘	1（ 0.8）	1（ 6.7）
高ビリルビン血症	1（ 0.8）	－
リンパ浮腫	1（ 0.8）	－
下痢	1（ 0.8）	－
乾癬	1（ 0.8）	－
肝毒性	1（ 0.8）	－
高尿酸血症	1（ 0.8）	－
徐脈	1（ 0.8）	－
頭痛	1（ 0.8）	－
疲労	1（ 0.8）	－
無力症	1（ 0.8）	－

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

有害事象の発現時期[3)]

ALINA試験における有害事象の発現時期です。各有害事象の詳細はP.10以降の各項をご覧ください。

主な有害事象の発現時期[ALINA試験(600mg 1日2回投与例)、アレセンサ群(n=128)]



*好中球数減少は5例(3.9%)、白血球数減少は3例(2.3%)報告されました。

【事象定義】

- 間質性肺疾患:MedDRA SMQ「間質性肺疾患(narrow)」
- 肝機能障害:MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害一包括的検索(narrow)」
- 筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇:MedDRA HLGT「筋骨格系および結合組織障害NEC」,「酵素検査NEC」及び「筋障害」
- 腎機能異常:MedDRA SMQ「急性腎不全(narrow)」, MedDRA SOC「腎および尿路障害」及びMedDRA HLGT「腎尿路系検査および尿検査」
- 溶血性貧血:MedDRA SMQ「溶血性障害(wide)」
- 好中球減少及び白血球減少:MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症(wide)」
- 徐脈:MedDRA PT「徐脈」,「洞性徐脈」
- 視覚障害:MedDRA SOC「眼障害」
- 血栓塞栓症:MedDRA SMQ「塞栓および血栓(narrow)」
- 高トリグリセリド血症:MedDRA PT「高トリグリセリド血症」,「血中トリグリセリド増加」

3)承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験(BO40336試験)

副作用について

Q1 医薬品リスク管理計画（RMP）にて、重要な潜在的リスクとして指定されているQT間隔延長や視覚障害の本剤における発現状況について教えてください。

A1 QT間隔延長

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

JP28927試験（国内生物学的同等性試験）及びJO28928試験（国内第Ⅲ相試験）の300mg 1日2回投与例において、心電図QT延長が3例（Grade 1が2例、Grade 3が1例）確認されています（JP28927試験は本150mg製剤承認時、JO28928試験は2015年12月時点）。Grade 3の1例は本剤の休薬を要しましたが、投与中止に至った症例は0例でした。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（n=128）において、QT間隔延長*の発現は0例でした。

*MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント／QT延長（narrow）」に該当する事象を集計

参考：hERGチャネルに及ぼす影響について

高濃度のアレクチニブ塩酸塩は*in vitro*でhERG電流を阻害しました（IC_{20}：58ng/mL、IC_{50}：217ng/mL）。本薬の血漿蛋白結合率（99%以上）を考慮したとき、同様の阻害作用を*in vivo*で誘発する場合の本薬の血漿中濃度は、この100倍以上と考えられます。

なお、hERGチャネルの阻害は、心筋活動電位の再分極の乱れからQT間隔の延長を引き起こす可能性があり、致命的な不整脈の原因となることが知られています（Sanguinetti MC, et al.: Cell 1995; 81（2）: 299-307.）。

視覚障害

*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4]

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300mg 1日2回投与例において、眼障害が15例（9.3%；眼乾燥、結膜炎、視力障害、羞明、黄斑症（黄斑線維症）、眼の異物感、眼精疲労、眼瞼炎、硝子体出血、白内障、霧視）確認されています（AF-001JP試験は本20mg/40mg製剤承認時†、JO28928試験は2015年12月時点）。

Grade 3の黄斑症（黄斑線維症）1例で休薬を要しましたが、投与中止に至った症例は0例でした。

視覚障害（visual disorder）に該当する副作用としては、霧視、視力障害が確認されました
（Seto T, et al.: Lancet Oncol 2013 ;14（7）: 590-8.［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬より講演料などを受領している者が含まれる。著者のうち、2名は中外製薬の社員である）。

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3]

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）の600mg 1日2回投与例（n=128）において、眼障害が12例（9.4%；ドライアイ、霧視、眼刺激、光視症、視力低下、上強膜炎、点状角膜炎、網膜出血、網膜剥離、流涙増加）確認されています。Grade 3以上の症例は0例でした。

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

†アレセンサカプセル20/40mgは販売終了。

Q2 電子添文のその他の副作用に光線過敏症※が記載されていますが、国内臨床試験では予防的な対策を患者に指導していましたか?

A2 AF-001JP試験（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）及びJO28928試験（国内第Ⅲ相試験）では、患者への説明文書で、日光への長時間の直接の曝露等を避ける旨記載しており、加えて、海外臨床試験、ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）では日光への曝露を避けるための対策として日焼け止めクリームの使用等を推奨しています[1-4]。

※通常は反応を起こさない量の紫外線や可視光線の曝露により、皮膚に異常反応を生じる疾患。

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

Q3 溶血性貧血はどのように診断しますか? また、実際の本剤での発現症例について教えてください。

A3 溶血がある場合は、網状赤血球数の著しい増加が認められますが、骨髄障害を同時に発生している場合には増加しないことがあります。血中間接ビリルビンの軽度増加、乳酸脱水素酵素（LDH）高値、ハプトグロビンの測定感度以下への減少も認めます。免疫学的機序による溶血性貧血では、直接クームステストの結果が陽性になります。

文献、自発報告から収集された症例のうち、詳細情報が得られた症例について表に示します。

表：溶血性貧血の発現事例［市販後（国内、海外含む）］

事象名	年齢 性別	投与量	発現時期	直接 クームス 試験	検査値		処置	主な 治療	転帰	引用
溶血	70歳代 女性	1日2回 600mg （海外）	再投与後 12週間後	陰性	ヘモグロビン MCV 総ビリルビン LDH ハプトグロビン 網状赤血球数	9.5g/dL 85fL 2.9mg/dL 309U/L 2mg/dL 124×10^9/L	中止 （他のALK 阻害剤投与）	不明	中止 4週間後 に回復	文献[9]
薬剤誘発性 溶血性貧血	70歳代 女性	1日2回 300mg	3年	陰性	ヘモグロビン MCV 総ビリルビン LDH ハプトグロビン 網状赤血球	6.4g/dL 106.6fL 1.87mg/dL 386U/L 2mg/dL 3.8%	中止	輸血	中止 9日後 に回復	文献[10]
溶血性貧血	80歳代 女性	1日2回 300mg	7日	陰性	ヘモグロビン 総ビリルビン LDH	6.8g/dL 1.8mg/dL 416U/L	休薬 （半量で再開）	不明	回復	自発 報告
自己免疫性 溶血性貧血	70歳代 女性	1日2回 300mg	42日	陽性	ヘモグロビン 総ビリルビン LDH ハプトグロビン 網状赤血球	7.4g/dL 1.85mg/dL 351U/L 86mg/dL 4.7%	休薬 （再投与で 再発）	輸血	休薬 3週間後 に軽快	自発 報告

9）Veena G, et al.: J Hematop 2021; 14（2）: 131-6.
10）Kazuhito M, et al.: Onco Targets Ther 2023; 16: 65-9.

服用について

Q4 飲み忘れた場合や、服用量を間違えた場合はどうすればよいですか?

A4 飲み忘れたことに気がついたときには、飲み忘れた分は服用せず、次の服用時に1回分の量を服用するように患者へ説明してください。決して2回分の量を一度に服用することのないよう、ご指導ください。
また、誤って多く服用してしまった場合には、直ちに担当医に連絡するよう、患者に説明してください。副作用が強くあらわれる可能性があります。

Q5 薬局/薬剤部で分包を行うことはできますか?

A5 本剤は抗悪性腫瘍薬であることから、原則として分包は推奨しておりません。
やむを得ず分包する場合には、抗がん薬の調剤に関する各種ガイドラインに則り、安全キャビネットや個人防護具(手袋、マスク、ゴーグル)などを使用する、自動分包機は使用しないなど、慎重な対応をお願いします。

Q6 脱カプセルや簡易懸濁して投与することは可能ですか?

A6 脱カプセルして投与した際のデータ(有効性、安全性、薬物動態)は得られていませんので、脱カプセルして投与しないでください。簡易懸濁投与では、アレクチニブ600mgを含有する懸濁液とリンゴジュースの混合液を健康成人に単回投与した場合、カプセル投与時と比較して食後投与では1.5~1.6倍、絶食下投与では2.4~2.5倍曝露が増加したという結果が得られています。以上より、簡易懸濁しての投与は推奨いたしません。
(社内資料:海外臨床薬理試験(GP42776試験))

Q7 食前・食後のどちらに服用すればよいですか?

A7 ***ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌(成人)**[1,2,4]

食事のタイミングに関係なく服用可能です。
なお、JO28928試験では、1回300mgを1日2回(朝・夕を目安)に服用すると規定されていました[2,4]。

<参考:食事の影響データ(300mg)>

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ませんでしたがAUC、C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ1.2倍に増加しました。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ると考えられます。
(Hida T, et al.: Cancer Sci 2016; 107: 1642-6.)

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

食後に服用して下さい。
なお、国際共同第Ⅲ相試験(ALINA試験)では、1回600mgを朝夕1日2回食後に投与すると規定されていました[3]。

<参考:食事の影響データ(600mg、外国人データ)>

健康成人18例に150mgカプセル1回600mgを空腹時(投与前10時間、投与後4時間以上絶食)又は食後に単回経口投与したとき、アレクチニブの T_{max} は空腹時投与で4時間、食後投与で8時間でした。また、AUC、C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与でそれぞれおよそ2.9倍、2.7倍でした。
(Morcos PN, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev 2017; 6(4): 388-97.)

2) Hida T, et al.: Lancet 2017; 390(10089): 29-39.
[COI]本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
3) 承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験(BO40336試験)
4) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(JO28928試験)

Q8 術後補助療法で本剤を使用する場合、手術からどれくらい期間を空ける必要がありますか?

A8 *ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

国際共同第Ⅲ相試験（ALINA試験）では、手術から4～12週間経過した患者が登録されました。なおアレクチニブ投与群における手術から初回投与日までの期間の中央値は1.68ヵ月（1.0-2.8ヵ月、解析対象例数：130例）でした。

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

Q9 術後補助療法において、1回300mg 1日2回で投与開始することは可能ですか?

A9 *ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法[3)]

国際共同第Ⅲ相試験（ALINA試験）における用法用量は1回600mg 1日2回食後投与であり、本剤による有害事象が認められた際の毒性管理として最大2回まで、150mg単位での減量を許容していました。
1回600mg 1日2回投与で開始頂き、患者さんの状態により必要に応じて減量下さい。

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

その他

Q10 他のALK阻害薬の治療歴を有する患者に対するエビデンスはありますか?

A10 *ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（成人）[1,2,4)]

AF-001JP試験（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）及びJO28928試験（国内第Ⅲ相試験）では、過去にALK阻害薬の投与を受けた患者を除外していました。
ALK阻害薬既治療例に対する使用経験は限られているため、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療選択肢についても慎重に検討してください。
なお、国内で実施したJP28927試験（国内生物学的同等性試験）や海外臨床試験では、他のALK阻害薬の治療歴を有する患者に本剤を投与しています。

参考：JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における主な選択及び除外基準（P.60）

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AF-001JP試験）
2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

Q11 肝機能障害を有する患者さんへ投与する際に注意するべきことはありますか?

A11 本剤を投与することで、肝機能障害が増悪するおそれがあります。また、肝機能障害を有する患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告があります。*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法において重度の肝機能障害患者に投与する際は減量を考慮してください。
なお、臨床試験においては、肝機能障害を有する患者は除外基準であったため、臨床試験におけるデータはありません。

<参考：肝機能障害患者と対応する健康成人におけるアレセンサ単回投与のPKを評価する海外臨床薬理試験（NP29783試験）>

中等度及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類 B及びC）における本剤及び本剤の活性代謝物であるM4の合算の曝露量は健康成人に比べ上昇しました。本剤及びM4の合算の$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比率（肝機能障害患者投与時/健康成人投与時）[90%CI]は、重度の肝機能障害患者において、176%[98.4%、315%]、中等度の肝機能障害患者において、136%[94.7%、196%]でした。本試験における中等度及び重度の肝機能障害患者において、有害事象は認められませんでした。

<Child-Pugh分類のためのスコア>

判定基準	1点	2点	3点
アルブミン（g/dL）	3.5超	2.8以上3.5以下	2.8未満
ビリルビン（mg/dL）	2.0未満	2.0以上3.0以下	3.0超
腹水	なし	軽度 コントロール可能	中等度以上 コントロール困難
肝性脳症（度）	なし	1-2	3-4
プロトロンビン時間（秒、延長） （%）	4未満 （70超）	4以上6以下 （40以上70以下）	6超 （40未満）

（国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究所 肝炎情報センター https://www.kanen.ncgm.go.jp/（2026年10月時点）より）

Q12 ALINA試験（術後補助療法、600mg 1日2回）において高頻度で発現しているAST増加、ALT増加、血中ビリルビン増加（高ビリルビン血症含む）、血中CK増加について、臨床検査値の経時的な推移を教えてください。

A12 本情報は、事前に計画されていなかった解析結果情報です。術後補助療法における「600mg 1日2回投与」で当該臨床検査値異常の有害事象を発現した症例においては検査値の推移に注意をする必要があり、臨床試験における投与期間2年間の検査値の経時的推移を掲載しております。
ALINA試験においてAST増加、ALT増加、血中ビリルビン増加、血中CK増加の有害事象を発現した症例のうち、減量を行っていない症例*の検査値変動を確認した結果は以下図の通りです[3)]。
600mg 1日2回投与症例における変動を確認するため、アレセンサ投与群において、減量に至った症例（減量に至った有害事象の種類を問いません）と投与中止に至った症例は本図から除外しており、休薬に至った症例は図中に含まれます。
各図から各検査値においてAST/ALTについては投与開始後およそ90日以内、CKについては投与開始後およそ30日以内に高値を認めやすい傾向が示唆されていますので、この時期はより検査値の変動や患者の状態に気を付けてください**。また、時期に関わらず投与期間中は定期的に検査を実施してください。異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止するなど適切な処置を行ってください。

*ALINA試験のプロトコルでは、Grade 2の有害事象発現時では休薬・減量は治験医師の判断で実施、Grade 3の有害事象発現時では休薬し、回復後は治験医師の判断で減量もしくは同一用量での投与再開とされていました。電子添文における減量・休薬基準とは異なることにご注意下さい。

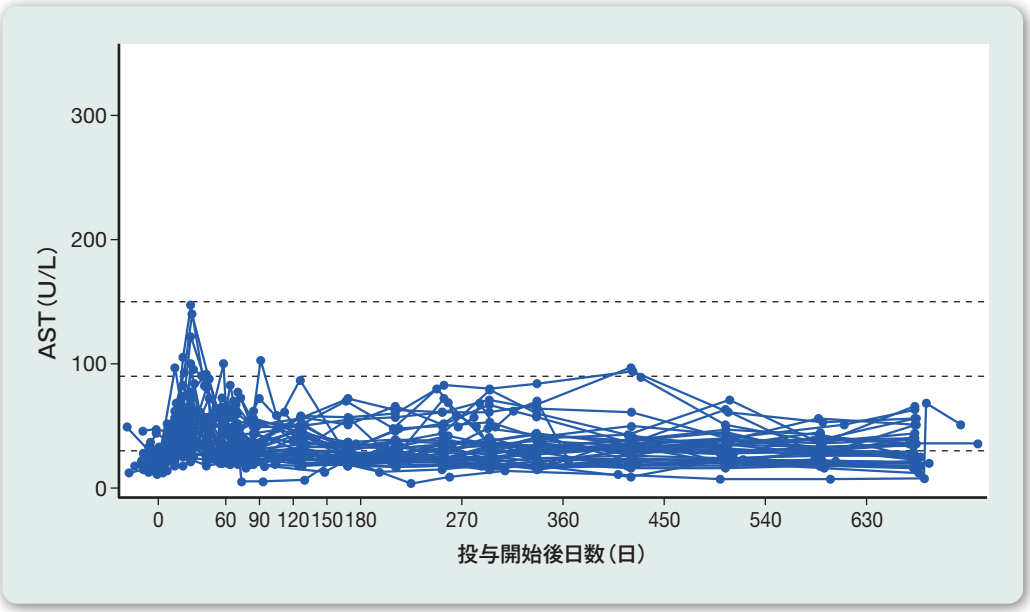
**「肝機能障害」、「筋肉関連有害事象」にて定義した事象を発現した各集団（減量，投与中止症例も含む）における副作用発現時期については「主な副作用とその対策　2）肝機能障害」及び「臨床試験の成績　4）有害事象の発現時期」をご参照ください。

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

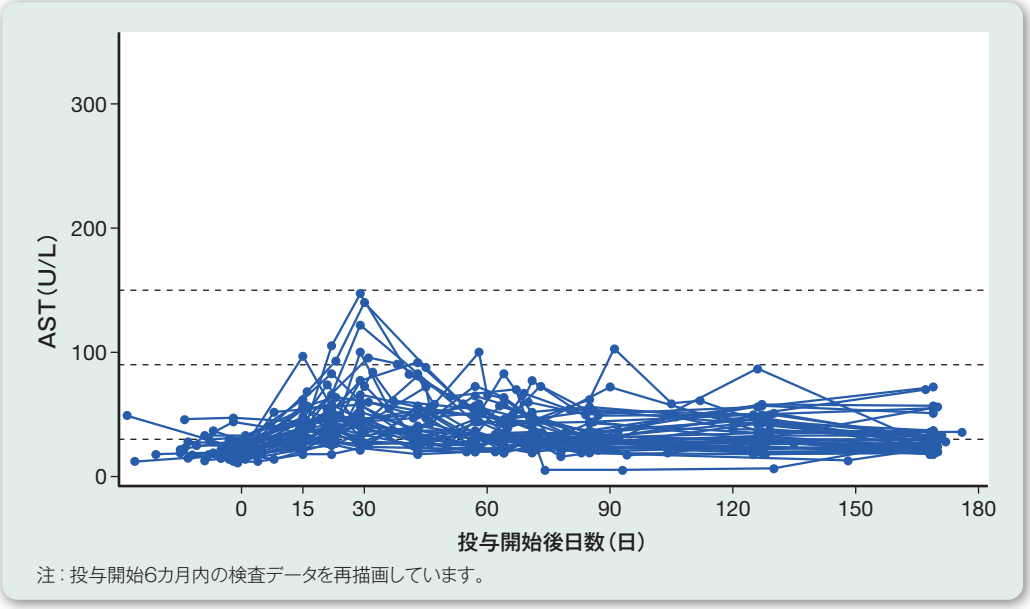
AST増加（n=40）

投与開始後およそ90日以内に高値を示す傾向が認められましたが、90日以降は基準値上限の3倍（Grade 1相当）以下を推移する傾向が認められました。
減量に至ったAST増加1例（0.8%、うちGrade 3以上は0例）は本プロットに含まれていません。
投与中止に至ったAST増加1例（0.8%、うちGrade 3以上は1例）は本プロットに含まれていません。

＜投与開始から2年間＞



＜投与開始から180日間（約6ヵ月間）＞



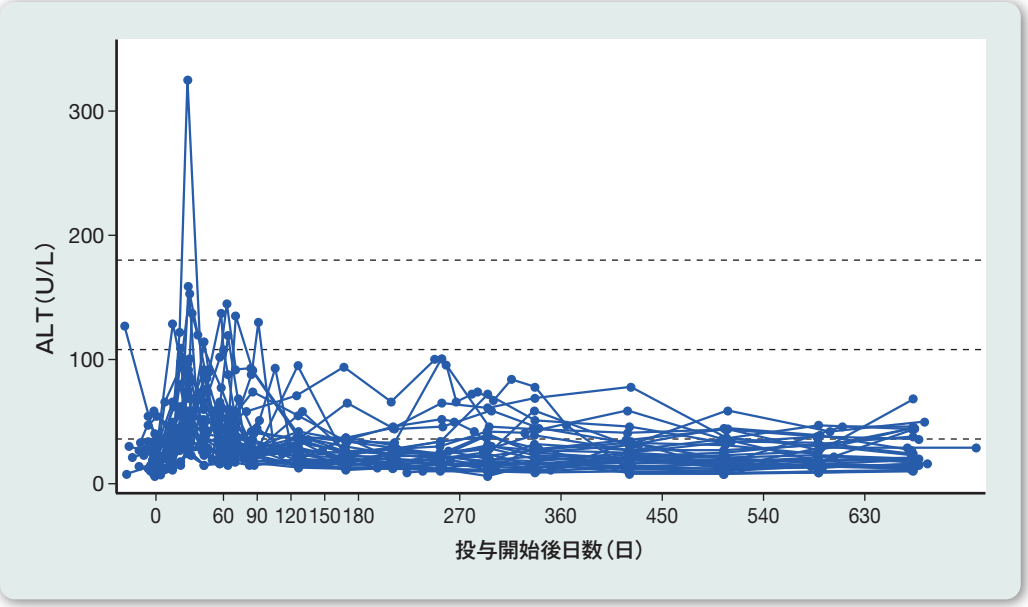
注：投与開始6カ月内の検査データを再描画しています。

最上部破線：基準値上限の5倍（Grade 2相当）
中央部破線：基準値上限の3倍（Grade 1相当）
最下部破線：基準値上限

ALT増加（n=32）

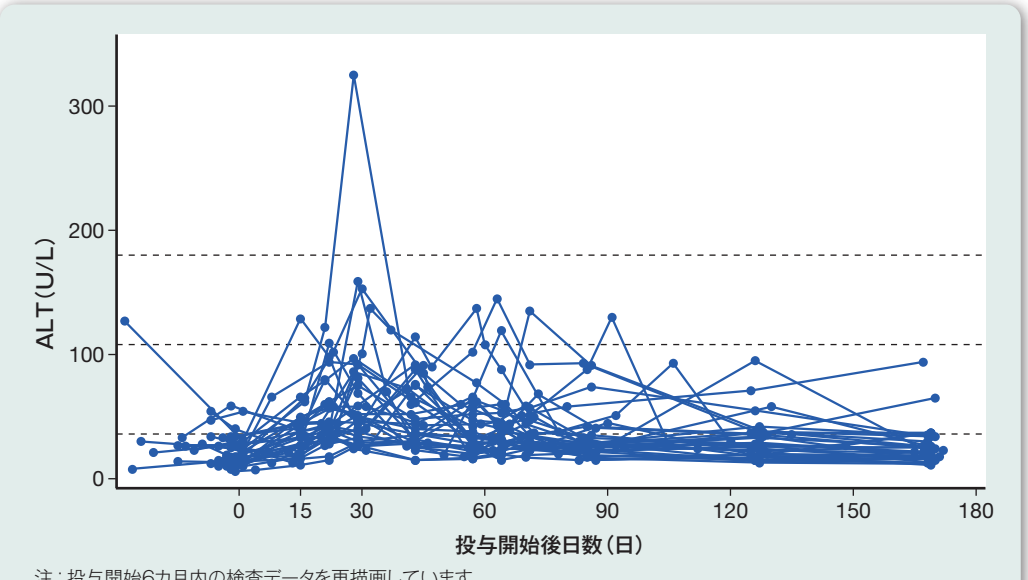
投与開始後およそ90日以内に高値を示す傾向が認められましたが、90日以降は基準値上限の3倍（Grade 1相当）以下を推移する傾向が認められました。
減量に至ったALT増加2例（1.6%、うちGrade 3以上は0例）は本プロットに含まれていません。
投与中止に至ったALT増加1例（0.8%、うちGrade 3以上は1例）は本プロットに含まれていません。

＜投与開始から2年間＞



ALT：プロットにおいて投与開始30日頃（28日目）に高値を示している症例においてはGrade 3（ALT又はASTが基準値上限の5倍を超える上昇）のため試験プロトコルに従い一時休薬し、回復後は治験医師の判断により同一用量で投与再開されていました。
本症例において血中ビリルビン増加（高ビリルビン血症含む）の発現は認められませんでした。
電子添文における減量・休薬基準では「総ビリルビンが基準値上限の2倍以下でALT又はASTが基準値上限の5倍を超える上昇」は回復まで休薬し、回復後は減量で投与再開することが推奨されています。

＜投与開始から180日間（約6ヵ月間）＞



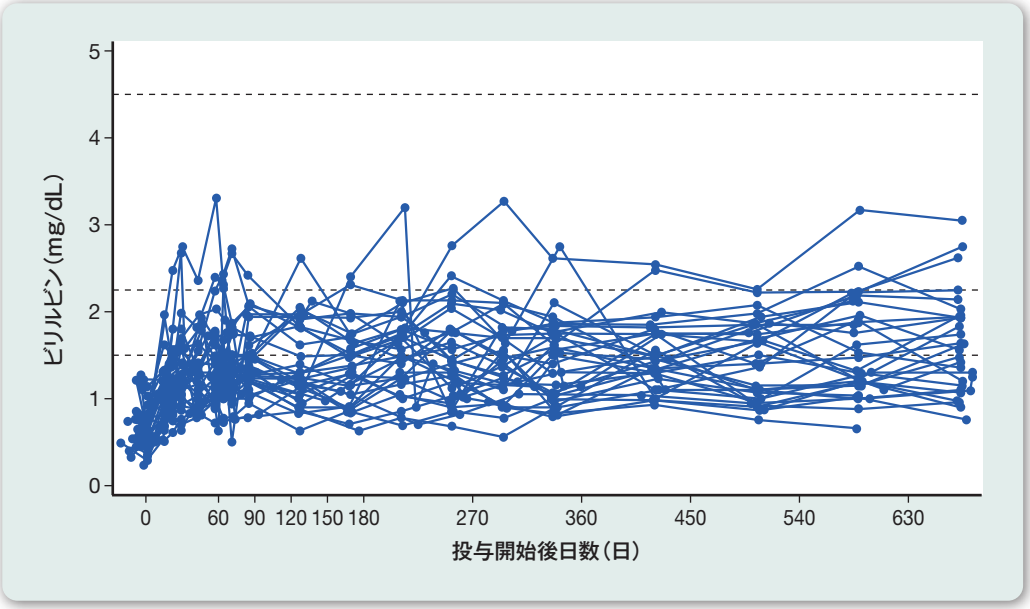
注：投与開始6カ月内の検査データを再描画しています。

最上部破線：基準値上限の5倍（Grade 2相当）
中央部破線：基準値上限の3倍（Grade 1相当）
最下部破線：基準値上限

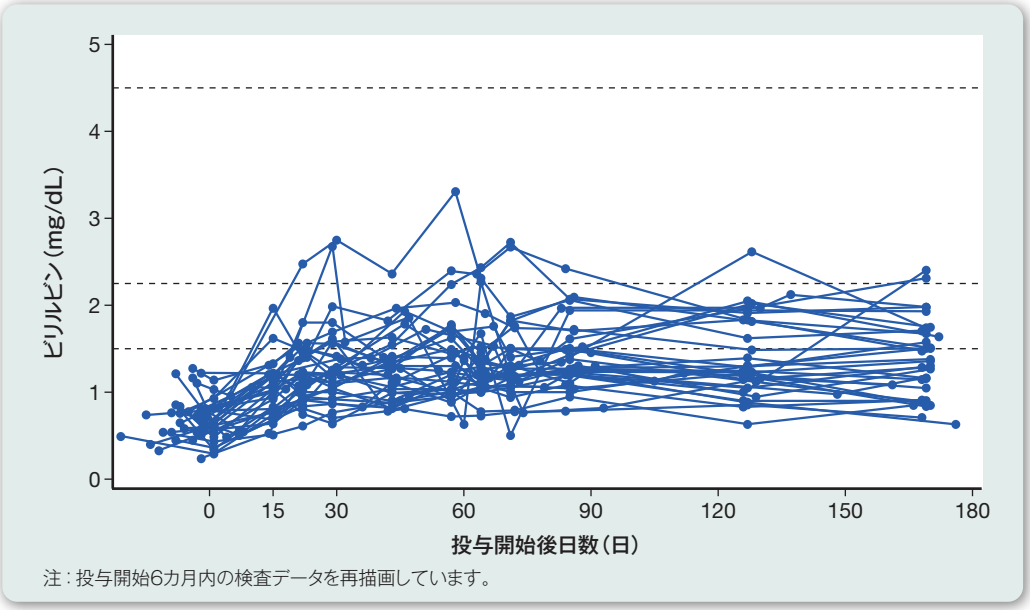
血中ビリルビン増加（高ビリルビン血症含む）（n=33）

高値を示す時期について一定の傾向は認められませんでした。投与期間中は基準値上限の3倍（Grade 2相当）以下を推移する傾向が認められました。
減量に至った血中ビリルビン増加5例（3.9%、うちGrade 3以上は1例）、高ビリルビン血症2例（1.6%、うちGrade 3以上は2例）は本プロットに含まれていません。
投与中止に至った血中ビリルビン増加（高ビリルビン血症含む）は0例でした。

＜投与開始から2年間＞



＜投与開始から180日間（約6ヵ月間）＞



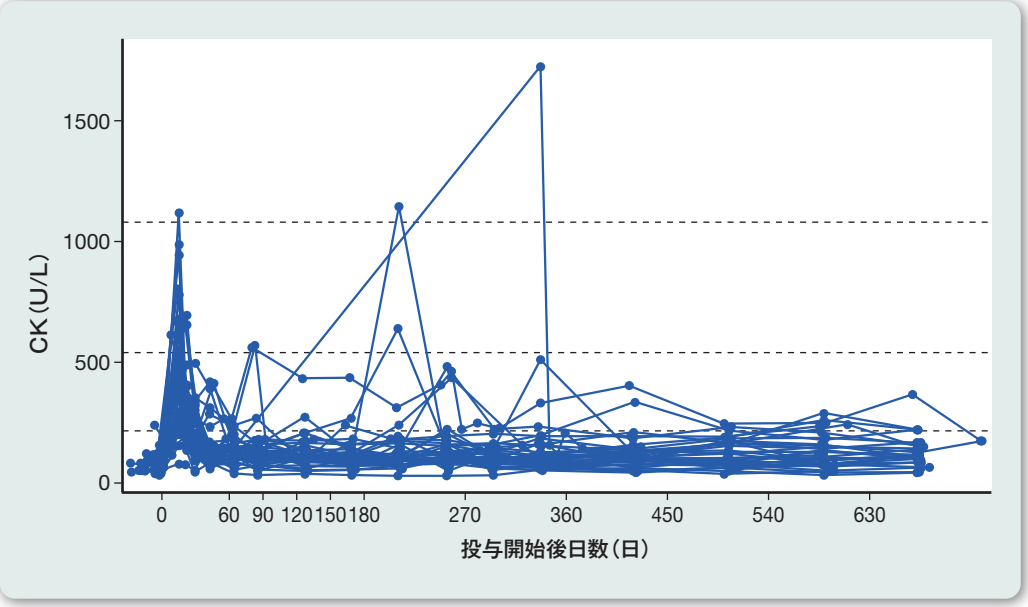
注：投与開始6カ月内の検査データを再描画しています。

最上部破線：基準値上限の3倍（Grade 2相当）
中央部破線：基準値上限の1.5倍（Grade 1相当）
最下部破線：基準値上限

血中CK増加（n=37）

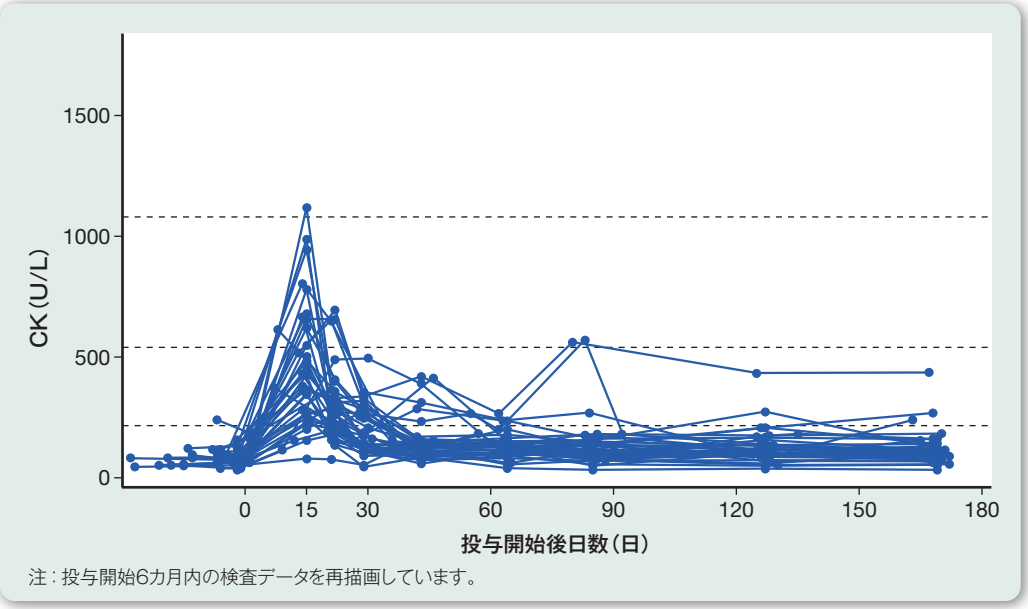
投与開始後およそ30日以内に高値を示す傾向が認められました。
30日以降は基準値上限の2.5倍以下を推移する傾向が認められました。投与開始180日（約6ヵ月）以降に1,000（U/L）以上の高値を示す症例も認められました。

＜投与開始から2年間＞



血中CK増加Grade 3（基準値上限の5倍を超える上昇）を発現している症例は試験プロトコルに従い一時休薬し、回復後は治験医師の判断により同一用量で投与再開されていました。
電子添文における減量・休薬基準では「CKが基準値上限の5倍を超えた場合」は回復まで休薬し、回復後は同一用量もしくは減量して投与再開することが推奨されています。患者の状態に応じて適切な用量調整を実施してください。

＜投与開始から180日間（約6ヵ月間）＞



注：投与開始6カ月内の検査データを再描画しています。

最上部破線：基準値上限の5倍
中央部破線：基準値上限の2.5倍
最下部破線：基準値上限
基準値参考：日本臨床検査標準協議会 基準範囲共用化委員会編　日本における主要な臨床検査項目の共用基準　―解説と利用の手引き―　2022/10/01版

Q13 術後補助療法の臨床試験で減量していますが、安全性・有効性はどうでしたか。

A13 安全性[3)]

ALINA試験において、有害事象が発現した場合にはプロトコルの用量調整基準（p.64）に基づき要時休薬し、回復後に減量または同一用量で投与再開されました。減量においては2段階（1回300mg）までの減量が許容されていました。

減量に至った有害事象を発現した症例は33例（25.8%）でした。（1段階減量は22例、2段階減量は11例でした。）減量に至った副作用の内訳はP.46をご参照ください。

減量を実施した症例も含め、ALINA試験全体においてアレクチニブ群において重篤な有害事象を発現した症例は17例（13.3%）、重篤な副作用は2例（1.6%）、投与中止に至った有害事象および副作用は7例（5.5%）でした。

上記をふまえ、異常が認められた場合は電子添文における用量調整基準に従って休薬・減量・中止等の適切な処置を行ってください。

臨床試験における休薬・減量・中止基準について確認されたい場合はP.64をご参照ください。

有効性[3)]

本情報は、事前に計画されていませんでしたが、承認審査時の照会事項に対する回答として提出された解析結果情報です。術後補助療法における「600mg 1日2回投与」における減量に伴う情報は適正使用推進に資する情報であると考え、解析における制約を明記した上で掲載しています。

ALINA試験において減量を行わなかった患者集団、1段階減量を行った患者集団、及び2段階減量を行った患者集団における無病生存期間（DFS）の要約及びKaplan-Meier曲線は表、図1，2のとおりです（サブグループ解析）。

本解析結果をご参照頂く際は、以下の点にご留意ください。

- 1段階又は2段階減量を行った患者の数が限定されています。
- 試験途中の介入（減量処置）に伴うバイアスの影響が否定できません。
- 減量を行わなかった患者集団、1段階減量を行った患者集団、及び2段階減量を行った患者集団間での比較可能性が担保されていないことに起因し、ベースライン時疾患特性において集団に偏りがあります。
  - ・リンパ節転移（N因子）がN2の患者の割合（減量なし45.3%、1段階減量54.5%、2段階減量72.7%）
  - ・病期がⅢA期の患者の割合（減量なし48.4%、1段階減量63.6%、2段階減量72.7%）

表：各減量レベルにおけるDFSの要約

	減量なし	1段階減量	2段階減量
N	95	22	11
イベントが認められた患者、n（%）	7（7.4%）	5（22.7%）	3（27.3%）
DFS中央値（月）（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（38.4, NE）	NE（38.7, NE）

NE：not estimable（推定不能）

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

図1：減量を行わなかった患者集団と1段階減量を行った患者集団におけるDFSのKaplan-Meier曲線

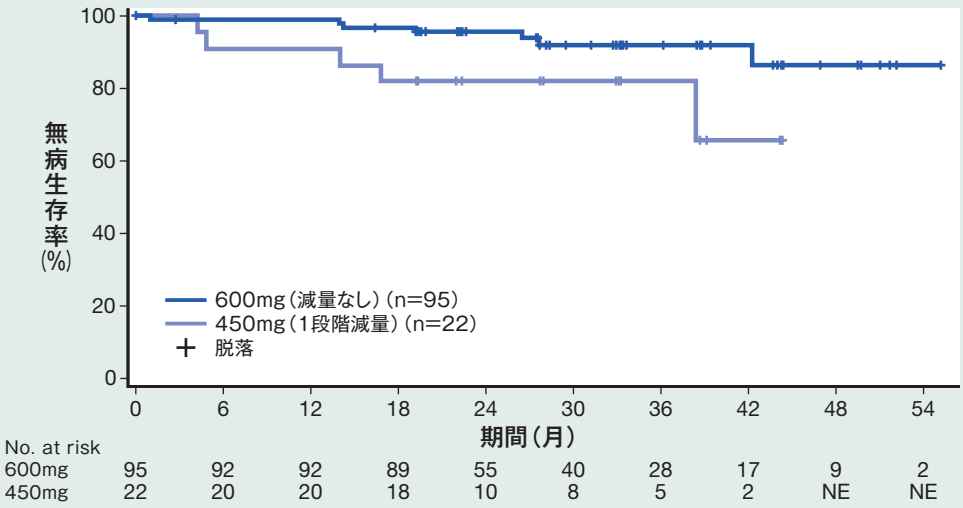
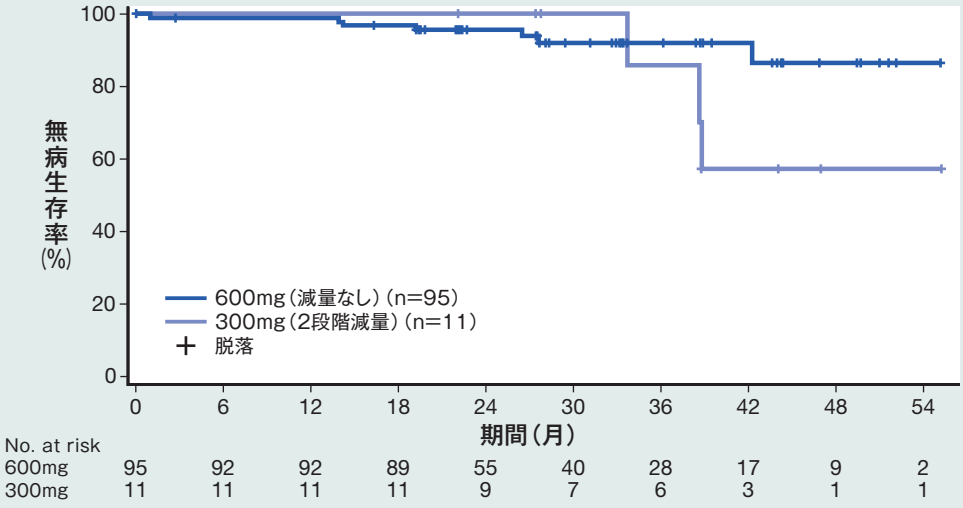


図2：減量を行わなかった患者集団と2段階減量を行った患者集団におけるDFSのKaplan-Meier曲線



JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における主な選択及び除外基準[2,4)]

主な選択基準

●非小細胞肺癌であり、*ALK*融合遺伝子発現が確認されている患者。
●非小細胞肺癌に対する前治療歴について、化学療法未施行若しくは化学療法が1レジメン施行された患者。
●ECOG PSが0～2の患者。
●本登録前14日以内の主要臓器機能について、以下の基準を満たしている患者。なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は、本登録前直近のものを採用することとする。

好中球数	1,500/μL 以上	総ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以下
血小板数	10.0×10^4/μL 以上	AST、ALT	施設基準値上限の3倍以下
ヘモグロビン	9.0g/dL以上	経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）	92%以上
血清クレアチニン	1.5mg/dL 以下		

●ALK検査に関する同意取得日から治験期間中及び治験薬最終投与から180日後までの間、避妊することに同意した患者（子宮又は卵巣摘出に起因して閉経した女性及び最終月経後の無月経期間が12ヵ月以上の女性を除く）。

除外基準

●過去にALK阻害薬の投与を受けた患者。
●登録時に、前治療又は処置の終了時から以下の期間が経過していない患者。

手術	4週間（試験開胸･審査開胸は2週間）
放射線療法	4週間（脳、胸部以外への照射又は定位放射線治療は2週間）
化学療法（分子標的薬を含む）	4週間
胸腔ドレナージ療法･胸膜癒着術	2週間
輸血、造血因子製剤	2週間
他の治験薬	4週間

●髄膜転移、症状を伴う又は治療を要する脳転移を有する患者（脳転移病巣への治療後にステロイド剤等による支持療法が行われている場合、登録時点において治療終了から2週間以上経過している患者は除く）。
●治療を要する胸水、腹水又は心嚢水を有する患者（登録時点において排液後2週間以上経過しており、かつ増悪のない患者は除く）。
●画像上で明らかな間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線肺炎、器質化性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）を合併している、又はその既往を有する患者。ただし、照射野内の放射線肺炎の既往（線維化）は許容する。
●うっ血性心不全（NYHA分類Ⅲ又はⅣ）、コントロール不能な高血圧（収縮期血圧＞150mmHg又は拡張期血圧＞100mmHg）、不安定狭心症、薬物治療を要する不整脈、QTc間隔の著明な延長（QTc間隔が480ms以上）、又は登録前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往等、臨床上問題となる心疾患を有する患者。
●コントロール不能な糖尿病を有する患者［空腹時グルコース（原則として血清）＞200mg/dL］。
●抗生物質、抗真菌剤、又は抗ウイルス剤の全身投与を要する感染疾患を合併している患者。
●ステロイド剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内投与）を受けている患者。
●以下の消化管障害を有する患者。
　経口薬の服用ができない。
　経静脈栄養法を要する。
　外科的処置（消化管切除など）による吸収障害を有する。
　活動性の消化性潰瘍を有する（既往症からの予防的な薬物治療や合併症の胃炎等に対する治療は許容する）。
●HIV抗体陽性、HBs抗原又はHCV抗体陽性が確認されている患者（HCV-RNA陰性が確認された患者は除く）。
●本剤の添加物（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及びステアリン酸マグネシウム）に対して過敏症の既往がある患者。
●クリゾチニブ製剤の添加剤（軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）に対して過敏症の既往がある患者。
●無病期間が5年未満の重複癌を有している患者（完全切除した皮膚基底細胞癌と子宮頸部上皮内癌、又は内視鏡的粘膜切除により完全切除した消化器癌は除く）。
●妊婦、授乳婦又は妊娠検査陽性の患者。
●その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験への参加を不適当と認めた者。

2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における主な選択及び除外基準[3)]

主な選択基準

- 18歳以上
- 登録前4～12週間以内に完全切除を受け、UICC/AJCC第7版に従いIb（腫瘍径4cm以上）～Ⅲa期（T2-3N0、T1-3N1、T1-3N2、T4N0-1）の非小細胞肺癌であり、*ALK*融合遺伝子発現が確認されている患者。
- 各地域の電子添文又はガイドラインに従いプラチナ製剤併用化学療法レジメンに対して適格であること
- ECOG PSが0～1の患者。
- 登録前3日以内の主要臓器機能について、以下の基準を満たしている患者。

好中球数	1500/μL以上
血小板数	10.0×10^4/μL以上
ヘモグロビン	9g/dL以上
血清クレアチニン	1.5×施設基準値上限以下かつクレアチニンクリアランス 60mL/min以上
AST、ALT	施設基準値上限の3倍以下

- 治験期間中及び治験薬最終投与から90日後までの間、避妊することに同意した患者（子宮又は卵巣摘出に起因して閉経した女性及び最終月経後の無月経期間が12ヵ月以上の女性を除く）。

除外基準

- 過去にALK阻害薬の投与を受けた患者。
- 登録時に、前治療又は処置の終了時から以下の期間が経過していない患者。

放射線療法	4週間
化学療法	5年

- 治験責任（分担）医師により、術後放射線療法を受けるべきと判断されたⅢa期N2の患者。
- 治験薬の成分に対して過敏症の既往がある患者。
- 無病期間が5年未満の重複癌を有している患者（完全切除した皮膚基底細胞癌，内視鏡的粘膜切除により完全切除消化器癌、子宮頸部上皮内癌、腺管上皮内癌、甲状腺乳頭癌、又は治癒したその他の癌で現存する非小細胞肺癌のDFS、OSに影響を与えないと判断される場合は除く）。
- 経口薬の吸収に影響を及ぼす可能性のある吸収不良症候群又は大規模な腸切除後の状態などの胃腸障害
- 排泄機能障害、合成機能障害、又はその他の非代償性肝疾患による障害（凝血異常、肝性脳症、低アルブミン血症、腹水、食道静脈瘤による出血等）
- 妊娠中、授乳中、投与期間中又はアレクチニブの最終投与から90日以内又は各地域の化学療法剤電子添文又はガイドラインに規定された期間に妊娠を予定している患者
- HIV陽性又はAIDS関連疾患が確認された患者。
- HBs抗原、HCV抗体陽性が確認されている患者（HBV感染の既往歴がある患者又はHBV感染が回復した患者で、HBV-DNA陰性が確認された場合は除く。HCV-RNA陰性が確認された患者は除く）。
- 活動性自己免疫性、アルコール性、又はその他の種類の急性肝炎
- 症候性徐脈を認める患者。
- 臓器移植の既往がある患者。
- 治験薬初回投与前14日以内及び本剤投与期間中3週間に強力なCYP450 3A阻害剤又は誘導剤の投与がある患者（PK用検体採取に参加する日本人患者のみ）
- 各地域の化学療法剤の電子添文又はガイドラインに基づく除外基準のいずれかに該当する患者
- その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験への参加を不適当と認めた者。

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における休薬基準（一部抜粋）[2,4)]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血液毒性[*1]	同一用量を継続			Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一用量で投与を再開する。
非血液毒性[*2]	同一用量を継続		Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一用量で投与を再開する[*3]。	

*1 リンパ球減少症を除く。

*2 間質性肺疾患が疑われる場合には、直ちに休薬する。その後CT検査等による適切な検査を実施し、間質性肺疾患と診断された場合にはGradeに関わらず投与を中止する。

*3 治験責任医師又は治験分担医師が医学的見地から投与継続可能と判断した事象については、投与継続できるものとする。

2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v4.0におけるGrade定義

事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ALT増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	–
AST増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	–
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	–
ALP増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	–
好中球数減少	<LLN-1,500/mm^3; <LLN-1.5×$10e^9$/L	<1,500-1,000/mm^3; <1.5-1.0×$10e^9$/L	<1,000-500/mm^3; <1.0-0.5×$10e^9$/L	<500/mm^3; <0.5×$10e^9$/L	–
白血球減少	<LLN-3,000/mm^3; <LLN-3.0×$10e^9$/L	<3,000-2,000mm^3; <3.0-2.0×$10e^9$/L	<2,000-1,000/mm^3; <2.0-1.0×$10e^9$/L	<1,000/mm^3; <1.0×$10e^9$/L	–
クレアチニン増加	>1-1.5×ベースライン; >ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ベースライン; >1.5-3.0×ULN	>3.0×ベースライン; >3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	–
CPK増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN	–
味覚異常	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化（例：経口サプリメント）；不快な味; 味の消失	–	–	–
皮膚および皮下組織障害、その他（具体的に記載）	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急の処置を要する	死亡
便秘	不定期または間欠的な症状；便軟化剤/緩下剤/食事の工夫/浣腸を不定期に使用	緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	摘便を要する頑固な便秘；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急の処置を要する	死亡

ダッシュ（–）は該当するGradeが定義されていないことを意味する。

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における休薬、減量、中止基準（一部抜粋）[3)]

アレセンサは、副作用管理のために、1回600mgから450mg、300mgへと最大2回まで減量できる。2回の減量後に、さらに減量が必要になる場合、アレセンサの投与を中止する。
副作用が認められる場合、下表の基準に従い、アレセンサを一時的に休薬することができるが、休薬期間が21日を超える場合は、投与を中止する。

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全有害事象*	同一用量を継続	治験責任（分担）医師の判断により管理。	休薬する。 10日以内にGrade 1以下に回復した場合は、治験責任（分担）医師の判断により同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 10日以降21日以内にGrade 1以下又はベースライン値に回復した場合、2回目発現時21日以内にGrade 1に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 3回目発現時の場合は投与を中止する。	休薬する。 初回、2回目発現時に21日以内にGrade 1以下に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 3回目発現時の場合は投与を中止する。
間質性肺疾患	投与を中止する。			
肝機能障害	本表の最初の項目に準じる。 以下のいずれかが認められた場合は、投与を中止する。 ・ALT又はAST >8×ULN ・ALT又はAST >5×ULNが14日を超える ・ALT又はAST >3×ULNかつ総ビリルビン >2×ULN ・ALT又はAST >3×ULNかつ黄疸又は肝機能障害の徴候や他の症状（疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛、圧痛、発熱、発疹、好酸球増加症［>5%］等）がある 治験薬投与中止後、異常値が投与前の水準に戻るまで、かつ／又は異常値の十分な原因解明がなされるまで、週1回の臨床検査値モニタリングを継続する。			
腎機能障害	同一用量を継続	治験責任（分担）医師の判断により管理。	休薬する。 血清クレアチニンがGrade 1以下又はベースライン値に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。	投与を中止する。
貧血（溶血性貧血を含む）	溶血性貧血が疑われる場合は、投与を休薬する。 溶血性貧血で、ヘモグロビンがGrade 1以下又はベースライン値に改善した場合は、1用量レベル減量して投与再開するか、本剤の投与を中止する。 非溶血性の貧血を認めた場合は、本表の最初の項目に準じる。			
徐脈	—	休薬する。 関与する併用薬が特定されて投与を中止、又は減量する場合は、Grade 1以下、又は心拍数が60bpm以上に回復した時点で、本剤を同一用量で投与再開する。 関与する併用薬が特定されない場合、又は中止、減量されない場合は、Grade 1以下、又は心拍数が60bpm以上に回復した時点で、本剤を1用量レベル減量して投与再開する。	関与する併用薬が特定されない場合は、本剤の投与を中止する。 関与する併用薬が特定されて投与を中止、又は減量する場合は、21日以内にGrade 1以下、又は心拍数が60bpm以上に回復した時点で、本剤を1用量レベル減量して投与再開する。 再発した場合は投与を中止する。	

＊血中CK増加も含む

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v5.0におけるGrade定義

事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全有害事象	軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	有害事象による死亡
ALT増加	ベースラインが基準範囲内の場合＞ULN-3.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0-5.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞5.0-20.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	–
AST増加	ベースラインが基準範囲内の場合＞ULN-3.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0-5.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞5.0-20.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	–
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合＞ULN-1.5 × ULN；ベースラインが異常値の場合>1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞1.5-3.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合>1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0-10.0 × ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞10.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>10.0×ベースライン	–
クレアチニン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	–
CPK増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN	–
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0g/dL；<LLN-6.2mmol/L；<LLN-100g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0g/dL；<6.2-4.9mmol/L；<100-80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL；<4.9mmol/L；<80g/L；輸血を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
洞性徐脈	症状がなく、治療を要さない	症状があるが、治療を要さない；既に開始した薬物治療の変更を要する	症状があり、治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

ダッシュ（–）は該当するGradeが定義されていないことを意味する。

JO28928試験（国内第Ⅲ相試験）における検査スケジュール[2,4)]

	スクリーニング	治療期間						投与中止時	後観察
		Day1	Day8（1週）	Day15（2週）	Day29（4週）	Day57（8週）	Day85（12週）以降4週毎		
ALK検査	○								
背景調査、身長	○								
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	
ECOG PS	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	
凝固･線溶血液検査	○	○			○	○	○	○	
ホルモン検査（男性のみ）	○			○		○	○*		
病変の評価･観察	○				○	○	○	○	○
腫瘍マーカー	○				○	○	○	○	○
胸部X線検査	○			○	○	○	○	○	
心電図	○			○	○		○	○	
妊娠検査	○							○	

*Day113（16週）のみ

バイタルサイン：体温、血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）、脈拍数
血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
血液生化学検査：総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、CK、総コレステロール、トリグリセライド、グルコース、Na、K、Ca、Cl、P、Mg、血清クレアチニン、BUN、CRP
尿検査：尿蛋白、尿潜血、尿糖、尿pH、尿沈渣
凝固･線溶血液検査：APTT、PT-INR
ホルモン検査：総テストステロン、遊離テストステロン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン

2）Hida T, et al.: Lancet 2017; 390（10089）: 29-39.
［COI］本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬よりコンサルタント料などを受領している者が含まれる。著者のうち、3名は中外製薬の社員である。
4）社内資料：国内第Ⅲ相試験（JO28928試験）

ALINA試験（国際共同第Ⅲ相試験）における検査スケジュール[3)]

	スクリーニング	治療期間				安全性フォローアップ*	再発時
		Week1-12		Week13-48	Week49-96		
		ベースライン	3週毎	6週毎	12週毎		
ALK検査	○						
患者背景	○						
病歴、ベースライン状態	○						
身長	○						
体重	○	○	○	○	○	○	
ECOG PS	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	
血液生化学検査	○	○	○	○	○	○	
その他の項目		2週毎に実施					
尿検査	○	○	○	○	○	○	
凝固･線溶血液検査	○	○	○	○	○	○	
理学的検査	○	○					
病変の評価･観察	○	○	最初の2年は12週毎、3-5年は24週毎、その後は年1回、再発まで実施				
心電図	○	○	Week 3,24,60で実施			○	
妊娠検査	○	予定されたすべての安全性評価来院時及び臨床上必要であれば繰り返し実施					

*アレクチニブ最終投与から28（±3）日後に実施。

バイタルサイン：体温、血圧（収縮期血圧/拡張期血圧）、脈拍数、呼吸数
血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、その他の血球）
ヘモグロビン<10g/dLの貧血発現の場合、ヘモグロビン、赤血球数、網状赤血球、ハプトグロビン、ALT、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、末梢血塗抹検査、及び直接Coombs試験（DAT）を含む理学的検査を実施
血液生化学検査：総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、CK、空腹時血糖、Na、K、Ca、P、Mg、塩化物、血清クレアチニン、BUN、尿素、尿酸、甲状腺刺激ホルモン、クレアチニンクリアランス
その他の項目：CK、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン
尿検査：尿蛋白、尿潜血、尿糖、尿pH、尿ケトン、比重
凝固･線溶血液検査：APTT（又はPTT）、PT（又はPT-INR）
理学的検査：頭部、眼、耳、鼻、咽喉、循環器系、皮膚、筋骨格系、呼吸器系、消化器系、泌尿生殖器系、神経系の評価

3）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）

抗悪性腫瘍剤/ALK[注1]阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル

アレセンサ®カプセル150mg

ALECENSA® Capsules

薬価基準収載

日本標準商品分類番号：874291	
規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注2]	
貯　　法：室温保存	
有効期間：3年	

承認番号	22700AMX00997
薬価収載	2015年11月
販売開始	2015年12月

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

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1号
質量	400mg
識別コード	ALE／150mg

4. 効能又は効果

○*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
○*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌、*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*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、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注]を用いること。

5.2 本剤の術前補助療法における安全性及び有効性は確立していない。

5.3 術後補助療法として本剤を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 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、適応患者の選択を行うこと。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌を除く）〉

5.4 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、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注]を用いること。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 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、各がん種における国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に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。

5.6 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

5.7 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。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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。
通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
6kg以上15kg未満	150mg	150mg／0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg／150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg／150mg
35kg以上	600mg	300mg／300mg

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

7.1 副作用により休薬する場合、回復後は体薬前と同一用量で投与を再開できる。忍容性が得られない場合は、投与を中止すること。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

減量の目安

減量レベル	1回投与量
通常投与量	600mg
1段階減量	450mg
2段階減量	300mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注]	処置
間質性肺疾患	全Grade	投与を中止する。
肝機能障害	総ビリルビンが基準値上限の2倍以下でALT又はASTが基準値上限の5倍を超える上昇	ALT又はASTがベースライン又は基準値上限の3倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えALT又はASTが基準値上限の3倍を超える上昇	投与を中止する。
徐脈	Grade 2又はGrade 3	Grade 1以下又は心拍数が60回/分以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
血中CK増加	CKが基準値上限の5倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量又は同一用量で投与再開できる。
	CKが基準値上限の10倍を超えた場合	ベースライン又は基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。
溶血性貧血	ヘモグロビン10g/dL未満	ヘモグロビン10g/dL以上に回復するまで休薬する。回復後は1用量レベル減量して投与再開できる。

注）GradeはNCI-CTCAEv5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.2参照]

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

8.4 腎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腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

*8.5 重度の高トリグリセリド血症があらわれ、急性膵炎に至った症例が報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血清トリグリセリド値等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
アレクチニブの血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

9.3.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。アレクチニブの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2参照]

9.5 妊婦

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

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

9.7 小児等

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

9.7.1 新生児又は7カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

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

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

10. 相互作用
アレクチニブは、チトクロームP450（主にCYP3A4）によって代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール 等 ［16.7.2参照］	アレクチニブ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。	アレクチニブの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A阻害剤との併用により、アレクチニブ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 ［16.7.1参照］	アレクチニブ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。	アレクチニブの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A誘導剤との併用により、アレクチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.7%）
［1.2、8.1、9.1.1参照］

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）
AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.2、9.3.1参照］

11.1.3 好中球減少（9.2%）、**白血球減少**（5.5%）
［8.3参照］

11.1.4 消化管穿孔（頻度不明）
異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明）
肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.6 腎機能障害（0.9%）
［8.4参照］

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚障害	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠、浮動性めまい	
消化器	便秘（29.2%）	下痢、悪心、口内炎	嘔吐、腹痛、胃腸炎、歯周病、消化不良、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、口内乾燥	
循環器		徐脈	心電図QT延長、心電図T波逆転	
呼吸器			上気道感染、咳嗽、呼吸困難、気管支炎、肺炎、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少、溶血性貧血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長	血小板数減少
皮膚	発疹		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、光線過敏性反応、湿疹、爪の障害、爪囲炎、乾癬、色素沈着障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	
筋骨格系	血中CK増加（25.8%）、筋肉痛		関節痛、筋痙縮、筋力低下、四肢痛、背部痛	
肝臓	AST増加（25.8%）、高ビリルビン血症（25.5%）、ALT増加（20.3%）	血中Al-P増加	LDH増加、γ-GTP増加、硬化性胆管炎	
腎臓	高クレアチニン血症		血尿、蛋白尿、尿路感染	
眼			結膜炎、ドライアイ、羞明、霧視、麦粒腫、黄斑症	
代謝			高尿酸血症、食欲減退、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低マグネシウム血症、高血糖、高リン酸塩血症	
その他		浮腫、倦怠感	疲労、無力症、体重増加、発熱、インフルエンザ様疾患、中耳炎、回転性めまい、腫脹、体重減少、膀胱炎、細菌性前立腺炎、腫瘍出血	

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。［9.4参照］

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

21.2 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、非小細胞肺癌及び炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を除く*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例、並びに小児の*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

22. 包装
28カプセル（PTP14カプセル×2）

●その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。
また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。
https://www.chugai-pharm.co.jp/

*2026年9月改訂（第4版）

製造販売元
中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

監修：アレクチニブ適正使用検討委員会

＜監修委員　委員一覧（五十音順）＞

岸和田徳洲会病院 呼吸器内科 顧問　益田　典幸 先生

和歌山県立医科大学医学部 内科学第三講座 教授　山本　信之 先生

製造販売元

中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706　FAX.0120-189-705

〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/

ロシュ グループ

2026年10月改訂
ALC0031.11