

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アレセンサカプセル20mg、同カプセル40mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 5 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

アレセンサカプセル20mg及び同カプセル40mgは平成26年7月に承認されたが、平成30年3月に製造販売を終了し、同カプセル150mgを平成27年12月から販売している。

審査報告書

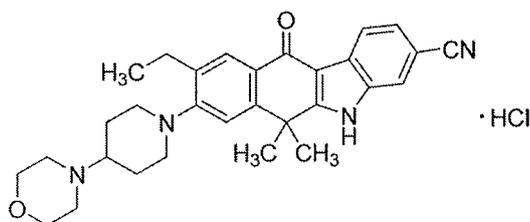
平成 26 年 5 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アレセンサカプセル 20mg、同カプセル 40mg
- [一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
- [申 請 者 名] 中外製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 25 年 10 月 7 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にアレクチニブ塩酸塩を 21.51mg 又は 43.02mg (アレクチニブとしてそれぞれ 20mg 又は 40mg) を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式 : $C_{30}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl$

分子量 : 519.08

化学名 :

(日本名) 9-エチル-6,6-ジメチル-8-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 一塩酸塩

(英 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

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (25 薬) 第 316 号、平成 25 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 9 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 5 月 16 日

[販 売 名] アレセンサカプセル 20mg、同カプセル 40mg

[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩

[申 請 者 名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 10 月 7 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、並びに好中球数減少及び白血球数減少については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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。

[承認条件]

1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 4 月 7 日

I. 申請品目

〔販売名〕	アレセンサカプセル 20mg、同カプセル 40mg
〔一般名〕	アレクチニブ塩酸塩
〔申請者名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 10 月 7 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にアレクチニブ塩酸塩を 21.51mg 又は 43.02mg (アレクチニブとしてそれぞれ 20mg 又は 40mg) を含有するカプセル剤
〔申請時効能・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
〔申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

非小細胞肺癌(以下、「NSCLC」)では、未分化リンパ腫キナーゼ (Anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」) 遺伝子の逆位により、微小管会合タンパク 4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下、「EML4」) 等との融合タンパク (EML4-ALK 等) が産生され、これが癌細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Nature 2007; 448: 561-6 等)。NSCLC 患者のうち ALK 融合遺伝子陽性例の割合は 2~13%と報告されている (Nature 2007; 448: 561-6 等)。

アレクチニブ塩酸塩 (以下、「本薬」) は、申請者により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、ALK のリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、本薬と同様に ALK のリン酸化阻害作用を有するクリゾチニブが、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を効能・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

2014 年 2 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦では、2010 年 8 月から ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 I / II 相試験 (以下、「AF-001JP 試験」) が申請者により実施中である。また、2013 年 11 月から ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象として、一次又は二次治療における本薬の有効性及び安全性を検討する第 III 相試験が開始された。

海外では、米国において、2012 年 5 月から ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 I / II 相試験 (AF-002JG/NP28761 試験) が F. Hoffmann-La Roche*により実施中である。

今般、2013 年 10 月に AF-001JP 試験を主要な試験成績として本薬の製造販売承認申請が行われた。

*: 申請者により開始されたが、2012 年 12 月より F. Hoffmann-La Roche により実施されている。

なお、本薬は ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を予定される効能・効果として、2013 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (25 薬) 第 316 号)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色で、塊のある粉末であり、性状、旋光性、溶解性、吸湿性、融点、pH、酸解離定数、粒子径、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬として、4種類の結晶形(■～■形結晶及び■形結晶■)が確認されているものの、実生産における製造方法では■形結晶のみが生成され、室温条件下では■の状態であることが確認されている。原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル(以下、「IR」)及び核磁気共鳴スペクトル(¹H-、¹³C-NMR)により確認されている。

2) 製造方法

原薬は■

■を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン(以下、「QbD」)の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- ・ 特定された重要品質特性(以下、「CQA」): ■、■、■、■、■、■、■及び■
- ・ 特定されたCQAに基づく管理戦略の策定

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験(IR及び粉末X線回折)、純度試験(重金属、類縁物質(高速液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」))、残留溶媒(■(HPLC))、残留溶媒(■、■及び■(ガスクロマトグラフィー)))、水分、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。なお、基準ロット及び確認ロットは、実生産に適用される製造方法及び製造工程を反映して製造されたロットである。

原薬の安定性試験

試験名	種類	試験したロット数	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	基準ロット	パイロットスケール: 3ロット	25°C	60%RH	■ポリエチレン袋(■) +アルミ袋	■又は■カ月
	確認ロット	パイロットスケール: 1ロット 実生産スケール: 2ロット				■カ月
加速試験	基準ロット	パイロットスケール: 3ロット	40°C	75%RH		6カ月
	確認ロット	パイロットスケール: 1ロット 実生産スケール: 2ロット				

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」)に基づき、■の■ポリエチレン袋に入れ、これをアルミ袋で室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、基準ロット及び確認ロットの長期保存試験については、それぞれ■及び■カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 21.51 又は 43.02mg (それぞれアレクチニブとして 20 又は 40mg) を含有する速溶出性のカプセル剤である。製剤には、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が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、原料混合、造粒、湿式整粒、乾燥、乾式整粒、混合及びカプセル充てんからなる工程により製造される。重要工程は、[]、[]及び[]とされ、[]には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法が利用され、主に以下の検討がなされている。

- 特定された CQA : []、[]及び[]
- 中間体の CQA : []の[]
- 重要工程・重要パラメータの推定及び CQA の管理戦略の策定

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (HPLC、紫外吸収スペクトル)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、微生物限度、溶出性 (紫外可視吸光度測定法) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

含量	試験名	種類	試験したロット数	温度	湿度	保存形態	保存期間
20 mg	長期保存試験	基準ロット	小スケール: 2 ロット 実生産スケール: 1 ロット	25°C	60%RH	[]ポリエチレンボトル	小スケール: 30 又は [] カ月 実生産スケール: [] カ月
		確認ロット	小スケール: 1 ロット 実生産スケール: 2 ロット				[] カ月
	加速試験	基準ロット	小スケール: 2 ロット 実生産スケール: 1 ロット	40°C	75%RH		6 カ月
		確認ロット	小スケール: 1 ロット 実生産スケール: 2 ロット				
40 mg	長期保存試験	基準ロット	小スケール: 2 ロット 実生産スケール: 1 ロット	25°C	60%RH		小スケール: 30 又は [] カ月 実生産スケール: [] カ月
		確認ロット	実生産スケール: 3 ロット				[] カ月
	加速試験	基準ロット	小スケール: 2 ロット 実生産スケール: 1 ロット	40°C	75%RH	6 カ月	
		確認ロット	実生産スケール: 3 ロット				

小スケール: パイロットスケール未満のスケール

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[]ポリエチレンボトルに包装し、室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、基準ロット及び確認ロットの長期保存試験については、いずれも []カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤の有効期間の設定について

申請者は、製剤の基準ロットの長期保存試験成績を基に、製剤の有効期間を30カ月と設定していた。しかしながら、製剤の長期保存試験においては、基準ロット3ロットのうち2ロットはパイロットスケール以上のスケールで製造されたものを用いて実施することとされている（平成15年6月3日付け医薬審発第0603001号、以下、「ICH Q1A ガイドライン」）ものの、パイロットスケール以上のスケールで製造されたものは1ロットのみであった（「提出された資料の概略」(2)4)製剤の安定性」の項参照）。また、製剤の長期保存試験においては、市販予定製剤と同一の包装形態（、、並びに）で実施することとされている（ICH Q1A ガイドライン）ものの、異なる包装形態が用いられた。

機構は、製造スケール及び包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を踏まえると、製造スケールの差異が製剤の安定性に及ぼす影響はないと考える。

- 製剤の製造工程におけるは、製造スケールによらず同一であること。
- 製造スケールが異なるロット間で、、及びに明らかな差異は認められなかったこと。
- 基準ロット及び確認ロットと同じスケールで製造されたのを測定した結果、両者の間で明らかな差異は認められなかったこと。

また、包装形態が異なることにより、及び容器内のに差異が生じ、それぞれ保存期間中の及びのに変化を生じることが懸念されるものの、下記の点を踏まえると、包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響はない又は小さいと考える。

- を充てんした容器を用いて °C/%RH の条件下で強制的にを透過させた検討において、は基準ロットと比較して確認ロットでを示したことから、確認ロットのは基準ロットと同等以上であると考えられること。
- °C/%RH の条件下でので カ月保存した検討において、製剤のの増加、低下及びは認められず、の影響は認められなかったこと。

機構は、以下のように考える。

製剤の有効期間については、原則として、ICH Q1A ガイドラインに基づく長期保存試験成績を基に設定すべきであると考えられる。しかしながら、製剤の実生産スケールが小さいこと、製造スケール及び包装形態の差異が製剤の安定性に及ぼす影響はない又は小さい旨の申請者の説明は受入れ可能と考えること、申請製剤の高い臨床的有用性が示唆されていること等を考慮すると、上記の長期保存試験成績を基に製剤の有効期間を30カ月と設定することは受入れ可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

本項では、アレクチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）の投与量及び濃度は、すべて遊離塩基換算量で記載する。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) リン酸化阻害作用

i) 組換えタンパクでの検討（報告書 PHM-0213、PHM-0054）

未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）等の各種キナーゼのリン酸化活性に対する本

薬の阻害作用が、組換えタンパクを用いて、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移法又は蛍光偏光法により検討され、IC₅₀値は下表のとおりであった。

各種キナーゼ（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
ALK (野生型)	1.9 (+0.25, -0.22)
ALK (C1156Y) *1	0.93 (+0.15, -0.13)
ALK (F1174L) *2	1.0 (+0.14, -0.12)
ALK (L1196M) *1	2.1 (+0.44, -0.37)
ALK (R1275Q) *2	3.5 (+0.32, -0.30)
INSR	550 (+45, -42)
KDR	1,400 (+180, -160)
ABL, EGFR, FGFR2, HER2, IGF1R, JAK1, KIT, c-MET, PDGFRβ, SRC, AKT1, Aurora A, CDK1, CDK2, MEK1, PKA, PKCα, PKCβ1, PKCβ2, Raf-1	>5,000

幾何平均値 (標準偏差)、n=3、*1: クリゾチニブ耐性変異、*2: 活性型変異

ii) 細胞株での検討 (報告書 PHM-0237S [参考資料])

ALK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、微小管会合タンパク 4 (以下、「EML4」)-ALK 融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 由来 NCI-H2228 細胞株及びヌクレオフォスミン(NPM)-ALK 融合遺伝子陽性のヒト未分化大細胞型リンパ腫由来 KARPAS-299 細胞株を用いて、それぞれ抗リン酸化チロシン抗体での免疫沈降後の抗 ALK 抗体でのイムノブロット法及び抗リン酸化 ALK 抗体でのイムノブロット法により検討された。その結果、本薬によるリン酸化阻害作用が認められた。

2) ALK のキナーゼドメインとの相互作用 (報告書 BB00288 [参考資料]、Cancer Cell 2011; 19: 679-90 [参考資料])

本薬と ALK のキナーゼドメイン (組換えタンパク) との相互作用が X 線結晶構造解析により検討された結果、本薬は ALK の M1199 と水素結合していること、L1196 と CH/π 相互作用していること、及び K1150、E1167 等と親水性相互作用していることが認められた。当該アミノ酸は、ALK の ATP 結合部位に存在していることから、本薬は ALK の ATP 結合部位に結合することが示唆された、と申請者は説明している。

また、ALK (L1196M) の立体構造モデルを用いて、本薬と L1196 との相互作用について *in silico* で解析された結果、CH/π 相互作用が保持されていた。当該結果は、本薬が ALK 変異型 (L1196M) に対して ALK 野生型と同程度の阻害活性を示すことを構造面から裏付ける知見である、と申請者は説明している。

3) ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 PHM-0105、PHM-0067、PHM-0057、PHM-0058、PHM-0242S [参考資料]、PHM-0243S [参考資料]、PHM-0020S [参考資料])

i) *in vitro*

① NSCLC 由来細胞株:

ALK 融合遺伝子陽性の NCI-H2228 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が細胞内 ATP 濃度を指標に検討され、IC₅₀ 値は 12nmol/L であった。一方、ALK 融合遺伝子陰性の NSCLC 由来の細胞株として、上皮細胞増殖因子受容体 (以下、「EGFR」) の Exon19 欠損型変異を有する PC-9 細胞株、肝細胞増殖因子受容体 (以下、「c-Met」) 遺伝子が増幅している NCI-H1993 細胞株、及び Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ (以下、「KRAS」) 遺伝子の活性型変異を有する A549 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が同様の方法により検討され、IC₅₀ 値はそれぞれ 400nmol/L、1,000nmol/L 以上及び 1,000nmol/L 以上であった。

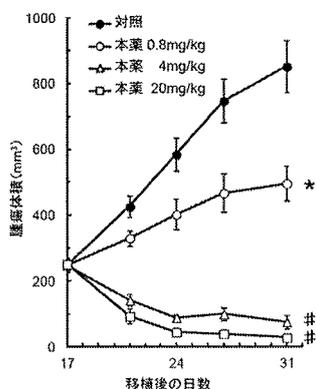
②NSCLC 以外の腫瘍由来細胞株：

ALK 融合遺伝子陽性のヒト未分化大細胞型リンパ腫由来 SR 細胞株及び KARPAS-299 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が細胞内 ATP 濃度を指標に検討され、IC₅₀ 値はいずれも 14nmol/L であった。一方、ALK 融合遺伝子陰性のヒト組織球性リンパ腫由来 U-937 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が同様の方法により検討され、IC₅₀ 値は 1,000nmol/L 以上であった。

ii) *in vivo*

NCI-H2228 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全（以下、「SCID」）マウスを用いて本薬の腫瘍増殖抑制作用及び腫瘍における ALK のリン酸化阻害作用が検討された。移植 17 日後（腫瘍体積：220～280mm³）から、本薬（0.8、4 及び 20mg/kg）が 1 日 1 回 14 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された（下図）。また、NCI-H2228 細胞株を SCID マウスに皮下移植し、本薬（20mg/kg）単回投与から 4 時間後の腫瘍における ALK のリン酸化が、抗リン酸化チロシン抗体で免疫沈降した後、抗 ALK 抗体でのイムノブロット法により検討された結果、本薬によるリン酸化阻害作用が認められた。なお、対照として溶媒が使用された。

一方、A549 細胞株を皮下移植した SCID マウスでは腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。



本薬の腫瘍増殖抑制作用

平均値±標準偏差、n=7、*：溶媒群に対して p=0.0006、#：溶媒群に対して p<0.0001（Dunnett 検定）

なお、KARPAS-299 細胞株及び ALK 遺伝子が増幅しているヒト神経芽腫由来 NB-1 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて本薬の増殖抑制作用が検討された結果、溶媒群と比較して本薬群で有意に腫瘍増殖が抑制された。

4) クリゾチニブ耐性変異型 ALK 融合遺伝子陽性の細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 PHM-0140）

EML4-ALK 遺伝子のクリゾチニブ耐性変異型 L1196M をマウス前駆 B リンパ球由来 Ba/F3 細胞株に発現させた細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。なお、対照として溶媒及びクリゾチニブが使用された。

その結果、クリゾチニブ群では溶媒群と比較して有意に腫瘍増殖が抑制されなかったのに対して、本薬群では溶媒群と比較して有意に腫瘍増殖が抑制された。当該結果を基に、本薬は、クリゾチニブ耐性変異型（L1196M）ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍に対しても有効性を示す可能性がある、と申請者は説明している。

5) 代謝物の薬理作用（報告書 PHM-0143、PHM-0144）

本薬の主代謝物である M-4（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）の

ALK のリン酸化に対する阻害作用が、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移法で検討され、M-4 の IC₅₀ 値は 1.2nmol/L であり、本薬の IC₅₀ 値 (1.9nmol/L) と同様であった。また、M-4 の NCI-H2228 細胞株に対する増殖抑制作用が細胞内 ATP 濃度を指標に検討され、IC₅₀ 値は 37nmol/L であった。

(2) 副次的薬理試験 (報告書 TOX■-0007S [参考資料]、TOX■-0027S [参考資料]、TOX■-0047S [参考資料])

151 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対するリガンドの結合等に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果に基づいて行われた *in vitro* の機能評価試験において、セロトニン、ノルエピネフリン及びドパミンのラットシナプトソームへの取込みに対する本薬の阻害作用が認められ、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.10、0.33 及び 0.26µmol/L (それぞれ 48.3、159.3 及び 125.5ng/mL) であった。当該阻害作用について、ラットを用いて本薬 300mg/kg まで投与した中枢神経系の試験 (「(3) 1) 中枢神経系に及ぼす影響」の項参照) 並びにラット及びカニクイザルを用いて本薬を最高 60mg/kg まで投与した反復投与毒性試験 (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験」の項参照) (平均 C_{max} はそれぞれ 1,770 及び最高 2,000ng/mL) においても、中枢神経系に対する影響を示唆する所見は認められなかったこと、並びに臨床での推奨用量 (300mg を 1 日 2 回 (以下、「*BID*」)) 投与時の C_{max} は 575ng/mL (平均値) であったことを考慮すると、臨床における本薬の推奨用量での使用時に問題となる副作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 TOX■-0165)

ラット (雄 6 例/群) に本薬 (3、30 及び 300mg/kg) が単回経口投与され、行動及び一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 TOX■-0150)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) 導入ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬の hERG カリウム電流に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 0.45µmol/L (217ng/mL) であった。

カニクイザルを用いて本薬 15 及び 60mg/kg をそれぞれ投与した 2 試験 (「ii) 心血管系に及ぼす影響」の項参照) において、それぞれ平均血漿中本薬濃度 279ng/mL 及び平均 C_{max} 695ng/mL まで心電図に影響が認められず、本薬の血漿タンパク結合率は 99%以上であること及び本薬 300mg *BID* 投与時の C_{max} は平均 575ng/mL であったことを考慮すると、臨床における本薬の推奨用量での使用時に問題となる副作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

ii) 心血管系に及ぼす影響 (報告書 TOX■-0048S [非 GLP 試験、参考資料]、TOX■-0151)

カニクイザル (雌雄各 2 例/群) に本薬 (20 及び 60mg/kg) が単回経口投与され、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれの投与量でも本薬により軽度の血圧低下が認められたものの、20mg/kg 群では投与後約 22 時間後に回復した。また、カニクイザル (雄 4 例/群) に本薬 (1.7、5 及び 15mg/kg) が単回経口投与され、血圧、心拍数、心電図及び体温に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

また、本薬 20 及び 60mg/kg 投与時に認められた血圧低下作用の機序を解明するために、以下の検討が行われた。

①カルシウムチャンネルに対する作用（報告書 TOX■-0060 [非 GLP 試験、参考資料]

電位依存性カルシウムチャンネル (Cav1.2) を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株を用いて、本薬（実測濃度 0.189、0.339 及び 0.764 $\mu\text{mol/L}$ ）の Cav1.2 チャンネルに及ぼす影響が検討された。その結果、Cav1.2 チャンネル電流に対して電流を阻害し、IC₅₀ 値は 0.461 $\mu\text{mol/L}$ であった。

②血管に対する作用（報告書 TOX■-0055S [非 GLP 試験、参考資料]

ラットから摘出した大動脈を用いて、カリウム刺激による前収縮に対する本薬（実測濃度 0.0160、0.0723、0.247、0.860 及び 3.38 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響が検討された。本薬は濃度依存的に血管収縮を阻害し、IC₅₀ 値は 0.168 $\mu\text{mol/L}$ であった。本薬による血圧低下作用は、カルシウムチャンネル阻害を介した血管拡張により誘発されたと考えられる、と申請者は説明している。

3) 呼吸系に及ぼす作用（報告書 TOX■-0167)

ラット（雄 8 例/群）に本薬（3、30 及び 300mg/kg）が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

(1) ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の有効性について

機構は、EML4-ALK を発現する NSCLC 由来の細胞株を用いた検討成績が提出されたものの、ALK 融合遺伝子の検査法として申請者が推奨する免疫組織化学染色 (IHC) 法又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法では、EML4-ALK 以外の ALK 融合遺伝子も陽性と判定されることから、EML4-ALK 以外の ALK 融合遺伝子を有する NSCLC に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。EML4 遺伝子以外に NSCLC において同定されている ALK と融合する遺伝子として、トロポミオシン受容体キナーゼ融合遺伝子 (TFG) (Cell 2007; 131: 1190-203)、キネシンファミリーメンバー5B (KIF5B) (Clin Cancer Res 2009; 15: 3143-9) 及びキネシン軽鎖1 (KLC1) (PLoS One 2012; 7: e31323) の遺伝子が報告されている。いずれの ALK 融合遺伝子も、ALK の二量体形成及び恒常的な活性化に関与していると考えられている (Nature 2007; 448: 561-6、Cancer Sci 2008; 99: 2349-55) coiled-coil ドメインを有しており、EML4-ALK 遺伝子と発癌機序に差異はないと考える。本薬は、ALK の ATP 結合部位に結合することが X 線結晶構造解析により示されており（「<提出された資料の概略> (1) 2) ALK のキナーゼドメインとの相互作用」の項参照）、上記いずれの ALK 融合タンパクにおいても当該 ATP 結合部位は保存されていることから、本薬は、EML4-ALK 以外の ALK 融合タンパクを発現する NSCLC に対しても有効性が期待できると考える。

次に、機構は、本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に本薬が投与される可能性があることから、クリゾチニブ耐性の NSCLC に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

提出された資料において検討された変異型 (L1196M 及び C1156Y) 以外にクリゾチニブ耐性を示すと報告されている (Clin Cancer Res 2012; 18: 1472-82 等) ALK 変異型 (L1152R、G1202R、S1206Y、G1269A 及び挿入変異型 (1151Tins)) に対する本薬のリン酸化阻害作用及びマウスを用いた腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、G1202R に対してはリン酸

化阻害作用及び腫瘍増殖抑制作用が認められなかったものの、G1202R 以外の変異型に対してはリン酸化阻害作用又は腫瘍増殖抑制作用が認められたことから（申請者社内資料）、*ALK* 融合遺伝子が関与するクリゾチニブ耐性の NSCLC に対して有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は概ね受入れ可能と考える。ただし、検討された一部の *ALK* 融合遺伝子の変異型に対して本薬の腫瘍増殖抑制作用等が認められておらず、変異型の種類により本薬の有効性が異なる可能性がある。変異型の種類と本薬の有効性との関係は本薬の投与を推奨する患者の選択に際して有益な情報になることから、今後も情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 本薬の血圧低下作用について

申請者は、安全性薬理試験で認められた血圧低下作用について、以下のように説明している。

カニクイザルにおいて認められた血圧低下作用は、本薬 20 及び 60mg/kg 投与時に認められており、当該用量投与時のカニクイザルにおける平均 C_{max} （それぞれ 719 及び 695ng/mL）並びに 300mg BID 投与時のヒトにおける C_{max} （平均 575ng/mL）を考慮すると、臨床において軽度の血圧低下が誘発される可能性は否定できないと考える。しかしながら、本薬の臨床試験において、血圧低下に関連する有害事象及びバイタルサインとしても臨床上問題となる異常変動は認められていないことを考慮すると、安全性薬理試験で認められた本薬投与による血圧低下作用は、臨床上問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では本薬の臨床試験から得られた情報は極めて限られており、安全性薬理試験で認められた本薬投与による血圧低下作用が臨床上問題となるものではないと判断することは困難であると考え。したがって、当該内容については、公表論文等から今後も情報収集を行い、新たな情報が得られた際には、適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、ラット及びカニクイザルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに本薬 1mg/kg を絶食下で単回経口又は静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与時における本薬の CL はラットの肝血漿流量（55.2mL/min/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）の約 20%に相当した。また、本薬の V_{ss} はラットの体内総水分量（0.668L/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）の約 20 倍に相当し、本薬は広範囲に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回経口又は静脈内投与）

投与経路	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	V_{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
経口	8.0±0.0	60.9±14.0	1,400±320	—	—	32.1±4.9	88.6
静脈内	—	—	1,580±450	13.3±4.3	11.0±2.8	24.4±10.9	—

平均値±標準偏差、n=3、BA：バイオアベイラビリティ、—：該当せず

2) 反復投与

本薬の反復投与時における PK は、ラットでは 4 及び 13 週間、カニクイザルでは 2、4 及び 13 週間反復投与試験において検討された。なお、すべての用量群で定常状態に達した 13 週間反復投与試験の結果を用いて、反復投与時における本薬の PK について考察を行った、と申請者は説明している。

雌雄ラットに本薬 3、9 及び 27mg/kg を 1 日 1 回非絶食下で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。初回投与時において、検討された用量範囲では、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄ともに概ね用量比例性を示した。反復投与時においては、3mg/kg 群と 9mg/kg 群との間で C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量比例性を示したが、9mg/kg 群と 27mg/kg 群との間では用量比を下回って上昇した。雌における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雄と比較して高値を示す傾向が認められた。28 日投与以降、本薬の血漿中トラフ濃度に明らかな増加は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、13 週間反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
3	1	雄	3.2±1.2	208±30	3,010±660
		雌	4.0±0.0	238±26	4,000±490
	91	雄	4.0±0.0	370±82	5,100±1,410
		雌	2.7±1.2	524±114	8,450±750
9	1	雄	6.7±2.3	649±45	9,770±720
		雌	5.3±2.3	872±149	15,100±700
	91	雄	5.3±2.3	1,250±380	18,600±5,700
		雌	3.3±1.2	1,520±190	25,800±1,900
27	1	雄	9.3±2.3	1,780±130	30,000±4,000
		雌	6.7±4.6	1,960±30	35,800±1,800
	91	雄	9.3±2.3	1,840±160	35,300±3,300
		雌	8.0±4.0	2,170±90	41,100±2,100

平均値±標準偏差、n=3

雌雄カニクイザルに本薬 1.3、4 及び 12mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。初回及び反復投与時ともに、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 1.3mg/kg 群と 4mg/kg 群との間では概ね用量比例性を示したが、4mg/kg 群と 12mg/kg 群との間では用量比を下回って上昇した。また、1.3mg/kg 群の初回投与時の C_{max} が雄と比較して雌で高値を示す傾向が認められたことを除き、いずれの群においても、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な性差は認められなかった。28 日投与以降、本薬の血漿中トラフ濃度に明らかな増加は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（雌雄カニクイザル、13 週間反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	n	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1.3	1	雄	3	5.3±2.3	59.8±26.9	792±274
		雌	3	3.3±1.2	87.5±8.2	942±133
	91	雄	2	2.0、2.0*	66.7、100*	637、1,150*
		雌	3	3.3±1.2	94.3±26.0	1,030±60
4	1	雄	5	6.8±2.7	170±42	2,700±530
		雌	5	4.0±0.0	175±45	2,520±420
	91	雄	5	2.4±0.9	243±33	3,610±580
		雌	5	3.2±1.1	189±51	2,810±1,040
12	1	雄	5	8.0±0.0	394±129	6,640±2,370
		雌	5	4.0±0.0	439±82	6,410±1,170
	91	雄	5	4.4±2.2	461±134	7,060±2,530
		雌	5	4.4±2.2	463±60	6,920±1,680

平均値±標準偏差、*：検討ごとの数値

ラット及びサルの高用量群において、本薬の曝露量が用量比を下回って上昇した理由について、本薬は水溶性が低いことから、投与量の増加に伴い消化管内の薬物濃度が飽和し、本薬の消化管吸収が低下した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬 10 μ mol/L での $P_{app\ A\rightarrow B}$ は、 $1.88 \pm 0.23 \times 10^{-6}$ cm/sec (平均値±標準偏差、n=3) であった。

■種類の市販薬のヒトにおける経口投与後の吸収率及び $P_{app\ A\rightarrow B}$ (J Pharmacol Exp Ther 2005; 314: 391-9、Int J Pharm 2004; 274: 221-32、Int J Pharm 2002; 241: 241-51、Pharm Res 2006; 23: 1144-56、Pharm Res 2003; 20: 1674-80、Int J Pharm 2005; 297: 235-41、Drug Metab Dispos 2010; 38: 1230-7、Pharm Res 2004; 21: 749-55、J Pharm Sci 2001; 90: 749-84、Drug Metab Dispos 2011; 39: 265-74) から導出された理論曲線から予測される本薬の経口投与後の吸収率は 89% であり、本薬の消化管膜透過性は中程度以上である、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性アルビノラットに 14 C 標識した本薬 (以下、「 14 C 標識体」) 1mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法 (以下、「QWBA 法」) により、放射能の組織分布が検討された。血漿中放射能濃度は投与 4 時間後に最も高値を示し (68.9ng eq/g)、血漿中からの放射能の消失は緩徐であった ($t_{1/2}$: 41.6 時間)。また、ほとんどの組織において、放射能濃度は投与 8~12 時間後に最も高値を示し、眼球、脊髄、小脳及び大脳以外の組織では、血漿中放射能濃度の最高値と比較して高値を示した。組織中放射能濃度は、副腎、ハーダー腺、肺、褐色脂肪及び肝臓の順 (それぞれ 8,960、4,790、3,590、2,590 及び 2,100ng eq/g) に高値を示した。大脳及び小脳における放射能濃度は、投与 24 時間後まで血漿中と同程度の値で推移したことから、本薬は血液脳関門を通過すると考える、と申請者は説明している。投与 168 時間後においても、副腎、肝臓、ハーダー腺、腎臓及び褐色脂肪では放射能が検出されたものの、当該組織における放射能濃度は最高値の 1.6~5.7% まで低下していた。血漿中放射能の $t_{1/2}$ と比較して、血液、腎臓、皮膚及び副腎中放射能の $t_{1/2}$ は長かった (それぞれ 56.0、51.1、48.6 及び 42.9 時間)。

雄性有色ラットに 14 C 標識体 10mg/kg を単回経口投与し、QWBA 法により、放射能の組織分布が検討された。ブドウ膜及び眼球を除くほとんどの組織において、放射能の消失プロファイルはアルビノラットと同様であった。検討された組織のうち、メラニン含有組織であるブドウ膜において最も高い放射能が検出され、投与 24 時間後に最高値 (66,900ng eq/g) を示し、投与後 504 時間においても最高値の 56.4% に相当する放射能が検出された。また、眼球における放射能は投与 12 時間後に最高値 (699ng eq/g) を示し、投与 504 時間後において最高値の 20.5% に相当する放射能が検出された。さらに、皮膚についても、有色部における放射能は非有色部と比較して高濃度で推移し、有色部における放射能の $t_{1/2}$ は非有色部の 1.5 倍長かったことから、未変化体又は代謝物はメラニンとの親和性が高いことが示唆された、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、カンクイザル及びヒトの血漿と、 14 C 標識体 (0.1、1 及び 10 μ g/mL (マウスの血漿を用いた検討では 1 μ g/mL のみ)) をインキュベートし、平衡透析法を用いて、本薬の血漿タンパク結合が検討された。マウス、ラット、サル及びヒトにおける血漿タンパク結合率は、それぞれ 99.4、99.5~99.6、99.6 及び 99.6~99.7% であり、本薬の血漿タンパク結合率はいずれの動物種においても高値を示し、本薬濃度によらず一定であった。ま

た、ヒト血清アルブミンとの結合率は本薬濃度によらず 96.9～97.0%であり、 α 1-酸性糖タンパクとの結合率は 4.9%以下であったことから、ヒト血漿において、本薬は主にアルブミンに結合することが示された、と申請者は説明している。

マウス、ラット、カニクイザル及びヒトの血液と、 ^{14}C 標識体 (0.1、1 及び $10\mu\text{g}/\text{mL}$ (マウスの血液を用いた検討では $1\mu\text{g}/\text{mL}$ のみ)) をインキュベートし、血球移行性が検討された。ラット、カニクイザル及びヒトの血球移行率は、本薬 $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ ではそれぞれ 72.8、86.6 及び 82.2%、本薬 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ではそれぞれ 72.8、84.9 及び 80.3%、本薬 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ ではそれぞれ 60.0、68.4 及び 59.8%であり、本薬 0.1 及び $1\mu\text{g}/\text{mL}$ での検討と比較して、本薬 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ では血球移行率が低下する傾向が認められた。また、マウスにおいて、本薬 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ での血球移行率は 53.4%であり、検討された動物種の中で最も低値を示した。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠 17 日目のアルビノラットに ^{14}C 標識体 $1\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与し、QWBA 法により、放射能の組織分布が検討された。母動物の乳腺、卵巣、子宮、胎盤、羊水及び胎膜における放射能は、血漿中と比較して、投与 72 時間後までにおいて、羊水では低値を示した (~ 0.8 倍) 一方、その他の組織では高値を示した (3.7～21 倍)。また、胎児の脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び消化管における放射能は、投与 4 又は 8 時間後に最高値を示した後、経時的に減少したが、いずれの組織においても、投与 48 時間後まで母動物の血漿中放射能濃度と比較して高値を示した (1.2～5.8 倍)。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

^{14}C 標識体 ($10\mu\text{mol}/\text{L}$) をマウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの肝細胞と 1 及び 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、4 時間反応させた際の未変化体の代謝安定性はマウス、イヌ、ラット、ヒト及びカニクイザルの順で高く、未変化体の残存率はそれぞれ 89.9、85.9、68.0、66.8 及び 47.5%であった。また、生成した代謝物の種類は動物種によらず類似しており、いずれの動物種においても、代謝物として M-4 (モルフォリン環の開環及び脱アルキル化体) が最も多く認められ、その他の主要な代謝物として、M-1 (モルフォリン環の開環及び水酸化体) 及び M-6 (M-4 の脱アルキル化体) が検出された。

^{14}C 標識体 ($10\mu\text{mol}/\text{L}$) を遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5 及び 4A11) と 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP アイソザイムが検討された。その結果、CYP3A4 発現系において、未変化体の残存率は 46.7%であり、主要な代謝物は、肝細胞を用いた検討と同様、M-4 であった (未変化体及び代謝物の総量の 28.1%)。その他の CYP 分子種の発現系において、本薬未変化体の残存率は 91.0～95.9%であった。

^{14}C 標識体 ($10\mu\text{mol}/\text{L}$) をヒト肝ミクロソームと還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (以下、「NADPH」) 存在下又は非存在下において、15 分間インキュベートした結果、本薬は NADPH 存在下でのみ代謝され (未変化体の残存率: 86.5%)、主な代謝物は M-4 であった (未変化体及び代謝物の総量の 4.1%)。

^{14}C 標識体 ($10\mu\text{mol}/\text{L}$) を、CYP 分子種 (1A2、2C9、2C19、2D6 又は 3A4/5) の阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソームと 15 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP アイソザイムが検討された。その結果、CYP3A4/5 阻害剤存在下において、本薬の代謝は 97% 阻害された一方、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下において、本薬の代謝はほとんど阻害されなかった。また、 ^{14}C 標識体 ($10\mu\text{mol}/\text{L}$) を、非特異的 CYP 阻害剤 (ベンジルイミダゾール ($1,000\mu\text{mol}/\text{L}$) 又はケトコナゾール ($1\mu\text{mol}/\text{L}$)) 共存下において、ヒト肝ミクロ

ソームとインキュベートした結果、本薬の代謝はそれぞれ 93 又は 78%阻害された。

^{14}C 標識体 ($2\mu\text{mol/L}$) を、ベンジルイミダゾール ($1,000\mu\text{mol/L}$) 又はケトコナゾール ($10\mu\text{mol/L}$) 存在下において、肝細胞とインキュベートした結果、本薬の代謝はそれぞれ 99 及び 47%阻害された。

以上より、本薬の代謝に関与する主要なヒト CYP 分子種は CYP3A4 であることが示された、と申請者は説明している。

2) *in vivo* 代謝

雄性ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。投与 2、4、8、12 及び 24 時間後において、血漿中に認められた未変化体の割合（各血漿中の未変化体及び代謝物の総量に対する%、以下、同様）はそれぞれ 89.6、92.1、90.7、88.3 及び 72.6%、代謝物の割合はそれぞれ 6.3、5.6、5.4、7.9 及び 14.0%であった。*in vitro* における検討での主要な代謝物である M-4 は、投与 24 時間後においてのみ、血漿中にわずかに検出された (1.5%)。未変化体の尿及び糞中排泄率（各試料中の未変化体及び代謝物の総量に対する%、以下、同様）は、投与 24 時間後まではそれぞれ 8.1 及び 51.8%、投与 24～48 時間ではそれぞれ 6.5 及び 30.2%であった。尿及び糞中において、主要な代謝物として M-4 が検出され、当該代謝物の尿及び糞中排泄率は、投与 24 時間後まではそれぞれ 48.1 及び 22.1%、投与 24～48 時間ではそれぞれ 63.3 及び 39.3%であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与し、胆汁中代謝物が検討された。投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M-4 が認められ（胆汁試料中の未変化体及び代謝物の総量の 40.6%）、未変化体はわずかであった（胆汁試料中の未変化体及び代謝物の総量の 4.0%）。また、胆汁試料を β -グルクロニダーゼで処理した際の胆汁中代謝物を検討した結果、本薬の胆汁中代謝物としてグルクロン酸抱合体は生成しないことが示唆された。

雌雄ラットに本薬 27mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、M-4 及び M-6 の血漿中濃度が検討された（下表）。雄における M-4 及び M-6 の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は雌と比較して高値を示す傾向が認められた。M-6 の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は M-4 の 6.4～11.0%に相当した。28 日投与以降、M-4 及び M-6 の血漿中トラフ濃度に顕著な増加は認められなかった。最終投与（91 日）時における C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、初回投与時と比較して、M-4 は 1.7～2.0 倍、M-6 は 1.1～1.7 倍であった。

ラットにおいて、雌と比較して、雄における本薬の曝露量は低値を示し（「(1) 2) 反復投与」の項参照）、代謝物（M-4 及び M-6）の曝露量は高値を示す傾向が認められた理由として、下記の点から、ラットにおける CYP 分子種の性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

- ヒトにおける本薬の主要な代謝酵素は CYP3A4 であることが示されており（「(1) *in vitro* 代謝」の項参照）、ラットにおいても CYP3A サブファミリーが関与することが推定されること。
- ラットの CYP3A サブファミリーのうち、CYP3A1/23 及び 3A2 に関しては、肝臓での発現量及び酵素活性が雌と比較して雄で高いことが報告されていること（Biol Pharm Bull 2005; 28: 311-5）。

M-4 及び M-6 の PK パラメータ (雌雄ラット、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	性別	代謝物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	雄	M-4	55.3±13.1	934±167
		M-6	6.07±3.78	90.8±32.0
	雌	M-4	31.3±5.2	593±112
		M-6	3.03±0.31	49.3±13.8
91	雄	M-4	94.9±9.1	1,830±140
		M-6	6.45±1.02	118±13
	雌	M-4	58.9±7.4	1,060±180
		M-6	4.50±0.73	84.9±15.0

平均値±標準偏差、n=3

M-4 及び M-6 の血漿中トラフ濃度 (雌雄ラット、13 週間反復経口投与)

性別	代謝物	2 日	28 日	56 日	91 日
雄	M-4	31.0±1.6	75.7±8.0	60.1±7.9	59.0±5.1
	M-6	4.15±0.79	5.49±0.91	5.18±1.35	4.25±1.48
雌	M-4	24.8±6.3	41.2±12.2	47.2±12.6	43.9±12.9
	M-6	2.27±0.97	3.23±1.51	3.78±1.16	3.63±0.82

平均値±標準偏差 (ng/mL)、n=3

雌雄カニクイザルに本薬 12mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、M-4 及び M-6 の血漿中濃度が検討された (下表)。M-4 及び M-6 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な性差は認められなかった。M-6 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、M-4 の 6.3~10.2%に相当した。28 日投与以降、M-4 及び M-6 の血漿中トラフ濃度に顕著な増加は認められなかった。最終投与 (91 日投与) 時における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、初回投与時と比較して、M-4 は 1.9~2.4 倍、M-6 は 2.1~3.7 倍であった。

M-4 及び M-6 の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	性別	代謝物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	雄	M-4	45.8±20.1	778±377
		M-6	2.89±1.26	51.5±28.2
	雌	M-4	49.1±16.7	795±283
		M-6	4.30±0.51	59.7±17.4
91	雄	M-4	107±22	1,890±680
		M-6	10.4±4.2	192±91
	雌	M-4	98.5±25.2	1,530±290
		M-6	9.10±2.46	146±39

平均値±標準偏差、n=5

M-4 及び M-6 の血漿中トラフ濃度 (雌雄カニクイザル、13 週間反復経口投与)

性別	代謝物	2 日	28 日	56 日	91 日
雄	M-4	27.2±15.2	76.1±25.1	80.4±38.9	56.5±25.5
	M-6	2.24±1.66	7.61±3.24	9.00±6.35	5.61±2.46
雌	M-4	21.3±6.9	65.9±14.0	55.2±10.9	45.8±7.8
	M-6	1.69±1.59	6.85±2.76	5.23±2.04	4.66±0.47

平均値±標準偏差 (ng/mL)、n=5

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回経口投与した結果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する%) は、それぞれ 0.5 及び 95.7%であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。投与 48 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 2.0、10.3 及び 42.5%であった。

以上より、本薬及び代謝物は、主に胆汁を介して糞中に排泄される、と申請者は説明している。

2) 腸肝循環

胆管カニューレを施して ^{14}C 標識体 1mg/kg を静脈内投与した雄性ラットから採取した胆汁を、別のラットの十二指腸内に投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する%）が検討された。その結果、投与 48 時間後までの放射能の糞及び胆汁中排泄率はそれぞれ 76.3 及び 3.0%であり、尿中に排泄された放射能は検出下限未満であった。

以上より、ラットにおいて、本薬の腸肝循環はほとんど起こらないと考える、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) *in vitro* 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ ）を 72 時間処置し、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬 0.1 $\mu\text{mol/L}$ を処置した場合、いずれの CYP 分子種についても mRNA 発現量は溶媒群とほぼ同じであった。一方、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ を処置した場合、CYP3A4 及び 2B6 の mRNA 発現量は溶媒群と比較してそれぞれ 2.5~3.9 及び 1.5~3.1 倍に上昇した。なお、CYP1A2 の mRNA 発現量は、検討された最高濃度において溶媒群とほぼ同じであった。

申請者は、以上の結果について、以下のように説明している。

本薬は CYP3A4 及び 2B6 を誘導する可能性が示唆された。しかしながら、下記の点を踏まえると、臨床使用において、本薬が CYP3A4 及び 2B6 の誘導を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える。

- いずれの CYP 分子種についても mRNA 発現量の上昇を示さなかった 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 処置時における培地中の本薬の濃度（非結合型濃度）は、培地調製時、48 時間処置後の培地交換直後及び 72 時間処置後でそれぞれ 18~19、9.4~10 及び 0.4ng/mL であったこと。
- 300mg BID 投与した際の本薬の C_{max} （非結合型濃度）は 1.7~2.3ng/mL 程度（「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」及び「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 国内第 I / II 相試験」の項参照）であったこと。

2) *in vitro* 酵素阻害

本薬（0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の基質をヒト肝ミクロソームと 37 $^{\circ}\text{C}$ でインキュベートし、CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 の基質の代謝を競合的に阻害し、阻害定数 (K_i 値) は 1.98 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、30 分間プレインキュベートした結果、本薬は CYP3A4 の基質の代謝を時間依存的に阻害することが示され、最大不活性化速度定数 (k_{inact}) は 0.0624/min、見かけの不活性化速度定数が k_{inact} の 50% となる際の阻害剤濃度は 60 $\mu\text{mol/L}$ 以上と算出された。一方、その他の CYP 分子種に対しては、検討された最高濃度においても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

申請者は、以上の結果について、以下のように説明している。

本薬が CYP2C8 の基質の代謝に対して阻害作用を示したことについては、下記の点を踏まえると、臨床使用において、本薬と CYP2C8 基質を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。一方、本薬は、CYP3A4 を時間依存的に阻害することが示唆されていることから、本薬と CYP3A4 の基質を併用投与した際に CYP3A4 の基質の曝露量が上昇する可能性があると考えられる。

- 本薬の K_i 値は $1.98\mu\text{mol/L}$ (956ng/mL) であったこと。
- 申請用法・用量で本薬を投与した際の定常状態における C_{max} (平均値) は 575ng/mL (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 国内第 I / II 相試験」の項参照) であったこと。
- 本薬の血漿中非結合型分率は 1%未満であること (「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照)。

3) トランスポーター

トランスポーターに対する本薬の基質性について、以下の試験成績が提出された。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を介した ^{14}C 標識体 (0.3 及び $1\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。 ^{14}C 標識体 0.3 及び $1\mu\text{mol/L}$ での、 $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ に対する側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 ($P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$) の比 (以下、「efflux ratio」) はそれぞれ 0.924 及び 1.32 であった。陽性対照であるジゴキシシン ($1\mu\text{mol/L}$) の efflux ratio は 8.01 であった。
- ヒト乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株 (以下、「BCRP 発現 MDCK 細胞株」) を用いて、BCRP を介した ^{14}C 標識体 (0.3 、 1 及び $3\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、BCRP 発現 MDCK 細胞株における efflux ratio を MDCK 細胞株における efflux ratio で除して算出した corrected efflux ratio は ^{14}C 標識体 0.3 、 1 及び $3\mu\text{mol/L}$ で、それぞれ 1.20 、 1.62 及び 1.13 であった。陽性対照であるプラゾシン塩酸塩 (10nmol/L) の corrected efflux ratio は 4.77 であった。

申請者は、以上の試験成績から、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではない、と説明している。

また、トランスポーターに対する本薬の阻害作用について、以下の試験成績が提出された。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した ^3H 標識したジゴキシシン (以下、「 ^3H 標識ジゴキシシン」) ($1\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($0.03\sim 3\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp を介した ^3H 標識ジゴキシシンの輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、本薬の IC_{50} 値は $1.13\mu\text{mol/L}$ であった。
- BCRP 発現 MDCK 細胞株を用いて、BCRP を介した ^3H 標識したプラゾシン (以下、「 ^3H 標識プラゾシン」) (10nmol/L) の輸送に対する本薬 ($0.01\sim 3\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、BCRP を介した ^3H 標識プラゾシンの輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、本薬の IC_{50} 値は $0.103\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト有機アニオントランスポーターペプチド (OATP) 1B1、有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1、OAT3 又は有機カチオントランスポーター (OCT) 2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した基質の輸送に対する本薬 ($3\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された (各トランスポーターの基質として、それぞれ、 ^3H 標識したエストラジオール- 17β -D-グルクロニド、 ^3H 標識した p-アミノ馬尿酸、 ^3H 標識した硫酸エストロンアンモニウム塩及び ^{14}C 標識したメトホルミン塩酸塩が用いられた)。その結果、検討された最高濃度においても、本薬はいずれのトランスポーターに対しても明確な阻害作用を示さなかった。

申請者は、以上の試験成績から、本薬は P-gp 及び BCRP を阻害することが示された、と説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

(1) 組織分布について

本薬は、未変化体及び代謝物のいずれもメラニンとの親和性が高いことが示唆されていること（「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）から、機構は、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性について説明を求め、申請者は、以下の点を踏まえ、当該可能性は低い旨を回答した。

- カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、眼、皮膚等のメラニン含有組織に対する本薬及び本薬投与により生じる代謝物の影響を示唆する毒性所見は認められていないこと（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 3) カニクイザル 2 週間反復経口投与予備毒性試験」～「(iii) <提出された資料の概略> (2) 5) カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）。
- 成人の後眼部に到達する光の波長は 400nm 超であること、及び本薬の吸光範囲は [] nm であること（「(iii) <提出された資料の概略> (6) 1) 光安全性試験」の項参照）を踏まえ、本薬の光安全性リスクは低いと考えること。
- ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（以下、「AF-001JP 試験」）において、本薬を申請用法・用量で投与した際、眼並びに皮膚及び皮下組織に関連する有害事象の発現率はそれぞれ 19% (11/58 例) 及び 37.9% (22/58 例) であったが、いずれも投与中止に至る事象ではなく、適切な休薬により全例で本薬の投与が可能であったこと。
- 海外で実施中のクリゾチニブに不応となった ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 I / II 相試験（AF002-JG 試験/NP28761 試験）において、限られた例数での検討ではあるものの、白人患者（33 例）と比較して、白人以外の患者（14 例）で眼並びに皮膚及び皮下組織に関連する有害事象の発現率が高い傾向は認められていないこと。また、AF-001JP 試験で得られた日本人患者における有害事象の発現傾向は、当該白人患者における有害事象の発現傾向と大きな差異がないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 薬物動態学的相互作用について

本薬は、*in vitro* の検討において、主に CYP3A4 により代謝されること（「<提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）、並びに CYP3A4、P-gp 及び BCRP を阻害することが示されていること（「<提出された資料の概略> (5) 2) *in vitro* 酵素阻害」及び「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照）から、機構は、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤、若しくは CYP3A4、P-gp 又は BCRP 基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施予定について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
海外で、健康成人を対象として①強力な CYP3A4 阻害剤（ポサコナゾール）との薬物動態学的相互作用を検討する試験（NP28990 試験）及び②強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピシン）との薬物動態学的相互作用を検討する試験（NP29042 試験）、並びに ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象として③CYP3A4 基質（ミダゾラム）との薬物動態学的相互作用を検討する第 I / II 相試験（NP28673 試験の第 II 相部分）を実施中である。一方、下記の理由から、現時点において、本薬と P-gp 又は BCRP 基質との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されておらず、P-gp 又は BCRP 基質との薬物動態学的相互作用試験の実施は予定していない。

- AF-001JP 試験において P-gp 基質であるフェキソフェナジン塩酸塩（以下、「フェキソフェナジン」）を併用投与した患者のうち、1/6 例（16.7%）で Grade 2 の好中球減少が認められた。しかしながら、当該事象は一過性であり、本薬とフェキソフェナジンの併用を中止することなく回復したことから、当該事象が本薬とフェキソフェナジンと

の薬物動態学的相互作用に起因する可能性は低いと考えること。

- AF-001JP 試験において、BCRP 基質であるロスバスタチンカルシウム（以下、「ロスバスタチン」）を併用投与した患者のうち、1/3 例（33.3%）で Grade 1 の間質性肺炎が発現した。しかしながら、当該患者は本薬投与前からロスバスタチンを使用しており、当該事象は本薬投与約 3 カ月後に発現したこと、及び本薬投与開始前後で血中コレステロール濃度に著しい変化は認められないことを踏まえると、当該事象が本薬とロスバスタチンの薬物動態学的相互作用に起因する可能性は低いと考えること。

機構は、以下のように考える。

NP28990 試験、NP29042 試験及び NP28673 試験成績については、得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本薬と P-gp 又は BCRP 基質との薬物動態学的相互作用については、現時点までに実施された臨床試験において、当該相互作用に起因すると考えられる安全性上の重大な問題は認められていないと考える。しかしながら、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、今後も公表論文等から情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性は、ラット小核試験（最大 2,000mg/kg を 1 日 1 回 2 日間経口投与）の 2 回目投与翌日まで及びサル 2 週間反復経口投与予備毒性試験（非 GLP 試験、参考資料）の初回投与翌日までの一般状態を基に評価された。

ラットでは 20mg/kg 以上の群において摂餌量減少、500mg/kg 以上の群において体重増加抑制又は体重減少、並びに 1,000mg/kg 以上の群において便減少が認められたものの、2,000mg/kg まで死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

サルでは 60mg/kg まで死亡及び一般状態の異常は認められなかったことから、概略の致死量は 60mg/kg 超と判断された。

（2）反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

WIST ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、6、20 及び 60mg/kg が 1 日 1 回 4 週間連日経口投与され、また、各群 5 例については、最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。本薬 6mg/kg 以上の群において、赤血球形態異常（ウニ状赤血球及び赤血球断片化）、血液中の巨大血小板の高値、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、骨型 ALP 及び血糖高値、肺胞のマクロファージ浸潤、20mg/kg 以上の群において、体重増加抑制、網赤血球及び白血球高値、肝型 ALP 及び総コレステロール高値、肝重量、脾臓重量、副腎重量及び心臓重量の高値、下垂体の絶対重量低値、脾臓の赤血球系の髓外造血増加、脾臓の成熟巨核球増加、肝細胞の腫大、胆管上皮の空胞化、副腎皮質の肥大、腺胃上皮の変性、消化管粘膜の炎症性細胞浸潤及び増殖帯伸長、気管又は消化管粘膜におけるマクロファージ/多核巨細胞浸潤、リンパ系組織のリンパ球減少及び下垂体前葉細胞の軽度な萎縮、60mg/kg 群において γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）高値、骨における活性化破骨細胞増加、骨梁減少及び骨髄における好中球増加が認められた。4 週間の休薬により、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

申請者は、以下のように説明している。

上記の所見のうち、血糖高値について、軽度であること及び当該試験以外の反復投与毒性試験では認められていないことから、毒性学的意義は低いと説明している。また、下垂体前葉の萎縮についても、甲状腺や生殖器等の下流組織に影響が認められていないこと及び栄養状態の悪化に起因した二次的な変化であった可能性が考えられることから、毒性学的意義は低い、と説明している。

以上の結果より、本試験における無毒性量は6mg/kg/日未満と判断された。

2) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

WIST ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、9 及び 27mg/kg が 1 日 1 回 13 週間連日経口投与され、また、各群 5 例については、最終投与後 8 週間の回復期間が設けられた。本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。本薬 3mg/kg 以上の群において、体重増加抑制、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）高値、肺胞の泡沫マクロファージ浸潤、肝細胞の単細胞/限局性壊死、肝臓の類洞壁細胞腫大/黄褐色色素沈着、副腎束状帯の大型脂肪滴増加及び脾臓における髓外造血、9mg/kg 以上の群で摂餌量減少、赤血球形態異常、血液中の大型血小板、網状赤血球高値、ALP、肝型 ALP 及び腸型 ALP の高値、消化管における炎症性変化に伴う二次的変化と判断されている好中球、 α 2-グロブリン及び β -グロブリンの高値、心臓重量高値、消化管粘膜のマクロファージ/多核巨細胞/炎症性細胞の浸潤及び増殖帯伸長、粘液を伴う腺胃粘膜上皮の肥大、腺胃上皮の変性、リンパ節のマクロファージ/赤血球貪食/血液吸収並びにリンパ系組織のリンパ球減少が認められた。27mg/kg 群では黒色便、貧血性変化、総白血球の高値、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）及びプロトロンビン時間延長、骨型 ALP 及び γ -GTP の高値、アルブミン及び血糖の低値、尿素窒素値及び無機リンの高値、髓外造血、肝重量高値、脾臓の成熟巨核球増加、胆管上皮の空胞化/変性/壊死、骨髄の好中球/巨核球の増加、気管粘膜固有層のマクロファージ/多核巨細胞/炎症性細胞の浸潤、小腸粘膜上皮の配列不整/剥離、回腸粘膜の出血、腸間膜リンパ節の多核巨細胞、腸間膜リンパ節のヘモジデリン沈着、副腎束状帯細胞の脂肪滴減少、活性化破骨細胞増加、骨梁減少、切歯のエナメル芽細胞の配列不整/変性/壊死及び乳頭層/象牙芽細胞層の毛細血管拡張、切歯の象牙芽細胞の配列不正、下垂体前葉の軽微な萎縮、近位尿細管の黄褐色色素沈着等が認められた。8 週間の休薬により、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

申請者は、歯及び骨への影響については、下記の点から骨及び歯の成長が終了している成人患者に対する外挿性は低い、と説明している。

- げっ歯類は成体でも骨成長が持続する及び骨代謝回転速度が速い動物種である等、成人と異なる骨代謝を示すこと。
- ラットの切歯はヒトと異なり生涯にわたって成長し続けること。
- ヒトのエナメル質の形成活性はラットよりも低いことが報告されていること（Scand J Dent Res 1986; 94: 394-404、Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9: 128-61）。
- 骨及び歯への影響はサルにおける反復投与毒性試験では認められていないこと。

以上の結果より、本試験における無毒性量は3mg/kg/日未満と判断された。

なお、本薬の3mg/kg 群の曝露量（AUC_{0-24h}）は、5,100（雄）及び8,450ng・h/mL（雌）であり、臨床曝露量*を下回っていた。

*：AF-001JP 試験において、300mg BID、NSCLC 患者に反復投与した時の平均 AUC_{0-10h} を 2.4 倍した推定 AUC_{0-24h} は、11,900 ng・h/mL であった。

3) カニクイザル 2 週間反復経口投与予備毒性試験（非 GLP 試験、参考資料）

カニクイザル（雌雄各 1 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、6、20 及び 60mg/kg が 1 日 1 回 2

週間連日経口投与された。本薬 60mg/kg 群で 1/2 例が瀕死状態となり切迫屠殺され、状態悪化の主因は投与 4 日目以降から認められた便減少/無便、消化管における内容物貯留及び消化管拡張等の消化器系の異常と判断された。20mg/kg 群では、主に赤血球の形態異常、平均赤血球容積、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度及び網状赤血球の増加、炎症細胞を伴う胆管増生、肝細胞腫大並びに副腎皮質肥大が認められた。その他に、血小板の増加、骨髄の造血細胞減少、脾島の不整形、脾臓のうっ血及び下垂体前葉の萎縮も認められたが、これらの所見はカニクイザル 4 週間反復投与毒性試験（「4）カニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）では認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。60mg/kg 群の生存例では、主に便減少/無便、嘔吐、腹部膨満、摂餌量減少、ALP 及び総ビリルビンの増加、肝重量高値、毛細胆管の胆汁色素沈着、胃のびらん/潰瘍及び萎縮、十二指腸のびらん、大腸の内容物貯留、大腸のガス等が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 6mg/kg/日と判断された。

4) カニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1.7、5 及び 15mg/kg が 1 日 1 回 4 週間連日経口投与され、また、1.7mg/kg 群を除く群の各 2 例については、最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。1.7mg/kg 以上の群で赤血球の形態異常、5mg/kg 以上の群で肝型 ALP 増加、大腸粘膜の増殖帯伸長、副腎皮質肥大及び黒色便が認められた。ただし、黒色便については、消化管出血を示唆する剖検所見又は病理組織学的所見が認められていないこと及びカニクイザルにおける 13 週間反復投与毒性試験（「5）カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）では黒色便は認められていないことから、毒性学的意義は低いと判断された。15mg/kg 群では赤血球、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度増加、直接ビリルビン増加、肝重量高値、肝細胞腫大、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤、骨髄の好中球増加、大腸拡張、小腸粘膜の増殖帯伸長等が認められた。4 週間の休薬により、赤血球の形態異常は回復傾向が認められ、それ以外の所見についてはいずれも回復した。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 1.7mg/kg/日未満と判断された。

5) カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1.3、4 及び 12mg/kg が 1 日 1 回 13 週間連日経口投与され、また、1.3mg/kg 群を除く群の各 2 例については、最終投与後 8 週間の回復期間が設けられた。本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。1.3mg/kg 以上の群で赤血球の形態異常、4mg/kg 以上の群で γ -GTP 増加、肝重量高値、胆管増生、胃腸管粘膜の増殖帯伸長及び副腎皮質の脂肪滴減少、12mg/kg 群で赤血球減少、大腸拡張、肝細胞腫大、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤、副腎皮質肥大等が認められた。また、12mg/kg 群の雄 1 例で肺出血（肺全葉の褐色化及び赤色斑、肺胞における多巣性出血及び血管周囲のヘモジデリン貪食マクロファージの集簇）が認められた。しかしながら、申請者は、以下の理由から、当該所見は偶発的所見の可能性が高い、と説明している。

- 細胞障害又は炎症の所見を伴わないこと。
- 当該個体の全身状態は良好であったことから重篤な肺障害を示唆する所見ではないと考えること。
- 肺の出血性変化は試験実施施設における背景データで認められていること。
- カニクイザルの反復投与毒性試験において当該個体以外で出血性変化は認められておらず、また、カニクイザルよりも高曝露だったラット反復投与毒性試験において肺に出血性変化は認められていないこと。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 1.3mg/kg/日未満と判断された。

なお、本薬の1.3mg/kg 群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、894 (雄) 及び1,030ng・h/mL (雌) であり、臨床曝露量*を下回っていた。

*: AF-001JP 試験において、300mg BID、NSCLC 患者に反復投与した時の平均 AUC_{0-10h} を 2.4 倍した推定 AUC_{0-24h} は、11,900 ng・h/mL であった。

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌 (TA100、TA1535、TA98、TA1537) 及び大腸菌 (WP2*uvrA*) を用いた復帰突然変異試験において、遺伝子突然変異誘発性は示されなかった。

2) チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系存在下で最高用量の 10µg/mL の用量において倍数性細胞のわずかな増加が認められ、本薬が異数性誘発能を有することが示唆されたものの、染色体構造異常の増加は認められなかった。

3) 小核試験

ラットを用いた *in vivo* 小核試験において、陽性結果が示された。小核誘発の作用機序を解明するために、ヒトリンパ芽球様 (TK6) 細胞を用いた *in vitro* 小核試験 (非 GLP 試験、参考資料) 及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が追加実施された。申請者は、以下の理由から、本薬の小核誘発の作用機序は染色体への直接作用ではなく、染色体分配の異常であると説明している。

- いずれの試験においても FISH 解析でセントロメアを含んだ小核保有細胞又は小核保有幼若赤血球の増加が認められたこと。
- 復帰突然変異試験で陰性を示したこと。
- 染色体異常試験で染色体構造異常の増加は認められなかったこと。

なお、ラットを用いた *in vivo* 小核試験の無毒性量の曝露量は臨床における曝露量の約 3 倍*であることから、臨床において染色体分配異常が生じるリスクを否定することはできないと判断されている。

*: ラットを用いた *in vivo* 小核試験における本薬の無毒性量 (200mg/kg/日) の曝露量 (C_{max}: 1,850ng/mL、AUC_{0-24h}: 36,700ng・h/mL) と本薬 300mg BID を日本人 NSCLC 患者に投与した時 (AF-001JP 試験) の平均 C_{max} (575ng/mL) 及び平均 AUC_{0-10h} を 2.4 倍した推定 AUC_{0-24h} (11,900 ng・h/mL) を比較。

(4) がん原性試験

本薬は進行・再発の NSCLC 患者の治療を目的としているため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は進行・再発の NSCLC 患者の治療を目的としているため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、受胎能に関する評価として、雌雄の生殖器に対する本薬の影響はラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験 (「(2) 反復投与毒性試験」の項参照) において検討され、本薬に直接起因した病理組織学的異常は認められなかった、と説明している。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験において、胚・胎児死亡及び内臓異常等の胚・胎児毒性が示唆されたため、意味のあるデータ解釈が十分にできる動物数を用いた、「医薬品毒性試験法ガイドライン」(平成元年 9 月 11 日付け薬審 1 第 24 号) に準拠した胚・胎児試験は実施されていない。

申請者は、*ALK* 遺伝子欠損マウスでは明らかな肉眼的及び組織学的異常がなく出生することが報告されている (J Cell Physiol 2004; 199: 330-58) ことから、本薬の胚・胎児毒性は、*ALK* 阻害作用ではなく、小核誘発作用に関連した毒性である可能性がある、と説明している。なお、本薬の胚・胎児発生に関する無毒性量 (ラット 3 及びウサギ 9mg/kg/日) の曝露量 (投与初日及び投与最終日の AUC_{0-24h} : ラット 6,060~13,900 及びウサギ 6,130~6,650ng·h/mL) は臨床曝露量*とほぼ同程度又は下回っていた。

*: AF-001JP 試験において、300mg BID、NSCLC 患者に反復投与した時の平均 AUC_{0-10h} を 2.4 倍した推定 AUC_{0-24h} は、11,900 ng·h/mL であった。

i) ラットにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験

妊娠 WIST ラット (6 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、9 及び 27mg/kg が 1 日 1 回妊娠 7 から 17 日目まで経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開された。母動物では、死亡は認められず、9mg/kg 以上の群で体重増加抑制及び 27mg/kg 群で体重及び摂餌量の減少、腺胃粘膜における赤色巣、腸間膜リンパ節の暗赤色化及び副腎の黒褐色化が認められた。胎児では、9mg/kg の群で体重低値、骨化遅延 (仙椎及び尾椎数の減少) 及び内臓異常 (尿管拡張、胸腺索、心室小型及び心室壁菲薄化) の発生率の増加、27mg/kg 群では全母動物における全胚致死が認められ、胎児死亡率、早期胚死亡率及び総死亡率がいずれも増加した。

申請者は、胎児の内臓異常の発生率の増加は、体重低値等の発育遅延に伴う二次的な変化と本薬の催奇形性による直接的な変化の両方の可能性がある、と説明している。

以上の結果より、本試験における母動物の生殖機能に関する無毒性量は 9mg/kg/日、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 3mg/kg/日と判断された。

ii) ウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験

妊娠 NZW ウサギ (6 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、9 又は 27mg/kg が 1 日 1 回妊娠 6 から 18 日目まで経口投与され、妊娠 28 日に帝王切開された。母動物では死亡は認められず、9mg/kg 以上の群で赤血球の形態異常、27mg/kg 群で妊娠 21 日に 1/6 例で流産、全母動物で体重低値、摂餌量の減少、糞便の減少/無便、妊娠 18 日の血液学的検査及び血液生化学的検査において、貧血、栄養状態の悪化及び炎症又はストレスに関連した変化 (ヘマトクリット値、平均赤血球容積、好酸球及び好塩基球の低値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板及び好中球の高値、総タンパク、トリグリセリド及びカルシウムの低値、総コレステロール及び血糖の高値等) が認められた。胎児については、27mg/kg 群で母動物 2/6 例で全胚致死、着床後胚損失率の増加、胚・胎児死亡数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重及び胎盤重量の低値並びに完全過剰肋骨の増加が認められた。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 3mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、いずれも 9mg/kg/日と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

本薬は進行・再発の NSCLC 患者の治療を目的としているため、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

(6) その他の毒性試験

1) 光安全性試験 (非 GLP 試験、参考資料)

本薬は概ね \blacksquare ~ \blacksquare nm の波長の光を吸収することから、光毒性の潜在的リスクを検討する目的で、マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 光安全性試験が実施され、本薬は陽性を示した。なお、臨床試験において認められた光線過敏性反応には本薬投与との関連はあると判断されており、添付文書において注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

2) 代謝物の毒性試験 (非 GLP 試験、参考資料)

ヒトにおける本薬の主要代謝物である M-4 (「(ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照) の遺伝毒性が評価された。ネズミチフス菌 (TA100、TA1535、TA98、TA1537) 及び大腸菌 (WP2*uvrA*) を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ芽球様細胞 (TK6 細胞) を用いた *in vitro* 小核試験が実施され、いずれの試験においても M-4 の遺伝毒性は示されなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は差し支えないものと判断した。また、機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用は適切でないと考える。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用に関して、承認申請時に提出された添付文書 (案) において「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること」と設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の胚・胎児発生に関する用量設定試験において、胚・胎児死亡及び内臓異常等の胚・胎児毒性が示された。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験における胚・胎児発生に関する無毒性量 (それぞれ 3 及び 9mg/kg/日) での投与初日の曝露量 (それぞれ 6,060 及び 6,130ng・h/mL) は、AF-001JP 試験において 300mg BID 投与時の臨床曝露量 (推定 AUC_{0-24h}: 11,900・h/mL) を下回っていたこと及び ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC は、若い女性に多いことが報告されていること (肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き 第 1.2 版 日本肺癌学会バイオマーカー委員会編 (2011 年)) から、本薬が妊婦に投与される可能性及び本薬投与中に患者が妊娠する可能性は否定できず、胎児への影響も否定できないと考える。しかしながら、本薬の適応となる患者の予後は極めて不良であり、既存の化学療法と比較して本薬は有効性が期待できることから、胎児に対する危険性を添付文書で注意喚起した上で、患者が治療を受けるか否かを選択できることが重要と考え、上記のとおり設定した。

機構は、以下のように考える。

胚・胎児発生に関する無毒性量の曝露量が臨床曝露量を下回っており (「<提出された資料の概略> (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験」の項参照)、臨床用量での胚・胎児への危険性が高いと考えることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌に設定する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

アレクチニブ塩酸塩 (以下、「本薬」) の臨床試験では、本薬を 20 及び 40mg 含有する硬カプセル剤 (市販予定製剤) が使用され、本薬及びその代謝物 (M-4 (モルフォリン環の開環及び脱アルキル化体) 及び M-6 (M-4 の脱アルキル化体) の薬物動態 (以下、「PK」) が検討された。なお、本薬の製剤として 150mg カプセルを開発中であり、150mg カプセルと 20 及び 40mg カプセルとの生物学的同等性試験 (JP28927 試験) が現在実施中である。

(1) 分析法

化学療法歴があり、未分化リンパ腫キナーゼ (以下、「ALK」) 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (AF-001JP 試験) において「ALK 融合遺伝子」の判定に使用された免疫組織化学染色 (以下、「IHC」)

法は、株式会社ニチレイバイオサイエンスのヒストファイブ ALK iAEP キットである。なお、当該検出キットは、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品（以下、「体外診断薬」）として、平成 25 年 11 月 7 日に製造販売承認申請された。

また、AF-001JP 試験において「ALK 融合遺伝子」の判定に使用された蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（以下、「FISH」）法は、公益財団法人がん研究会がん研究所で確立された測定法（以下、「がん研 FISH 法」）である。なお、がん研 FISH 法と、本邦において体外診断薬として製造販売承認されているアボットジャパン株式会社の Vysis ALK Break Apart FISH プローブキットとの同等性が示されており、Vysis FISH 法について、本薬の適応判定の補助を使用目的として追加することを目的として、平成 25 年 11 月 26 日に製造販売承認事項一部変更承認申請された。

(2) 定量法

ヒト血漿中の本薬、M-4 及び M-6 の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、本薬、M-4 及び M-6 の定量下限はそれぞれ 0.1、0.0488 及び 0.0482ng/mL であった。

(3) 国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-1 : AF-001JP 試験<2010 年 8 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 4 月 18 日] >)

化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした AF-001JP 試験（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 国内第 I / II 相試験」の項参照）の第 I 相部分（ステップ 1a 及び b）における 240 及び 300mg 群の結果に基づき、本薬の PK に対する食事の影響が検討された。

本薬の用法・用量は、ステップ 1a では、20、40、80、160、240 及び 300mg を絶食時（投与 10 時間前から投与 2 時間後まで絶食）に単回経口投与し、2 日間休薬後、空腹時（投与 2 時間前から投与 1 時間後まで絶食）に 1 日 2 回（以下、「BID」）反復経口投与、ステップ 1b では、240 及び 300mg を食直後に単回経口投与し、2 日間休薬後、食直後に BID 反復経口投与することとされた。

単回及び反復投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。単回投与時では、絶食時投与と比較して食直後投与において、本薬の C_{max} 及び AUC は高値を示し、 T_{max} は延長した。反復投与時では、空腹時投与と比較して食直後投与において、本薬の T_{max} は延長したが、 C_{max} 及び AUC は両者の間で明確な差異は認められなかった。

単回投与時（ステップ 1a 及び b）における本薬の PK パラメータ（絶食時又は食直後投与）

投与量 (mg)	食事条件	n	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
240	絶食時	3	920±341	968±375	58.6±15.6	17.7±5.14	2.69±1.21
	食直後	3	2,200±804	2,310±810	118±52.2	17.1±2.06	4.63±1.08
300	絶食時	6	1,540±560	1,640±580	84.1±35.8	19.3±1.95	2.38±0.799
	食直後	6	2,700±1,030	2,830±1,080	162±63.6	16.4±4.14	5.89±2.07

平均値±標準偏差

反復投与時（ステップ 1a 及び b）における本薬の PK パラメータ（空腹時又は食直後投与）

投与量 (mg)	食事条件	n	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
240	空腹時	3	2,970±937	385±100	20.9±15.8	3.33±1.15
	食直後	3	3,300±838	380±82.8	—*1	5.24±1.13
300	空腹時	6	4,970±3,260	575±322	12.4±3.17*2	3.99±2.17
	食直後	6	4,220±1,190	528±138	16.5±3.83*3	5.32±1.58

平均値±標準偏差、*1 : n=1 のため算出せず、*2 : n=5、*3 : n=3

また、本薬 300mg を単回及び反復投与した際の本薬の代謝物（M-4 及び M-6）の PK パラメータは下表のとおりであった。食直後投与と絶食時又は空腹時投与との間で、未変化

体に対する代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の比に明確な差異は認められなかった。なお、*in vitro* の検討結果（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）と同様に、ヒトにおける本薬の主な代謝物は M-4 であった。

代謝物の PK パラメータ

代謝物	測定時期	食事条件	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72h} (ng·h/mL)
M-4	単回投与	絶食時	35.0±33.3 (37.8)	743±557 (45.9)
		食直後	45.7±17.5 (29.4)	1,080±413 (42.3)
	反復投与	空腹時	233±66.6 (46.5)	1,980±596 (47.2)
		食直後	241±71.6 (46.1)	2,030±563 (49.8)
M-6	単回投与	絶食時	1.71±1.74 (1.81)	46.1±38.0 (2.80)
		食直後	2.21±0.877 (1.41)	60.7±20.1 (2.49)
	反復投与	空腹時	19.2±8.86 (3.89)	168±77.0 (4.14)
		食直後	22.8±9.64 (4.44)	198±82.7 (5.03)

平均値±標準偏差（未変化体に対する代謝物の比 (%)）、n=6

申請者は、本薬の PK に対する食事の影響について、以下のように説明している。

単回投与時において、絶食下投与と比較して食直後投与で、本薬の① C_{max} 及び AUC が高値を示し、② T_{max} が延長した機序として、下記の点が考えられる。なお、反復投与時における本薬の C_{max} 及び AUC が、空腹時投与と食直後投与との間で同程度であった点については、胆汁酸分泌は食後 1~2 時間後において最も亢進するとされていること（基礎栄養学 第 3 版（株式会社化学同人、2010 年））を踏まえると、空腹時投与では本薬の消化管吸収が食事摂取の影響を受けたためであると考えられる。

- ①については、本薬は脂溶性が高いことから、食事摂取により分泌された胆汁酸により本薬の溶解性が上昇し、消化管での本薬の吸収量が増加した。
- ②については、食事摂取により胃内容排泄速度が低下し、本薬の吸収部位への到達が遅れたため、本薬の吸収速度が低下した。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

本薬の PK は食事の影響を受け（「<提出された資料の概略> (3) 国内第 I / II 相試験」の項参照）、かつ AF-001JP 試験の第 II 相部分において本薬は空腹時投与とされたものの、申請用法・用量等においては、本薬の投与時期について注意喚起されていなかった。機構は、当該注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の PK について、単回投与時では絶食時投与と比較して食直後投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC は高値を示したものの、反復投与時では空腹時投与と食直後投与との間で明確な差異は認められなかった。また、下記の本薬の有効性及び安全性の成績を踏まえると、本薬の投与と食事の時期について注意喚起する必要性は低いと考える。

- 測定可能病変を有する患者において、空腹時投与（240 及び 300mg 群でそれぞれ 3 及び 4 例）及び食直後投与（240 及び 300mg 群でそれぞれ 3 及び 5 例）ともに全例で部分奏効（PR）が認められたこと。
- 空腹時投与（240 及び 300mg 群でそれぞれ 3 及び 6 例）と食直後投与（240 及び 300mg 群でそれぞれ 3 及び 6 例）との間で本薬の安全性に明確な差異は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。

反復投与時において、空腹時投与と食直後投与との間で本薬の C_{max} 及び AUC に明確な差異は認められていないと考える。しかしながら、①単回投与時の成績から、本薬の PK は食事の影響を受けること、及び②本薬を反復投与した際の食事の影響を検討した患者数は限られていることを踏まえると、本薬の投与時期については、現時点では AF-001JP 試験の第

Ⅱ相部分において設定された空腹時投与とすることが適切であり、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

(2) 胃内 pH の影響について

機構は、本薬の PK に対する低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）投与等に伴う胃内 pH の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AF-001JP 試験において、低胃酸状態の患者は組み入れられなかった。

また、AF-001JP 試験のステップ 1a において、薬物動態の評価期間中に PPI 又は H₂ 受容体拮抗剤が使用された患者は 2 例であり、当該 2 例において、PPI 又は H₂ 受容体拮抗剤に起因すると考えられる血漿中本薬濃度の変動は認められなかった。しかしながら、限られた患者数での検討結果であることから、本薬の PK に対する胃内 pH の影響は明確ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点において、本薬の PK に対する胃内 pH の影響について明確となっていないことから、本薬の適正使用のために、本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響に関する情報は重要であると考え。したがって、当該情報については、公表論文等により今後も収集していく必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

(1) 国内第 I /Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : AF-001JP 試験<2010 年 8 月~2013 年 4 月>)

化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 70 例 (PK 解析対象 70 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は第 I 相部分 (ステップ 1a 及び b) 及び第 II 相部分から構成され、本薬の用法・用量は、1 サイクルを 21 日間としてそれぞれ以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

- 第 I 相部分
 - ステップ 1a :
 - 20、40、80、160、240 及び 300mg を絶食時に単回経口投与し、2 日間休薬後、空腹時に BID 反復経口投与
 - ステップ 1b :
 - 240 及び 300mg を食直後に単回経口投与し、2 日間休薬後、食直後に BID 反復経口投与
- 第 II 相部分
 - 300mg を空腹時に BID 反復経口投与

第 I 相部分のステップ 1a の結果は下表のとおりであり、また、ステップ 1b の結果は、「(i) <提出された資料の概略> (3) 国内第 I /Ⅱ相試験」の項に記載したとおりであった。

単回投与時（ステップ 1a）における本薬の PK パラメータ（絶食時投与）

投与量 (mg)	n	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
20	1	143	206	4.52	42.4	5.97
40	1	248	288	12.3	26.6	3.97
80	1	670	696	41.4	16.1	3.98
160	3	1,030±717	1,120±766	60.3±42.2	22.3±6.88	2.62±1.18
240	3	920±341	968±375	58.6±15.6	17.7±5.14	2.69±1.21
300	6	1,540±560	1,640±580	84.1±35.8	19.3±1.95	2.38±0.799

平均値±標準偏差

反復投与時（ステップ 1a）における本薬の PK パラメータ（空腹時投与）

投与量 (mg)	n	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
20	1	220	25.5	39.1	4.00
40	1	479	63.9	9.37	3.83
80	1	1,310	150	14.1	2.00
160	3	2,310±598	300±104	13.7、16.6*1	4.61±1.15
240	3	2,970±937	385±100	20.9±15.8	3.33±1.15
300	6	4,970±3,260	575±322	12.4±3.17*2	3.99±2.17

平均値±標準偏差、*1：n=2、*2：n=5

ステップ 1a の単回投与時における本薬の消失は緩徐であった（t_{1/2} の平均値：16.1～42.4 時間）。また、20～160mg の用量範囲では、本薬の曝露量は用量に比例して上昇したが、160～300mg の用量範囲では投与量の増加に伴う曝露量の明らかな上昇は認められなかった。本薬の PK が非線形を示した理由として、本薬は水に難溶性の薬物であることから、絶食時に高用量を投与した場合、消化管内の本薬濃度が飽和し、本薬の消化管吸収が低下した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

ステップ 1a の反復投与時における本薬の消失は緩徐であった（t_{1/2} の平均値：9.37～39.1 時間）。また、検討された用量範囲において、本薬の曝露量は用量に比例して増加した。

第 II 相部分において、本薬 300mg を空腹時に BID 反復経口投与した際の本薬の血漿中トラフ濃度は、第 2 及び 4 サイクルの 1 日目においてそれぞれ 355±132 及び 386±171ng/mL であり、第 2 サイクルの 1 日目までに血漿中本薬濃度は定常状態に達していることが示唆された。

(2) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

AF-001JP 試験の第 I 相部分の 24 例を対象に、QTc 間隔に対する本薬の影響が検討された。本薬投与後に、Bazett の補正式による QT 間隔（QTcB）又は Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）が 450ms 以上を示した患者は 160mg 群の 1 例のみであった。当該患者は、160mg 群の 3 例のうち、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が最低値であった。なお、当該患者は、本薬の減量・中止等を行うことなく回復が認められたことも踏まえ、効果安全性評価委員により、患者固有の背景（病変の位置）又は偶発的な原因によるものとされた。

以上より、血漿中本薬濃度と QT 延長との関連は低い、と申請者は説明している。

(3) 母集団薬物動態（PPK）解析

AF-001JP 試験から得られた PK データ（70 例、609 測定時点）に基づき、2-コンパートメントモデルを用いた非線形混合効果モデル法（NONMEM）により母集団 PK（以下、「PPK」）解析が実施された。本薬の CL/F に対する共変量として、年齢、身長、体重、Body mass index（以下、「BMI」）、体表面積、性別、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下、「ECOG PS」）、癌腫、病期、喫煙歴、上皮成長因子受容体（以下、「EGFR」）変異、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランス

フェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）、クレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）、好中球数、クレアチンキナーゼ、リン、赤血球数及びマグネシウムが検討された。また、 V_2/F に対する共変量として、年齢、身長、体重、BMI、体表面積、性別、ECOG PS 及び EGFR 変異が検討された。その結果、CL/F に対する有意な共変量として AST が選択された。AST が解析対象集団の最小値（10.0U/L）、中央値（21.0U/L）及び最大値（75.0U/L）である患者での CL/F はそれぞれ 147、118 及び 80.7L/h であることが推定され、AST の増加に伴い本薬の CL/F が低下することが示唆された、と申請者は説明している。

（4）腎機能障害が本薬の PK に与える影響

申請者は、以下の点を踏まえると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- PPK 解析において、CrCL は本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと（「(3) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。
- AF-001JP 試験の第Ⅱ相部分において、本薬投与前から腎及び尿路障害の合併症を有していた患者 5 例において、CrCL と本薬の血漿中トラフ濃度との間に明確な関連は認められなかったこと。
- 健康成人を対象に、 ^{14}C 標識した本薬を経口投与し、本薬のマスバランスを検討することを目的とした海外臨床試験（NP28989 試験）が現在実施中であり、当該試験の予備的な解析において、投与 7 日後までの放射能の尿中及び糞中排泄率の平均値（ $n=6$ ）は、それぞれ投与放射能の 0.476 及び 97.8%であったことから、本薬の排泄における腎排泄の寄与は低いと考えること

（5）曝露量と有効性及び安全性との関連

AF-001JP 試験の結果に基づき、本薬の曝露量（定常状態（反復投与開始 8 日後以降）における AUC の平均値）と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、定常状態における AUC は、PPK 解析により推定された患者ごとの CL/F に基づき算出された。

奏効率と AUC の関連をロジスティック回帰分析により検討し、得られた回帰曲線に基づいて定常状態における AUC の四分位点別に奏効率を算出した結果、AUC の第 1 四分位点、中央値及び中央値以上の奏効率はそれぞれ 82、88 及び 100%であり、本薬の AUC の上昇に伴い奏効率が上昇する傾向が認められた。

また、本薬との因果関係を否定できない有害事象（Grade 3 以上の有害事象、胃腸障害、肝機能異常、好中球減少、発疹、筋肉痛及びクレアチニン増加）の発現の有無と AUC の関連をロジスティック回帰分析により検討し、得られた回帰曲線に基づいて定常状態における AUC の四分位点別に、因果関係を否定できない有害事象の発現率を算出した結果、AUC の第 1 四分位点、中央値、第 3 四分位点及び第 4 四分位点の肝機能異常の発現率はそれぞれ 22.2、35.3、55.6 及び 58.8%、発疹の発現率はそれぞれ 22.2、11.8、33.3 及び 35.3%、クレアチニン増加の発現率はそれぞれ 22.2、11.8、27.8 及び 41.2%であり、本薬の AUC の上昇に伴い肝機能異常の発現率が上昇する傾向が認められた。その他の有害事象の発現率と定常状態における AUC との間に明確な関連は認められなかった。

<審査の概略>

肝機能障害患者に対する本薬の用量調節について

PPK 解析の結果、本薬の CL/F に対する有意な共変量として AST が選択され、AST の上昇に伴い CL/F が低下することが推定されたこと（「<提出された資料の概略> (3) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）から、機構は、肝機能障害患者に対して本薬の用量調節を行う必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AF-001JP 試験において、本薬 300mg BID 投与した患者のうち、①本薬投与前から肝機能

障害が認められた患者（19例）と肝機能が正常であった患者（39例）との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと、及び②本薬投与前から肝機能障害が認められた患者における本薬の血漿中トラフ濃度が、肝機能が正常であった患者の結果と比較して高値を示す傾向は認められなかったことを踏まえると、現時点において、肝機能障害患者に対して本薬の用量調節を行う必要性は低いと考える。なお、本薬のPKに対する肝機能障害の影響を検討することを目的とした臨床試験を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、本薬のPKに対する肝機能障害の影響は不明であることから、現時点において、肝機能障害患者に対して本薬の用量調節を行う必要性は低い旨の申請者の説明は概ね了承可能と考える。ただし、海外で実施予定である肝機能障害患者を対象とした臨床試験成績については、得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第I/II相試験1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	AF-001JP	I/II	化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者	①15 ②9 ③46	第I相部分： ①ステップ1a: 本薬 20、40、80、160、240 又は 300mg BID 経口投与（絶食時又は空腹時投与） ②ステップ1b: 本薬 240 又は 300mg BID 経口投与（食直後投与） 第II相部分： ③本薬 300mg BID 経口投与（空腹時投与）	PK 安全性 有効性

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase）、NSCLC：非小細胞肺癌、BID：1日2回、PK：薬物動態

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、またPKに関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

国内第I/II相試験 (5.3.5.2-01: AF-001JP 試験<2010年8月～実施中[データカットオフ: 2013年4月18日]>)

化学療法歴^{*1}を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：第I相部分では10～30例、第II相部分では45例^{*2}）を対象とした非盲検非対照試験が、国内13施設で実施された。本試験は第I相部分（ステップ1a及びb）及び第II相部分から構成され、第I相部分の目的は本薬の安全性、忍容性及びPKを検討すること、第II相部分の目的は第I相部分で決定された本薬の推奨用量での有効性及び安全性を検討することとされた。

本薬の用法・用量は、第I相部分のステップ1a及びbでは、以下のとおりとされ、第I相部分に登録された24例（ステップ1a: 15例、ステップ1b: 9例）において、最高用量である300mg BIDまで用量制限毒性（以下、「DLT」）は認められなかったことから、第II相部分では、本薬300mgを空腹時にBID反復経口投与することとされた。

- ステップ1a：
20、40、80、160、240及び300mgを絶食時に単回経口投与し、2日間休薬後、空腹時

に BID 反復経口投与

- ステップ 1b :
240 及び 300mg を食直後に単回経口投与し、2 日間休薬後、食直後に BID 反復経口投与

第 II 相部分に登録された 46 例が intent-to-treat (以下、「ITT」) とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT に第 I 相部分において 300mg BID 投与された 12 例 (ステップ 1a : 6 例、ステップ 1b : 6 例) を加えた計 58 例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた奏効率³(独立効果安全性評価委員会(以下、「IRC」)判定)の結果は、下表のとおりであった。

- *1: 白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法、分子標的薬剤を含む併用化学療法、又は抗悪性腫瘍剤による単独療法(ドセタキセル水和物、ペメトレキセドナトリウム水和物、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ等)。
- *2: 本試験において事前に設定された閾値奏効率は、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法の奏効率を基に 25%と設定され、目標症例数は 15 例と設定されていた。しかしながら、本試験を実施中に、本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブが米国で承認されたことから、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の奏効率がクリゾチニブの奏効率よりも明らかに劣らないことを検討するために治験実施計画書が改定され、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対するクリゾチニブの奏効率は、その 95%信頼区間から 42%以上と想定され、閾値奏効率を 45%とする仮説が新たに追加され、目標症例数は 45 例に変更された。
- *3: 本試験の解析計画は、登録日の古い 15 例を対象に閾値奏効率 25%とした帰無仮説に対する評価を行い、当該帰無仮説が棄却された場合に限り、ITT を対象として閾値奏効率 45%とした帰無仮説に対する評価を実施することとされた。登録日の古い 15 例を対象とした場合の奏効率 [95%信頼区間] は 93.3% [68.1%, 99.8%] であり、閾値奏効率 25%とした帰無仮説は棄却された。

最良総合判定及び奏効率 (RECIST Ver.1.1、IRC 判定、ITT、46 例)

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	7 (15.2)
部分奏効 (PR)	36 (78.3)
安定 (SD)	1 (2.2)
増悪 (PD)	0
評価不能	2 (4.3)
奏効 (CR+PR)	43
(奏効率 [95%CI] %)	(93.5 [82.1, 98.6])

CI: 信頼区間

安全性について、試験期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性の評価結果について、以下のように説明している。

一般に、進行・再発の NSCLC 患者では、呼吸困難、疼痛等、付随する臨床症状を伴うことが多く、腫瘍量を減少し奏効を得ることは、付随する臨床症状を改善するために重要である。実際、進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験では、奏効が認められた患者において付随する臨床症状の改善が得られたことが報告されている (JAMA 2003; 290: 2149-58、J Clin Oncol 2004; 22: 3238-47)。

また、AF-001JP 試験で得られた本薬の奏効率の結果（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞国内第 I / II 相試験」の項参照）は、下記の点等から、臨床的に意義のある結果と考える。

- *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法の奏効率を基に設定された閾値奏効率（25%）に加えて、本薬と同様に *ALK* 阻害作用を有するクリゾチニブの奏効率を基に設定された閾値奏効率（45%）も有意に上回り、クリゾチニブと比較して本薬の高い奏効率が認められたこと。
- 本薬投与による奏効期間（完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）確定の起点となる日からイベント発現又は打ち切りまでの期間）の Kaplan-Meier 法による中央値は推定不能だが、打ち切りを考慮せずに連続データとして推定した中央値は 12.9 カ月であり、持続性のある奏効を認めていること。

機構は、以下のように考える。

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントは全生存期間（以下、「OS」）であるものの、奏効率と OS との関係は明らかではなく、現時点において、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。しかしながら、本薬は癌細胞の増殖の本体（Oncogenic driver）を標的とした *ALK* 阻害剤であり、分子的診断による理論的根拠に基づいた薬剤であること（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200mg、同カプセル 250mg」参照）を考慮すると、上記の奏効率の結果等から、化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと総合的に判断した。

（2）安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、肝機能障害、並びに好中球数減少及び白血球数減少であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきであると考え。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬をはじめとした適切な対応がなされ、かつ ILD 等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、本薬について得られている安全性情報は極めて限られることから、製造販売後も、継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、適切かつ迅速に提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

AF-001JP 試験において、安全性の概要及び 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。重篤な有害事象は、脳浮腫、痙攣、硬化性胆管炎、黄斑症、アレルギー性胞隔炎、橈骨骨折、腫瘍出血及び好中球数減少各 1 例（1.7%）であり、このうち、黄斑症^{*1}、硬化性胆管炎^{*2}、腫瘍出血^{*3} 及び好中球数減少各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、脳浮腫、硬化性胆管炎、ALT 増加、腫瘍出血及び ILD 各 1 例（1.7%）であり、このうち、硬化性胆管炎、ALT 増加、腫瘍出血及び ILD 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

*1：主治医による報告事象名は、「右黄斑前膜の悪化」とされた。本薬投与開始前より、合併症として右黄斑前膜を認めていた。本事象は 55 日目に発現し、手術適応と判断され、右白内障及び硝子体手術が行われた。転帰は回復であった。

*2：主治医による報告事象名は、「IgG4 関連自己免疫性胆管炎」とされた。本事象は 152 日目に発現し、心窩部痛及び黄疸症状を認めた。内視鏡的逆行性胆道膵管造影にてびまん性下部胆管狭窄を

認め、内視鏡的経鼻胆管ドレナージを施行した。生検所見において IgG4 関連胆管炎が疑われ、ステロイド治療により速やかな改善を認めたことから、「IgG4 関連自己免疫性胆管炎」と診断された。

*3：本事象は 74 日目に発現し、S 状結腸転移部位からの出血を認めた。内視鏡下で止血が行われた。その後、さらに外科的切除が行われた。

安全性の概要 (AF-001JP 試験)

	例数 (%)
	58 例
全有害事象	58 (100)
Grade 3 又は 4 の有害事象	24 (41.4)
Grade 5 の有害事象	0
重篤な有害事象	7 (12.1)
投与中止に至った有害事象	5 (8.6)
減量に至った有害事象	1 (1.7)
休薬に至った有害事象	29 (50.0)

発現率が 10%以上の有害事象 (AF-001JP 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.13.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (100)	24 (41.4)
臨床検査		
血中ビリルビン増加	20 (34.5)	2 (3.4)
AST 増加	19 (32.8)	0
血中クレアチニン増加	17 (29.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16 (27.6)	5 (8.6)
ALT 増加	15 (25.9)	2 (3.4)
好中球数減少	15 (25.9)	4 (6.9)
体重増加	12 (20.7)	5 (8.6)
血中 ALP 増加	10 (17.2)	1 (1.7)
白血球数減少	12 (20.7)	1 (1.7)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	30 (51.7)	0
上気道感染	7 (12.1)	0
胃腸障害		
便秘	21 (36.2)	0
口内炎	11 (19.0)	0
悪心	10 (17.2)	0
下痢	8 (13.8)	0
嘔吐	6 (10.3)	0
神経障害		
味覚異常	21 (36.2)	0
頭痛	8 (13.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	19 (32.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
筋肉痛	12 (20.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	11 (19.0)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

機構は、以下のように考える。

本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られることから、AF-001JP 試験において発現した有害事象については注意が必要であると考え。したがって、当該事象については医療現場に適切に情報提供する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師により、休薬等の適切な対応がなされ、かつ製造販売後の安全対策（「(6) 製造販売後のリスク最小化活動について」の項参照）が適切に行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

以下の項では、本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブの添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている事象を考慮した上で、AF-001JP 試験で発現した主な事象の検討を行った。

なお、以下で検討した事象以外で、クリゾチニブで注意すべき事象と考えられる QT 間隔延長、徐脈及び視覚障害に関しては、AF-001JP 試験で認められた発現状況等を踏まえると忍容可能と考える。しかしながら、本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られることから、製造販売後も当該事象について注意深く情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、適切かつ迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

2) ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD を含む ILD 様事象を示す有害事象として、MedDRA SMQ「間質性肺疾患」に該当する事象を集計した。

AF-001JP 試験において ILD 様事象は、3/58 例（5.2%：ILD 1 例、放射線性肺臓炎 1 例、アレルギー性胞隔炎 1 例）に認められ、いずれも Grade 1 であった（下表）。また、投与中止に至った患者は 1/58 例（1.7%：ILD 1 例）に認められた。

ILD 様事象を発現した患者一覧（AF-001JP 試験）

性別	年齢 (歳)	ECOG PS	基本語 (MedDRA ver.13.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	治療内容	転帰	本薬との 因果関係
女	■	1	間質性肺疾患	1	102	40	抗生物質	未回復	あり
女	■	1	放射線性肺臓炎	1	21	60	なし	未回復	なし
女	■	1	アレルギー性胞隔炎	1	145	141	抗生物質/ステロイド	回復	なし

当該試験において ILD の発現率を評価するため、担当医による報告に加えて、治験期間中にコンピュータ断層撮影（CT）画像にすりガラス影が認められ、何らかの呼吸器症状を伴った患者についても、IRC が ILD に該当するか否かを評価した。その結果、9 例が IRC で評価され（上表の ■ 歳女性と ■ 歳女性の症例を含む）、担当医により薬剤性肺炎（間質性）と判断された 1 例（上表の ■ 歳女性の症例）は、IRC でも ILD と判断された。担当医は ILD と診断しなかった 8 例については、1 例は IRC で ILD が疑われ、残り 7 例は IRC でも ILD が否定された。ILD が疑われた 1 例については、IRC にて本薬投与前より ILD を伴う陰影が指摘されており、本薬が ILD の遷延化に寄与している可能性は完全に否定することはできないと考えられた。よって、この症例を ILD 様事象に含めると、当該試験における ILD 様事象の発現率は、4/58 例（6.9%）となる。

以上より、当該試験にて認められた ILD 様事象はいずれも軽度であったが、ILD 様事象を来した場合は致死的な転帰をたどる可能性を否定することができないため、注意を要すると考える。

機構は、以下のように考える。

日本人患者における本薬投与による ILD 様事象の発現率について、既承認の ALK 阻害剤であるクリゾチニブの臨床試験における発現率と比較して、本薬の臨床試験で特段高い傾

向は認められなかった。ただし、①本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られること、及び②本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブの臨床試験において、外国人と比較して日本人患者で ILD の発現率が高く、また、ILD を発現して死亡に至った患者が認められていること（「平成24年2月20日付け審査報告書 ザーコリカプセル200mg、同カプセル250mg」参照）を考慮すると、本薬の投与に際しては、ILD の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中も継続的に ILD の発現に注意し、当該事象が発現した場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等により適切に注意喚起する必要があると考える。

3) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害を示す有害事象として、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象を集計した。

AF-001JP 試験における肝機能障害に関する有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.13.1)	薬剤に関連する肝障害 (AF-001JP 試験)	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	33 (56.9)	5 (8.6)
血中ビリルビン増加	20 (34.5)	2 (3.4)
AST 増加	19 (32.8)	0
ALT 増加	15 (25.9)	2 (3.4)
血中 ALP 増加	10 (17.2)	1 (1.7)
肝障害	1 (1.7)	0

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ

AF-001JP 試験において、重篤な肝機能障害は認められなかった。肝機能障害により投与中止に至った患者は、1/58 例 (1.7%) に認められ (ALT 増加 (Grade 3))、本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の休薬に至った肝機能障害は、血中ビリルビン増加 6 例、AST 増加 1 例、ALT 増加 2 例、ALP 増加 3 例であった。なお、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に該当する肝機能障害は確認されなかった。

機構は、以下のように考える。

AF-001JP 試験において、肝機能障害により本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例のみであり、当該事象は休薬により管理可能であったことから、本薬投与時には患者の状態に応じて、休薬等の適切な対応がなされることにより忍容可能と考える。しかしながら、①本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られること、及び②本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブの臨床試験において、肝不全により死亡に至った患者が認められたこと（「平成24年2月20日付け審査報告書 ザーコリカプセル200mg、同カプセル250mg」参照）から、本薬投与による肝機能障害については、添付文書等により適切に注意喚起する必要があると考える。

4) 好中球数減少及び白血球数減少

申請者は、本薬投与による好中球数減少及び白血球数減少について、以下のように説明している。

好中球数減少及び白血球数減少を含む造血障害を示す有害事象として、MedDRA SMQ「造

血障害による血球減少症」に該当する事象を集計した。

AF-001JP 試験における好中球数減少及び白血球数減少を含む造血障害の有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.13.1)	造血障害による血球減少症 (AF-001JP 試験)	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (29.3)	5 (8.6)
好中球数減少	15 (25.9)	4 (6.9)
白血球数減少	12 (20.7)	1 (1.7)
貧血	3 (5.2)	1 (1.7)
リンパ球数減少	1 (1.7)	0

AF-001JP 試験において、重篤な造血障害は 1/58 例(1.7%)に認められ(好中球数減少(Grade 3))、本薬との因果関係は否定されなかった。造血障害により投与中止に至った患者は認められなかった。本薬の休薬に至った造血障害は、好中球数減少 7 例、白血球数減少 1 例、貧血 1 例であった。

機構は、以下のように考える。

AF-001JP 試験において、造血障害により投与中止に至った有害事象は認められず、当該事象は休薬により管理可能であったことから、本薬投与時には患者の状態に応じて、休薬等の適切な対応がなされることにより忍容可能と考える。ただし、本薬投与による好中球数減少及び白血球数減少の発現状況については、一定頻度の有害事象が認められ、かつ、稀ながら重篤な有害事象も認められていることから、添付文書等により適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定され、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の内容が設定されていた。

- 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。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果については、申請どおり「*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」と設定することが適切であると判断した。ただし、AF-001JP 試験においては化学療法歴を有する患者が対象とされ、現時点では化学療法未治療の患者に対する本薬の臨床的有用性は明らかでないことから、申請者が設定した上記の効能・効果に関連する使用上の注意の項に当該内容も加えて、以下のように注意喚起する必要があると判断した。

- 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、IHC 法及び FISH 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。
- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、

本薬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。

1) 本薬の投与対象について

機構は、国内外の各種診療ガイドライン、腫瘍学の国際的な教科書の一つである De Vita, Hellman, and Rosenverg's Cancer: Principles & Practices of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 等において、本薬に関する記載はないことを確認した。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

AF-001JP 試験の結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与により、本薬と同様に *ALK* 阻害作用を有するクリゾチニブと比較して本薬の高い奏効率が認められ、かつ、忍容可能な安全性プロファイルが示されたことを踏まえると、本薬の高い臨床的有用性が期待され、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして本薬は位置付けられると考える。なお、本薬とクリゾチニブの臨床的位置付け及び使い分けについては、現在、下記の試験が実施中であり、明確にしていく予定である。

- 国内第Ⅲ相試験 (JO28928 試験)

化学療法未治療又は 1 レジメンの化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数: 200 例) を対象に、無増悪生存期間 (以下、「PFS」) を主要評価項目として、本薬とクリゾチニブの有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化比較試験。

また、AF-001JP 試験の結果、対象は二次治療以降の患者であったが、①前治療のレジメン数によらず一貫して高い奏効率が認められたこと (下表)、②PFS の結果 (中央値は推定不能だが、少なくとも 22 カ月以上 (2014 年 1 月 8 日時点の症例報告書情報に基づく投与期間の中央値からの推測))、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者の一次治療における標準的な治療である白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法の PFS 中央値 (3.87~8.5 カ月) よりも長くなる可能性が示唆されたこと等から、本薬は、一次治療も含め、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して高い臨床的有用性が期待できると考える。

奏効率 (RECIST Ver.1.1、IRC 判定、ITT)

		例数 (例)	奏効例 (例)	奏効率 [95%CI] (%)
有効性解析対象集団		46	43	93.5 [82.1, 98.6]
前治療のレジメン数	0*	1	1	100 [2.5, 100]
	1	21	18	85.7 [63.7, 97.0]
	2	9	9	100 [66.4, 100]
	3 以上	15	15	100 [78.2, 100]

CI: 信頼区間、*: 術後補助化学療法の終了後 6 カ月以内に再発した場合には AF-001JP 試験に組入れ可能とされた。

さらに、本薬と同様に *ALK* 阻害作用を有するクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者は AF-001JP 試験に組み入れられていないものの、現在、実施中の本薬の生物学的同等性試験 (JP28927 試験) (「(i) <提出された資料の概略>」の項参照) に当該患者が組み入れられ、クリゾチニブ既治療例で 70.8% (17/24 例、効果未確定 3 例を含む)、クリゾチニブ不応例で 65.0% (13/20 例、効果未確定 3 例を含む) の奏効率 (主治医判定) が認められたこと (2014 年 1 月 11 日データカットオフ) を考慮すると、本薬と同様の作用機序を有するクリゾチニブに不応となった *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対しても本薬の臨床的有用性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

AF-001JP 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、本薬は *ALK* 融合遺伝子陽性の切除

不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる旨の申請者の説明は受入れ可能である。ただし、AF-001JP 試験に組み入れられた患者は、化学療法歴を有する患者のみであり、化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性に関する情報が得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。

また、本承認申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施を十分に検討した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する必要があることから、添付文書等により当該内容について注意喚起する必要があると判断した。

2) *ALK* 融合遺伝子検査について

申請者は、本薬の作用機序を考慮すると、本薬により期待される効果を得るためには、*ALK* 融合遺伝子を適切な検査により確認することが重要であると考え、十分な経験を有する病理医又は検査施設において検査されるべきと判断し、承認申請時点の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること」と設定した旨を説明している。

また、申請者は、AF-001JP 試験における適格性を判定するための *ALK* 融合遺伝子の検査法（「(i) <提出された資料の概略> (1) 分析法」の項参照）について、以下のように説明している。

AF-001JP 試験では、*ALK* 融合遺伝子検査に使用する試料により、下記の2つの *ALK* 融合遺伝子の判定基準が設定されていた。

- ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍切片を用いる場合：
IHC 法（竹内らの提案する判定方法（PLoS One 2013; 8: e69794））により *ALK* 融合タンパクの発現状況を確認し、陰性と判定された場合には不適格とする。IHC 法で擬陰性、擬陽性又は陽性と判定された場合には、FISH 法で *ALK* 融合遺伝子の発現状況を確認し、陽性と判定された場合には適格とする。
- 凍結腫瘍組織及び腫瘍組織以外の試料（胸水、肺胞洗浄液、喀痰等）を用いる場合：
逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（以下、「RT-PCR」）法により *ALK* 融合遺伝子の発現状況の確認を行う。陰性又は判定不能と判断された場合には不適格、陽性と判断された場合には適格とする。

本薬の投与対象については、「肺癌患者における *ALK* 遺伝子検査の手引き」（日本肺癌学会バイオマーカー委員会編）、竹内らの提案する判定方法（PLoS One 2013; 8: e69794）等も参考にした上で、AF-001JP 試験で使用された検査法が選択されることが適切であると考えられる。なお、*ALK* 融合遺伝子検査の適切な資材を作成し、本薬により有効性が期待できる患者を適切に選択できるよう、医療機関に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍切片を用いる場合については、IHC 法と FISH 法の両方を用いた方法により *ALK* 融合遺伝子を判定することが適切であり、また、ヒストファイブ *ALK* iAEP キット及び Vysis *ALK* Break Apart FISH プローブキットを本薬のコンパニオン診断薬として、適応患者を選択することが適切であると判断した。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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、IHC 法及び FISH 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。

3) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「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。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、申請どおり上記の内容を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、「(i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」の項における検討の結果を踏まえ、以下のように設定することが適切であると判断した。

- 食事の影響を避けるため、本薬の投与時期は、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。

本薬の用法・用量及び減量・休薬について

申請者は、本薬の用法・用量の設定理由及び添付文書において本薬の減量・休薬の目安を設定する必要性について、以下のように説明している。

本薬の用法・用量を「300mgを1日2回、連日経口投与」と設定した理由は、AF-001JP試験の第I相部分において、最高用量である300mg BIDまでDLTは認められなかったため、第II相部分の用法・用量として300mg BIDを選択し、当該第II相部分でALK融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたためである。なお、海外においては、クリゾチニブに不応となったALK融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLC患者を対象として本薬が開発中であり、当該患者を対象として実施中の海外第I/II相試験(AF-002JG試験)の第I相部分の結果、第II相部分の推奨用量は600mg BIDと決定された。

また、下記の点を踏まえると、添付文書において本薬の減量・休薬の目安を設定する必要はないと考える。

- AF-001JP試験において減量基準が設定されていたものの、300mg BID投与された患者において、当該減量基準に該当し、減量した患者は認められなかったこと。
- AF-001JP試験において、Grade 4の血液毒性(血小板数減少又は好中球数減少)又はGrade 3以上の非血液毒性が発現した場合は、その毒性がGrade 1以下、又はベースライン時のGradeに軽快するまで休薬する旨の休薬基準が設定されていたものの、当該休薬基準は特別な基準ではないこと。

機構は、以下のように考える。

本薬の用法・用量については、本薬の一定の有効性及び安全性が示されたAF-001JP試験で設定された用法・用量を申請どおり設定することは可能と判断した。ただし、対象はクリゾチニブに不応となったALK融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLC患者であり、AF-001JP試験とは異なるものの、海外での推奨用量は600mg BIDとされており、本薬の用量については、今後も検討することが望ましいと考える。

添付文書において本薬の減量・休薬の目安を設定する必要はない旨の申請者の説明については了承した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の未知の副作用の検出及び副作用の発現状況等を確認することを目的として、本薬を使用したすべての患者を対象に、全例調査方式の使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、AF-001JP 試験において発現が認められ、かつ本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブの投与により死亡に至った患者が認められた ILD 及び肝機能障害を設定した。

調査予定症例数は、現時点において本薬の臨床使用経験は極めて限られていることから、発現率の低い（1%未満）未知の副作用を検出することが重要と考えること、及び本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブの市販直後調査における ILD の死亡率が 0.77%（4/520 例）であり、この半分程度の発現率であっても検出可能となるよう、0.3%の発現率の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 例以上検出可能な症例数として 1,000 例と設定する予定である。なお、1,000 例の登録には 1 年 6 カ月を要する見込みである。

本調査の観察期間は、AF-001JP 試験における本薬の投与期間の中央値は 15.8 カ月であったことから、AF-001JP 試験成績と比較可能な情報を収集するため 1 年 6 カ月と設定した。

機構は、以下のように考える。

本承認申請において提出された資料では、本薬の安全性情報は極めて限られていることから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考ええる。

重点調査項目については、下記の内容も確実に情報収集が可能となるように調査計画を工夫する必要があると考ええる。

- ILD の特徴（患者背景、画像所見、重症度、発現及び転帰までの期間、転帰、治療内容、治療への反応性、発現予測因子等）
- 肝機能障害の臨床的特徴（発現までの期間、症状持続期間、重症化の兆候等）

調査予定症例数については、申請者の説明を了承した。

観察期間については、申請者の計画どおり 1 年 6 カ月と設定することは可能と考えるが、全例調査から得られる情報の解析を早期に実施し、当該解析結果を基に調査計画の見直し等の検討を行う必要があると考ええる。

(6) 製造販売後のリスク最小化活動について

申請者は、製造販売後のリスク最小化活動について、以下のように説明している。

製造販売後調査の重点調査項目にも設定した ILD 及び肝機能障害について、AF-001JP 試験では重篤又は死亡に至った患者は認められていないが、①本薬投与時の安全性が検討された患者数は極めて限られること、②本薬と同様に ALK 阻害作用を有する他の薬剤で重篤又は死亡に至った患者が認められていること、③本薬の第Ⅲ相試験は現在実施中であり、検証的な位置付けの試験成績は得られていないこと等から、追加のリスク最小化活動として、市販直後調査の結果に基づく情報提供に加え、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供、患者向け資材の提供を行い、販売開始後初期の一定期間については、医薬品の使用条件の設定（医師要件及び施設要件の設定、適正使用に関する薬局への協力依頼、本薬投与前における投与対象患者の慎重な選定等）、及びウェブサイトによる本薬の最新の副作用発現状況の提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

申請者の計画する追加のリスク最小化活動の実施内容については特段の問題はないと考える。なお、申請者は、医薬品の使用条件の設定及びウェブサイトによる情報提供については販売開始後初期の一定期間実施する旨を説明しているが、当該リスク最小化活動につ

いては、販売開始後初期の一定期間ではなく、それ以降の、製造販売後調査の解析実施時点等、節目となる時期において適宜その継続の要否を検討することが適切と考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

国内第 I / II 相試験 (AF-001JP 試験)

①第 I 相部分

有害事象は 20mg 群 1/1 例 (100%)、40mg 群 1/1 例 (100%)、80mg 群 1/1 例 (100%)、160mg 群 3/3 例 (100%)、240mg (空腹時) 群 3/3 例 (100%)、240mg (食直後) 群 3/3 例 (100%)、300mg (空腹時) 群 6/6 例 (100%) 及び 300mg (食直後) 群 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない事象も全例に認められた。

登録例数が 1 例だった 20、40 及び 80mg 群において発現が認められた事象は、それぞれ、下痢、味覚異常、頭痛、倦怠感、背部痛、悪心、食欲減退、不眠症、発熱、喉頭炎、末梢性感覚ニューロパチー、光視症、処置による疼痛及び鼻漏 (以上、20mg 群)、鼻咽頭炎、好中球数減少、白血球数減少、頭痛、AST 増加、背部痛、血中ビリルビン増加、痙攣、疲労、ヘモグロビン減少、鼻炎、胆石症及び筋骨格硬直 (以上、40mg 群) 並びに便秘、頭痛、倦怠感、背部痛、口内炎、ALT 増加、悪心、造影剤アレルギー、食欲減退、口腔咽頭痛、上気道感染、血中ブドウ糖増加、発声障害、疲労、血中コレステロール増加、嚥下障害、喀血、末梢性ニューロパチー及び視野欠損 (以上、80mg 群) であり、このうち、40mg 群の好中球数減少 1 例は Grade 3 以上であった。

160mg 群で 2 例以上に発現した有害事象は、便秘、鼻咽頭炎及び背部痛各 2 例 (33.3%) であり、いずれも Grade 2 以下であった。

240mg (空腹時)、240mg (食直後)、300mg (空腹時) 及び 300mg (食直後) 群のいずれかで 2 例以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

240mg (空腹時)、240mg (食直後)、300mg (空腹時) 及び 300mg (食直後) 群のいずれかで 2 例以上に発現した有害事象

事象名	例数 (%)							
	240mg (空腹時) 群 3 例		240mg (食直後) 群 3 例		300mg (空腹時) 群 6 例		300mg (食直後) 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上						
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	0	6 (100)	3 (50.0)	6 (100)	2 (33.3)
便秘	0	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0	4 (66.7)	0
鼻咽頭炎	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0
下痢	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
好中球数減少	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
味覚異常	1 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0	5 (83.3)	0
白血球数減少	0	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
頭痛	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
倦怠感	0	0	0	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
AST 増加	0	0	0	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
口内炎	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
ALT 増加	0	0	0	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0
筋肉痛	1 (33.3)	0	0	0	4 (66.7)	0	0	0
悪心	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0

事象名	例数 (%)							
	240mg (空腹時) 群 3 例		240mg (食直後) 群 3 例		300mg (空腹時) 群 6 例		300mg (食直後) 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上						
発疹	0	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
体重増加	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
血中 ALP 増加	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
咳嗽	1 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
発熱	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
浮腫	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、160mg 群で 1/3 例 (33.3%)、240mg (食直後) 群で 1/3 例 (33.3%)、300mg (空腹時) 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、160mg 群で心電図 T 波逆転 1 例、240mg (食直後) 群で肺感染 1 例、300mg (空腹時) 群で好中球数減少及び痙攣各 1 例であった。このうち、160mg 群の心電図 T 波逆転 1 例、300mg (空腹時) 群の好中球数減少 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②第Ⅱ相部分

有害事象は 46/46 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 44/46 例 (95.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率が 10%以上の有害事象

事象名	例数 (%)	
	300mg (空腹時) 46 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	46 (100)	19 (41.3)
鼻咽頭炎	24 (52.2)	0
味覚異常	14 (30.4)	0
血中ビリルビン増加	14 (30.4)	1 (2.2)
発疹	14 (30.4)	0
AST 増加	13 (28.3)	0
便秘	12 (26.1)	0
血中クレアチニン増加	12 (26.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (21.7)	2 (4.3)
ALT 増加	10 (21.7)	2 (4.3)
好中球数減少	9 (19.6)	2 (4.3)
筋肉痛	8 (17.4)	0
体重増加	8 (17.4)	3 (6.5)
口内炎	8 (17.4)	0
血中 ALP 増加	7 (15.2)	1 (2.2)
上気道感染	7 (15.2)	0
悪心	7 (15.2)	0

事象名	例数 (%)	
	300mg (空腹時) 46 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
倦怠感	6 (13.0)	0
嘔吐	5 (10.9)	0
白血球数減少	5 (10.9)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、6/46 例 (13.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、脳浮腫、硬化性胆管炎、黄斑症、アレルギー性胞隔炎、橈骨骨折及び腫瘍出血各 1 例 (2.2%) であった。このうち、黄斑症、硬化性胆管炎及び腫瘍出血各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5/46 例 (10.9%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、硬化性胆管炎、ALT 増加、腫瘍出血、脳浮腫及びILD 各 1 例 (2.2%) であった。このうち、硬化性胆管炎、ALT 増加、腫瘍出血及びILD 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、未分化リンパ腫キナーゼ (以下、「ALK」) 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ALK のリン酸化を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、本薬の効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アレセンサカプセル 20mg、同カプセル 40mg
[一 般 名]	アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 7 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、アレクチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）は癌細胞の増殖の本体 (Oncogenic driver) を標的とした薬剤であり、分子的診断による理論的根拠に基づいた薬剤であることを考慮すると、化学療法歴を有する未分化リンパ腫キナーゼ (Anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」) 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」) 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（以下、「AF-001JP 試験」）で認められた奏効率の結果等から、化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと総合的に判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 本薬の有効性については、現時点では AF-001JP 試験に組み入れられた、極めて限られた患者数での検討結果しか得られていないため、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象として現在実施中の国内第 III 相試験（以下、「JO28928 試験」）の結果を基に再度評価する必要がある。

機構は、以下のように考える。

肺癌に対して抗悪性腫瘍剤により延命を得ることは重要であり、本薬のように投与対象が限定される場合であっても、全生存期間等を主要評価項目とした比較臨床試験において、薬剤の有用性を示すことは極めて重要であると考え。したがって、現在実施中の JO28928 試験の結果は重要な情報であると考えことから、当該試験を確実に完遂し、試験成績が得られた際には、遅滞なく適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。また、当該試験成績を基に、必要に応じて添付文書の見直し等を速やかに検討する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、肝機能障害、並びに好中球数減少及び白血球数減少であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意すべきであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされ、かつ ILD 等

の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は日本人 NSCLC 患者において忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本承認審査において検討された患者数は極めて限られていることから、現時点で収集可能なすべての安全性情報を確認する必要がある。

機構は、審査報告(1)作成以降に追加された本薬の最新の安全性情報について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AF-001JP 試験のデータカットオフ日(2013年4月18日)以降にはじめて発現した重篤な有害事象(2014年2月14日データカットオフ)は、肺感染2例(3.4%)、肺炎、細菌性前立腺炎及び髄膜転移各1例(1.7%)であり、このうち、細菌性前立腺炎*1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

*: 本薬の投与開始後771日目に発現し、本薬の休薬及び抗生物質の投与が行われ、786日目に回復した。

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象として現在実施中の生物学的同等性試験(JP28927 試験)において発現した重篤な有害事象は、肺動脈血栓症、意識消失及び肝障害各1例(2.9%)であった。このうち、肺動脈血栓症*1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

*: 本薬の投与開始後83日目に発現し、抗凝固薬の投与が行われ、169日目に回復した。

JO28928 試験における重篤な有害事象は、腎機能障害及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各1例(同一患者)であり、いずれも*本薬との因果関係が否定されなかった。

*: 本薬の投与開始後15日目に発現し、本薬の休薬及び乳酸リンゲル液の投与が行われ、転帰は未回復であった。

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象として現在実施中の海外第 I / II 相試験(AF-002JG/NP28761 試験)における重篤な有害事象は、呼吸困難、急性腎不全、失神、心嚢液貯留、中枢神経系転移、痙攣、悪心、嘔吐、塞栓性脳卒中及び薬剤性肝障害各1例であった。このうち、薬剤性肝障害*1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

*: 本薬の投与開始後24日目に発現し、本薬の休薬が行われ、55日目に軽快した。

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象として現在実施中の海外第 I / II 相試験(NP28673 試験)における重篤な有害事象は、嘔吐4例、呼吸困難3例、咯血、硬膜下血腫、うつ病、便秘、腸管穿孔、無力症、気管支痙攣、肺炎、靱帯断裂、肺塞栓症、乳癌及び倦怠感各1例であった。このうち、嘔吐*1²例、うつ病*2、便秘*3、腸管穿孔*4及び肺炎*5各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

*1: 1例は本薬の投与開始後7日目に発現し、消化管運動改善薬及びステロイドの投与が行われ、10日目に回復した。また、他の1例は本薬の投与開始後109日目に発現し、抗潰瘍薬の投与が行われ、本薬の投与継続の有無及び転帰は不明であった。

*2: 本薬の投与開始後10日目に発現し、本薬の休薬及び抗不安薬の投与が行われ、17日目に回復した。

*3: 本薬の投与開始後11日目に発現し、転帰は未回復であった。当該症例の詳細な経過については報告されていない。

*4: 本薬の投与開始後19日目に発現し、本薬の投与は中止され、26日目に死亡した。CTにて大腸憩室の穿孔が確認されている。

*5: 本薬の投与開始後28日目に発現し、本薬の投与中止、抗生物質及びステロイド等の投与が行われ、転帰は軽快であった。

以上より、審査報告(1)作成以降に追加された最新の安全性情報を基に製造販売後の安全対策の変更を必要とする新たな知見は得られていないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、海外臨床試験において、腸管穿孔により死亡に至った患者が認められたことから、本薬投与による腸管穿孔については、添付文書により適切に注意喚起を行う必要があると判断した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、本薬の効能・効果を、申請どおり「*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」と設定することが適切であると判断した。ただし、AF-001JP 試験に組み入れられた患者は、化学療法歴を有する患者のみであり、化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性に関する情報が得られていないこと等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定する必要があると判断した。

- 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。
- 化学療法未治療患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を、申請どおり「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。」と設定することは可能であると判断した。

- 食事の影響を避けるため、本薬の投与時期は、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的として、本薬が投与された *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者全症例を対象とし、調査予定症例数 1,000 例、観察期間を1年6カ月とした製造販売後調査(以下、

「本調査」を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、ILD 及び肝機能障害を設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)における「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、重点調査項目については、ILD、肝機能障害に加えて好中球減少及び白血球減少を追加し、ILD の特徴（患者背景、画像所見、重症度、発現及び転帰までの期間、転帰、治療内容、治療への反応性、発現予測因子等）及び肝機能障害の臨床的特徴（発現までの期間、症状持続期間、重症化の兆候等）も確実に情報収集が可能となるように調査計画を工夫する必要があると判断した。さらに、解析対象症例数及び観察期間については、申請者の計画どおり設定することは差し支えないと考えるが、全例調査から得られる情報の解析を早期に実施し、当該解析結果を基に調査計画の見直し等の検討を行う必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、本調査において、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、現時点において本薬に関して得られている安全性及び有効性の情報は極めて限られており、現在実施中の JO28928 試験の結果等、今後、得られてくる情報は重要と考えることから、臨床研究の結果を含め、本薬に関する新たな情報が得られた場合には、遅滞なく適切に医療現場へ情報提供する等の必要な措置を講じるよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

さらに、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。また、審査報告(1)における「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後のリスク最小化活動について」の項における検討の結果を踏まえ、下表のとおり追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • 好中球減少及び白血球減少 	<ul style="list-style-type: none"> • 徐脈 • QT 間隔延長 • 視覚障害 • 消化管穿孔 	<ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用 • 肝機能障害患者での使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性（使用成績調査） • ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした本薬とクリゾチニブとの有効性の比較（国内第Ⅲ相試験（JO28928 試験）の製造販売後臨床試験） 		

医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（計画の骨子（案）は下表参照） 製造販売後臨床試験（JO28928 試験） 製造販売後臨床試験（AF-001JP 試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 WEB サイトによる情報提供 医薬品の使用条件の設定 過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策

製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における未知の副作用の検出、ILD 及び肝機能障害をはじめとする副作用発現率の把握、並びに副作用発現に影響を与える要因の探索を行うこと
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	投与開始後 1 年 6 カ月
予定症例数	1,000 例
主な調査項目	重点調査項目：ILD、肝機能障害、好中球減少及び白血球減少 上記以外の主な調査項目：患者背景（原疾患に関する治療歴、組織型、Stage、原発巣（部位）、転移巣（部位）、喫煙歴、ALK 融合遺伝子検査、アレルギー歴、肺関連の既往歴、肝機能障害の有無等）、有害事象、臨床検査値等

(6) その他

専門協議において、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 海外では、600mg 1 日 2 回（以下、「BID」）投与が本薬の推奨用法・用量とされ、開発されていることから、日本人 NSCLC 患者における本薬 600mg BID の臨床的有用性についても検討する必要がある。
- 現時点では逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（以下、「RT-PCR」）法による診断薬は開発されていないが、AF-001JP 試験では、凍結腫瘍組織及び腫瘍組織以外の試料（胸水、肺胞洗浄液、喀痰等）を用いて、RT-PCR 法により ALK 融合遺伝子の有無を判定する基準が設定されていた。RT-PCR 法により ALK 融合遺伝子陽性と判定された患者に対して本薬の有効性が期待できるのであれば、RT-PCR 法を用いた診断薬が開発されることが望ましい。

機構は、AF-001JP 試験において、凍結腫瘍組織及び腫瘍組織以外の試料（胸水、肺胞洗浄液、喀痰等）を用いて RT-PCR 法により ALK 融合遺伝子陽性と判定された患者に対して本薬の有効性が期待されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように説明した。

AF-001JP 試験の第Ⅱ相部分において RT-PCR 法により ALK 融合遺伝子陽性と判定された患者 7 例（うち、5 例は胸水、気管支洗浄液等を用いて、RT-PCR 法のみで検査が行われた）全例で部分奏効（PR）が認められたことから、RT-PCR 法により ALK 融合遺伝子陽性と判定された患者に対しても本薬の有効性は期待されると考える。

機構は、以下のように考える。

日本人 NSCLC 患者における本薬 600mg BID 投与の有効性及び安全性については検討されおらず、本薬 600mg BID 投与と 300mg BID 投与との臨床的有用性の差異については明らかではないことから、今後、当該内容について積極的に検討するべきであると考えます。

また、申請者は RT-PCR 法により ALK 融合遺伝子陽性と判定された患者に対しても本薬の有効性は期待される旨を説明しており、RT-PCR 法のみでの検査しかできない患者がいることも踏まえると、RT-PCR 法を用いた診断薬が開発されることが望ましいと考える。

以上より、機構は、今後、上記の点について積極的に検討を行う等するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（治験薬投与に係る規定の不遵守、検査項目の一部未実施、腫瘍病変の評価に係る規定の不遵守）及び原資料（薬物濃度測定のための採血時刻の記録の一部）の保存不備が認められた。以上の改善すべき事項が認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
24	23	妊娠 <u>20</u> 日に	妊娠 <u>28</u> 日に
28	下 16	PK 解析対象 <u>61</u> 例	PK 解析対象 <u>70</u> 例
38	表中	93.5 [82.1, <u>100</u>]	93.5 [82.1, <u>98.6</u>]
		100 [<u>66</u> , 100]	100 [<u>66.4</u> , 100]
42	下 6	<u>いずれも Grade 2 以下</u> であった。	<u>このうち、40mg 群の好中球数減少 1 例は Grade 3 以上</u> であった。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [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
- [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。
- [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。

[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。

[禁忌]

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

[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。
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。