

審議結果報告書

令和 2 年 2 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アレセンサカプセル150 mg
[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] 令和元年6月3日

[審 議 結 果]

令和2年1月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年1月8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 150 mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和元年6月3日
[剤 形・含 量] 1カプセル中にアレクチニブ塩酸塩 161.33 mg (アレクチニブとして 150 mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 437 号、令和元年5月30日付け薬生薬審発 0530 第 12 号)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の *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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、好中球減少及び白血球減少、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔並びに血栓塞栓症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 11 月 22 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] アレセンサカプセル 150 mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 6 月 3 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にアレクチニブ塩酸塩 161.33 mg (アレクチニブとして 150 mg) を含有するカプセル剤

[申請時の効能・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
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
(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 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
通常、成人にはアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。

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、成人及び体重 35 kg 以上の小児にはアレクチニブとして 1 回 300 mg を
1 日 2 回、体重 35 kg 未満の小児には 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する。
(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	13
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	14

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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。

本邦において、本薬は、2014 年 7 月に「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」を効能・効果として、承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に対する臨床開発として、独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センターにより、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の革新的がん医療実用化研究事業による医師主導治験として、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした第Ⅱ相試験（ALC-ALCL 試験）が 2015 年 3 月から実施された。

なお、2019 年 11 月時点において、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、ALC-ALCL 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2019 年 5 月に「ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（31 薬）第 437 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 1.5 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

がん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。

6.2.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：ALC-ALCL 試験＜2015年5月～実施中〔データカットオフ日：2017年12月10日〕＞）

6歳以上の再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性のALCL患者10例（PK解析対象は10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。用法・用量は、年齢を問わず、体重35kg以上の患者には本薬1回300mg、体重35kg未満の患者には本薬1回150mgをそれぞれBIDで反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。本薬のPKパラメータは表1のとおりであった。

表1 本薬のPKパラメータ

用量 (mg)	年齢区分	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{10h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
150	6歳以上 15歳未満 ^{*2}	1	2	182、214	6.18、10.0	536、1,090	—
		21	2	342、672	3.92、4.00	2,310、4,680	—
300	6歳以上 15歳未満 ^{*3}	1	2	79.1、89.6	3.72、3.97	486、597	—
		21	2	489、937	3.88、5.97	4,220、7,420	—
	15歳以上 ^{*4}	1	6	62.6 (74.0)	4.86 (2.00, 7.95)	333 (87.5)	4.72 (26.8) ^{*5}
		21	5	396 (37.2)	4.03 (0, 8.17)	2,990 (38.2)	11.6 (73.9) ^{*5}
	全体 (6歳以上)	1	8	67.5 (62.7)	3.99 (2.00, 7.95)	376 (72.0)	4.72 (26.8) ^{*5}
		21	7	461 (46.2)	4.03 (0, 8.17)	3,580 (47.7)	11.6 (73.9) ^{*5}

幾何平均値（変動係数%）（n=2の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）、*2：6歳（20kg）及び10歳（30.5kg）の患者が組み入れられた、*3：12歳（47及び65.2kg）の患者が組み入れられた、*4：19歳以上（55～71.7kg）の患者が組み入れられた、*5：n=3、—：算出せず

6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

ALC-ALCL試験の結果を基に、本薬の曝露量（C_{max}及びAUC_{10h}）と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

本薬のC_{max}及びAUC_{10h}¹⁾と最良総合効果との関連について検討された。その結果、本薬のC_{max}及びAUC_{10h}と最良総合効果との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬のC_{max}及びAUC_{10h}¹⁾と、本薬との因果関係が否定できないGrade3以上の有害事象の発現との関連について検討された。その結果、本薬のC_{max}及びAUC_{10h}と上記の有害事象の発現の有無との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

¹⁾ 第21日目の実測値。

6.R.1 体重別の本薬の PK の差異について

ALC-ALCL 試験における本薬の用法・用量は、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国内第 I 相試験 (JP28927 試験) の結果に基づくシミュレーションの結果等を考慮し、体重 35 kg 以上の患者には、本薬 300 mg を BID で連日経口投与、体重 35 kg 未満の患者には、本薬 150 mg を BID で連日経口投与すると設定された (7.R.4 参照)。

申請者は、ALC-ALCL 試験 (6.2.1 参照) の結果に基づき、両患者集団における本薬の PK の差異について、以下のように説明している。

第 1 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_{10h} は、体重 35 kg 以上 (6 歳以上) の患者と比較して体重 35 kg 未満の患者で高値を示す傾向が認められた。しかしながら、体重 35 kg 未満の患者の例数は極めて限られていることに加え、 C_{max} 及び AUC_{10h} のばらつきが大きいことを考慮すると、両者間で本薬の PK に明確な差異があると判断できない。また、体重 35 kg 未満の患者における第 21 日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{10h} の個別値は、体重 35 kg 以上 (6 歳以上) の患者の範囲内 (それぞれ 264~937 ng/mL 及び 1,960~7,420 ng·h/mL) であった。

以上より、体重 35 kg 以上の患者に本薬 300 mg BID 投与した際と体重 35 kg 未満の患者に本薬 150 mg BID 投与した際との間で、本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第 1 日目における本薬の曝露量は体重 35 kg 以上 (6 歳以上) の患者と比較して体重 35 kg 未満の患者で高値を示す傾向が認められているものの、体重 35 kg 未満の患者に本薬 150 mg BID 投与した際の PK データは極めて限られていることから、現時点において体重 35 kg 以上の患者に本薬 300 mg BID 投与した際と体重 35 kg 未満の患者に本薬 150 mg BID 投与した際の本薬の PK の差異について明確に結論付けることには限界があると考ええる。したがって、体重 35 kg 未満の患者に本薬 150 mg BID 投与した際の PK に関する情報については、公表論文を含め引き続き情報収集し、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判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

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	ALC-ALCL	II	再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者 (6 歳以上)	10 ①8 ②2	①体重 35 kg 以上の場合:本薬 300 mg を BID で経口投与 ②体重 35 kg 未満の場合:本薬 150 mg を BID で経口投与	有効性 安全性 PK

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : ALC-ALCL 試験<2015 年 5 月~実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 12 月 10 日] >)

6歳以上の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性²⁾ の ALCL 患者（目標症例数：10 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、年齢を問わず、体重 35 kg 以上の患者には本薬 1 回 300 mg、体重 35 kg 未満の患者には本薬 1 回 150 mg をそれぞれ BID で連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 10 例全例（体重 35 kg 以上の患者 8 例、体重 35 kg 未満の患者 2 例）に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Revised RC（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく中央判定による奏効率³⁾ は、表 3 のとおりであった。

表 3 最良総合効果及び奏効率（中央判定、2017 年 12 月 10 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	10 例
CR	6 (60.0)
PR	2 (20.0)
SD	0
PD	2 (20.0)
奏効 (CR+PR)	8
奏効率 [90%CI] * (%)	80.0 [56.2, 95.9]

*：逆正弦変換に基づく信頼区間

なお、再発⁴⁾ の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者における中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は、100 [NE, NE] (6/6 例) であり、難治性⁵⁾ の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者における中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は、50.0 [13.4, 86.6] (2/4 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は 1/10 例 (10.0%) に認められ、死因は未分化大細胞型リンパ腫 (T 細胞及びヌル細胞型) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、小児を含む再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 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。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

ALC-ALCL 試験において、事前に計画された逆正弦変換に基づく方法で算出された奏効率の 90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (50%) を上回った (7.1.1.1 参照)。なお、当該試験の奏効率について、二項分布に基づく正確な方法 (Clopper-Pearson 法) により算出した奏効率 (%) の 90%CI の下限値は 49.3%であった。

²⁾ 初回診断時又は再発時のいずれかで採取された組織を用いて、IHC 法により *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL であることが確定診断されていることと定義された。

³⁾ 再発又は難治性の PTCL 患者を対象としたプララトレキサートの海外第 II 相試験における ALCL 患者での奏効率 (35%) (J Clin Oncol 2011; 29: 1182-9) 等を参考に、閾値奏効率が 50% と設定された。

⁴⁾ 標準的な化学療法後に再発又は増悪した患者。

⁵⁾ 標準的な化学療法中に PD となった、又は治療後に CR 若しくは PR が得られなかった患者。

また、ALC-ALCL 試験において、体重 35 kg 以上の患者（本薬 300 mg BID 投与）及び体重 35 kg 未満の患者（本薬 150 mg BID 投与）での、Revised RC に基づく中央判定による奏効率 [90%CI]（%）は、それぞれ 75.0 [47.1, 94.7]（6/8 例）及び 100 [NE, NE]（2/2 例）、6 歳以上 15 歳未満及び 15 歳以上の患者での、Revised RC に基づく中央判定による奏効率 [90%CI]（%）は、それぞれ 100 [NE, NE]（4/4 例）及び 66.7 [33.7, 92.4]（4/6 例）であった。

申請者は、ALC-ALCL 試験で主要評価項目として設定された奏効率について、以下のように説明している。

再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療法は確立されていないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。また、ALC-ALCL 試験の有効性の結果について、二項分布に基づく正確な方法 (Clopper-Pearson 法) で算出された奏効率の 90%CI の下限値 (49.3%) は閾値奏効率を上回らなかったことには注意が必要であるものの、ALC-ALCL 試験において事前に設定された達成基準を満たしたことに加え、本薬投与により一定の奏効が認められたこと等を考慮すると、小児を含む再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 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、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要とされた事象（ILD、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、消化管穿孔、血栓塞栓症、徐脈、QT 間隔延長及び視覚障害）（「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」及び「アレセンサカプセル 150 mg 添付文書」参照）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注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があるが、がん化学療法の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応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。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、ALC-ALCL 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、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。

ALC-ALCL 試験における安全性の概要⁶⁾ は、表 4 のとおりであった。

⁶⁾ ALC-ALCL 試験において、本薬の休薬及び減量に至った有害事象は収集されなかった。

表 4 安全性の概要 (ALC-ALCL 試験)

	例数 (%)		
	全体集団	体重 35 kg 以上の患者 (300 mg BID 投与)	体重 35 kg 未満の患者 (150 mg BID 投与)
	10 例	8 例	2 例
全有害事象	10 (100)	8 (100)	2 (100)
Grade3 以上の有害事象	5 (50.0)	5 (62.5)	0
死亡に至った有害事象	1 (10.0)	1 (12.5)	0
重篤な有害事象	2 (20.0)	2 (25.0)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

重篤な有害事象は、急性扁桃炎及び未分化大細胞型リンパ腫 (T 細胞及びヌル細胞型) 各 1 例 (10%) であり、うち、急性扁桃炎 1 例で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。

申請者は、ALC-ALCL 試験の安全性情報を基に、①体重 35 kg 以上の患者 (本薬 300 mg BID 投与) と体重 35 kg 未満患者 (本薬 150 mg BID 投与) との間、及び②成人患者 (15 歳以上) 及び小児患者 (6 歳以上 15 歳未満) との間の本薬の安全性プロファイルの差異について、それぞれ以下のように説明している。

全体集団で 3 例以上に認められた有害事象のうち、体重 35 kg 以上の患者及び体重 35 kg 未満の患者での有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであった。

体重 35 kg 未満の患者数が極めて限られていること等から評価には限界があるものの、両患者間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。

表 5 体重 35 kg 以上及び体重 35 kg 未満の患者での有害事象の発現状況 (ALC-ALCL 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.14.0)	例数 (%)			
	体重 35 kg 以上の患者 8 例		体重 35 kg 未満の患者 2 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	5 (62.5)	2 (100)	0
胃腸障害				
下痢	3 (37.5)	0	1 (50.0)	0
口内炎	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (50.0)	0
便秘	2 (25.0)	0	1 (50.0)	0
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	2 (25.0)	0	2 (100)	0
気管支炎	2 (25.0)	0	1 (50.0)	0
神経系障害				
頭痛	3 (37.5)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
斑状丘疹状皮疹	2 (25.0)	0	2 (100)	0
臨床検査				
血中 ALP 増加	3 (37.5)	0	1 (50.0)	0

成人患者 (6 例) と比較して小児患者 (4 例) で発現率が 50%以上高かった有害事象は、下痢 (小児患者: 3 例 (75.0%)、成人患者: 1 例 (16.7%)、以下、同順)、上気道感染 (3 例 (75.0%)、1 例 (16.7%)、斑状丘疹状皮疹 (3 例 (75.0%)、1 例 (16.7%)、嘔吐 (2 例 (50.0%)、0 例)、倦怠感 (2 例 (50.0%)、0 例)、発熱 (2 例 (50.0%)、0 例)、そう痒症 (2 例 (50.0%)、0 例)、高尿酸血症 (2 例 (50.0%)、0 例)、アレルギー性鼻炎 (2 例 (50%)、0 例) であった。成人患者と比較して小児患者で発現率が高

く、かつ複数例に認められた Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

小児患者数が極めて限られていること等から評価には限界があるものの、両患者間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。

機構は、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者と、既承認の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者との間における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ALC-ALCL 試験及び *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Ⅲ相試験（JO28928 試験）の本薬群における安全性の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 ALC-ALCL 試験及び JO28928 試験の本薬群の安全性の概要		
	例数 (%)	
	ALC-ALCL 試験	JO28928 試験
	10 例	本薬群 103 例
全有害事象	10 (100)	101 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	5 (50.0)	38 (36.9)
死亡に至った有害事象	1 (10.0)	0
重篤な有害事象	2 (20.0)	28 (27.2)
投与中止に至った有害事象	0	12 (11.7)

JO28928 試験の本薬群と比較して、ALC-ALCL 試験で発現率が 20%以上高かった有害事象は、下痢（ALC-ALCL 試験：4 例（40.0%）、JO28928 試験：12 例（11.7%）、以下、同順）、血中 ALP 増加（4 例（40.0%）、3 例（2.9%））、斑状丘疹状皮疹（4 例（40.0%）、7 例（6.8%））、疼痛（2 例（20.0%）、0 例）であった。JO28928 試験の本薬群と比較して、ALC-ALCL 試験で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）⁷⁾において、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 654 例（53.6%）に認められた。発現率が 5%以上の本薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中クレアチニン増加 100 例（8.2%）、AST 増加 87 例（7.1%）、ALT 増加 87 例（7.1%）、血中ビリルビン増加 77 例（6.3%）及び便秘 72 例（5.9%）であった。本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 122 例（10.0%）に認められた。発現率が 0.3%以上の本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は ILD 38 例（3.1%）、貧血 11 例（0.9%）、肺臓炎 6 例（0.5%）、並びに好中球数減少及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加各 5 例（0.4%）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALC-ALCL 試験において発現率が高かった有害事象については注意が必要である。しかしながら、当該事象はいずれも非重篤な有害事象であったこと等を考慮すると、がん化学療法の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、小児を含む再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL において本薬は忍容可能と判断した。

⁷⁾ 平成 26 年 9 月 5 日から開始され、平成 27 年 6 月 30 日までに投与開始され、かつ平成 29 年 3 月 31 日までに本調査に登録された 1,251 例のうち、1,221 例が安全性解析対象とされた。

7.R.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、「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」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン⁸⁾ 及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁹⁾ における、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL に対する本薬の記載内容はなかった。

機構は、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者における本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦において、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL に対する標準的治療は確立しておらず、治療選択肢は極めて限られている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編）等）。以上のような状況において、小児を含む再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした ALC-ALCL 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）等から、本薬は当該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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALC-ALCL 試験の結果、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと等を考慮すると、本薬は当該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判断した。なお、本邦において、再発又は難治性の ALCL に対してブレンツキシマブ ベドチン等が承認されているが、当該抗悪性腫瘍剤と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬と当該抗悪性腫瘍剤との使い分けについては不明であり、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

7.R.3.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした ALC-ALCL 試験において、本薬の臨床的有用性が認められた（7.R.1 及び 7.R.2 参照）ことから、本薬の効能・効果を「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」と設定した。

⁸⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版第 2 版 日本血液学会編、小児白血病・リンパ腫ガイドライン 2016 年版第 3 版 一般社団法人日本小児血液・がん学会編及び NCCN ガイドライン（v.2.2019）。

⁹⁾ 新臨床腫瘍学 改訂第 5 版 南江堂、Cancer: Principles and Practice of Oncology, 11th edition（Wolters Kluwer, 2018, Netherlands）、Williams Hematology, 9th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA）及び Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th edition（Wolters Kluwer, 2016, USA）。

また、本薬は *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認された患者に対して投与される必要があることに加えて、*ALCL* の診断時に *ALK* 融合遺伝子の検査が実施されること等も考慮し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人及び体重 35 kg 以上の小児にはアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回、体重 35 kg 未満の小児には 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する。」と設定されていた。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* に対する本薬の用法・用量を「通常、アレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、体重 35 kg 未満の場合の 1 回投与量は 150 mg とする。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

ALC-*ALCL* 試験での本薬の用法・用量は、下記の点等を考慮し、体重 35 kg 以上の患者には、本薬 300 mg を BID で連日経口投与、体重 35 kg 未満の患者には、本薬 150 mg を BID で連日経口投与すると設定された。

- *in vitro* における *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 由来細胞株及び *ALCL* 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用は同程度であったこと（「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」参照）から、既承認の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する用法・用量である本薬 300 mg BID 投与は、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* に対しても忍容可能であり、かつ有効性が期待できると考えたこと。
- 下記の点等から、体重 35 kg 未満の *ALCL* 患者に対しては、年齢にかかわらず本薬の用法・用量を、150 mg BID 投与と設定することが適切と考えたこと。
 - *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象に、本薬 300 mg BID 投与時の PK 等を検討した国内第 I 相試験（JP28927 試験）の結果に基づくシミュレーションの結果、6 歳の小児に相当する体重 20 kg の患者での定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度は、体重 60 kg の患者と比較して、約 2.3 倍高値を示すと推定されたことから、ALC-*ALCL* 試験の組入れ対象とされた 6 歳以上の小児患者に対しては、成人患者において忍容性が確認された曝露量を超えないように本薬の投与量を設定する必要があると考えたこと。
 - 本薬 300 mg BID 投与の忍容性が確認された JP28927 試験に組み入れられた被験者の体重分布の 95%範囲の下限値は 35 kg であったことから、体重 35 kg を閾値として、当該閾値よりも低体重の患者に対する本薬の用法・用量として、上記の JP28927 試験の結果に基づくシミュレー

ションの結果等を考慮し、300 mg BID 投与の半量である 150 mg BID 投与と設定することが適切と考えたこと。

- 体重 35 kg は、10 又は 11 歳の小児の平均体重である（平成 28 年国民健康・栄養調査報告 厚生労働省）ものの、成人患者であっても体重 35 kg 未満の場合が想定されたこと。

上記の設定で実施された ALC-ALCL 試験の結果、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められ、かつ体重 35 kg 以上の患者（本薬 300 mg BID 投与）と体重 35 kg 未満の患者（本薬 150 mg BID 投与）との間で、本薬の PK、有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと（6.R.1、7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、当該試験での設定に基づき、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL に係る申請用法・用量を設定した。ただし、下記の点等から、体重 35 kg 未満の成人患者¹⁰⁾の用法・用量については、ALC-ALCL 試験で設定された用法・用量ではなく、既承認の NSCLC 患者に対する用法・用量と同様に、体重にかかわらず 300 mg BID 投与と設定した。

- ①*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 (AF-001JP 試験) において、本薬 300 mg BID 投与は、検討された用量範囲の中で最大の腫瘍縮小効果が得られたこと、②*in vitro* における *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 由来細胞株及び ALCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用は同程度であり（「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」参照）、ALCL においても NSCLC と同様の用量反応性が期待できると考えること等から、150 mg BID 投与よりも 300 mg BID 投与の方が、より高い有効性が期待できると考えること。
- 以下の点等を考慮すると、安全性の観点からは、成人の ALCL 患者における本薬の用法・用量を、既承認の NSCLC と同様に体重にかかわらず 300 mg BID 投与と設定することは可能と考えること。
 - 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）（安全性解析対象症例 1,221 例¹¹⁾）において、①体重 40 kg 未満、②体重 40 kg 以上 50 kg 未満、③体重 50 kg 以上 60 kg 未満、④体重 60 kg 以上 70 kg 未満及び⑤体重 70 kg 以上の集団での副作用の発現率（%）は、それぞれ①50.7（38/75 例）、②55.9（161/288 例）、③57.1（217/380 例）、④54.6（143/262 例）及び⑤42.9（73/170 例）であり、体重別の副作用発現率に明確な差異は認められなかったこと。
 - 再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者と *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.2 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALC-ALCL 試験で本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL に対する本薬の用法・用量の設定することが適切であると判断した。なお、体重 35 kg 未満の成人の ALCL 患者に対する本薬の用法・用量については、上記の判断に加えて、下記の点等も考慮し、ALC-ALCL 試験での設定に基づき、150 mg BID 投与と設定することが適切と考える。

¹⁰⁾ ALC-ALCL 試験においては、体重 35 kg 未満の成人（15 歳以上）の患者は組み入れられなかった。

¹¹⁾ 体重が 35 kg 未満の患者は 17 例であった。

- *in vitro* での検討結果等に基づき、本薬 150 mg BID 投与よりも本薬 300 mg BID 投与がより高い有効性が期待できる旨の申請者の説明には限界があると考えること。
- ALC-ALCL 試験における体重 35 kg 未満の小児の ALCL 患者における本薬 150 mg BID 投与の奏効率は 100 % (2/2 例) であったこと (7.R.1 参照)。

以上より、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL に対する本薬の用法・用量は、「通常、アレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、体重 35 kg 未満の場合の 1 回投与量は 150 mg とする。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL に係る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。

成人の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL 患者については、下記の理由等から、現時点では当該患者における安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する予定である。

- ALC-ALCL 試験での成人患者の検討例数は限られているものの、当該患者の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果である *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められておらず (7.R.2 参照)、現時点で新たな懸念は認められていないこと。
- *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する製造販売後調査が実施されており、成人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

一方、小児患者については、ALC-ALCL 試験における小児患者の検討例数が極めて限られていること等から、当該患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、小児の副作用発現状況を広く確認するために、医薬品リスク管理計画において設定されている全ての安全性検討事項¹²⁾ を本調査の安全性検討事項に設定した。

調査予定症例数については、症例数が極めて限られていることから、実施可能性を考慮し、10 例と設定した。

観察期間については、ALC-ALCL 試験の小児患者における本薬の投与期間¹³⁾、及び NSCLC 患者を対象とした使用成績調査の観察期間が 18 カ月間であったことを考慮し、18 カ月間と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

¹²⁾ ILD、肝機能障害、好中球減少及び白血球減少、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔並びに血栓塞栓症。

¹³⁾ 2017 年 12 月 10 日データカットオフ時点における本薬の投与期間の中央値は 505.5 日であった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（ALC-ALCL 試験）

有害事象は 10/10 例（100%）に認められ、全例で本薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.14.0)	例数 (%) 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (100)	5 (50.0)
胃腸障害		
下痢	4 (40.0)	0
口内炎	3 (30.0)	1 (10.0)
便秘	3 (30.0)	0
悪心	2 (20.0)	0
嘔吐	2 (20.0)	0
口唇炎	2 (20.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	2 (20.0)	0
末梢性浮腫	2 (20.0)	1 (10.0)
発熱	2 (20.0)	0
疼痛	2 (20.0)	1 (10.0)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	4 (40.0)	0
気管支炎	3 (30.0)	0
眼障害		
結膜炎	2 (20.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦郭障害		
アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	0
咳嗽	2 (20.0)	0
神経系障害		
頭痛	3 (30.0)	0
代謝及び栄養障害		
高尿酸血症	2 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	4 (40.0)	0
そう痒症	2 (20.0)	0
皮膚乾燥	2 (20.0)	0
臨床検査		
血中 ALP 増加	4 (40.0)	0
AST 増加	2 (20.0)	0
好中球数減少	2 (20.0)	2 (20.0)

重篤な有害事象は、2/10 例（20.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、未分化大細胞型リンパ腫（T 細胞及びヌル細胞型）及び急性扁桃炎各 1 例（10.0%）であり、うち、急性扁桃炎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。

8. 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

8.1 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。

8.2 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* 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、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* 患者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える。また、機構は、有効性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年1月8日

申請品目

[販 売 名] アレセンサカプセル 150 mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年6月3日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、小児を含む再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (*ALC-ALCL* 試験)において、主要評価項目とされた **Revised RC** に基づく中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 80.0 [56.2, 95.9]¹⁴⁾ であり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (50%) を上回ったこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象 (ILD、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、消化管穿孔、血栓塞栓症、徐脈、QT 間隔延長及び視覚障害) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記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・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応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。

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。

¹⁴⁾ 逆正弦変換に基づく方法により算出。

1.3 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「7.R.3 本薬の臨床位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は小児を含む再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* に対する治療選択肢の一つとして位置付けられること等から、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定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。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* に対する本薬の用法・用量を、「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。」と設定することが適切であると判断した。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、成人の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* 患者について、現時点では当該患者における安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する予定である。一方、小児患者については、製造販売後の使用実態下における小児患者の安全性情報を収集することを目的として、本薬が投与された小児の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* 患者を対象とする、調査予定症例数10例、観察期間18カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、小児の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の *ALCL* 患者における使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

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、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表8に示す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、並びに表9及び10に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び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。

表 8 医薬品リスク管理計画（案）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
• ILD • 肝機能障害 • 好中球減少及び白血球減少	• 徐脈 • QT 間隔延長 • 視覚障害 • 消化管穿孔 • 血栓塞栓症	該当なし
有効性に関する検討事項		
ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC を対象としたクリゾチニブと本薬の有効性の比較		

今般の一変申請において変更なし

表 9 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 小児の再発又は難治性の <u>ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした特定使用成績調査</u> • 製造販売後臨床試験（JO28928 試験）	• 製造販売後臨床試験（JO28928 試験）	• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 10 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	本薬の使用実態下における小児の再発又は難治性の <u>ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者</u> の副作用発現状況等を把握すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児の再発又は難治性の <u>ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者</u>
観察期間	18 カ月間
調査予定症例数	10 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD、肝機能障害、好中球減少及び白血球減少、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔、血栓塞栓症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、体重、前治療歴等）、本薬の投与状況、効果判定等

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

3. 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、がん化学療法に対して十分な知識・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、承認申請された効能・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。なお、本薬は「ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

○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

○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

[用法・用量] (下線部追加)

〈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〉

通常、成人にはアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。

〈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 300 mg を 1 日 2 回経口投与する。ただし、体重 35 kg 未満の場合の 1 回投与量は 150 mg とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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] (変更なし)

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女性

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

〈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〉

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薬等を用いて測定すること。
2. 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。

〈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〉

3. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, T-Cell Lymphomas	
NE	not estimable	推定不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
PR	partial response	部分奏効
SD	stable disease	安定
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ブレンツキシマブ ベドチン		ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
本薬		アレクチニブ塩酸塩