目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ブリグチニブ、ロルラチニブ、セリチニブ、アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ） 2

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ブリグチニブ、ロルラチニブ、セリチニブ、アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ）

販売名	アルンブリグ®錠 30mg, 90mg（申請品目）	ローブレナ®錠 25mg, 100mg	ジカディア®カプセル 150mg ジカディア®錠 150mg	アレセンサ®カプセル 150mg	ザーコリ®カプセル 200mg, 250mg
一般名	ブリグチニブ	ロルラチニブ	セリチニブ	アレクチニブ塩酸塩	クリゾチニブ
会社名	武田薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	中外製薬株式会社	ファイザー株式会社
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	ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の *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	*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	*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	*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 *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
添付文書改訂年月	－	2018 年 9 月（第 1 版）	カプセル：2019 年 8 月（第 4 版） 錠：2019 年 8 月（第 1 版）	2020 年 2 月（第 1 版）	2020 年 2 月（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

2018年９月作成（第１版）

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ローブレナ®錠25mg
ローブレナ®錠100mg

LORBRENA® Tablets

ロルラチニブ錠

日本標準商品分類番号
８７４２９１

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

	25 mg	100 mg
承認番号	23000AMX00822	23000AMX00823
薬価収載	2018年11月	
販売開始	2018年11月	
国際誕生	2018年９月	

【警　告】

本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. リファンピシンを投与中の患者［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

１錠中：

成分＼販売名	ローブレナ錠25 mg	ローブレナ錠100 mg
有効成分	ロルラチニブ　25 mg	ロルラチニブ　100 mg
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール4000、トリアセチン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	外形（mm） 上面	下面	側面	識別コード	色調等
ローブレナ錠 25 mg				25 LLN	ごく薄い紅色 フィルムコーティング錠
	直径 8.0 mm		厚さ 約4.0 mm		
ローブレナ錠 100 mg				LLN 100	暗い淡紅色 フィルムコーティング錠
	長径 17.0 mm	短径 8.5 mm	厚さ 約5.4 mm		

【効能・効果】

ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の*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

［効能・効果に関連する使用上の注意］

1. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはロルラチニブとして１日１回100 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。［「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	100 mg/日
一次減量	75 mg/日
二次減量	50 mg/日
中止	50 mg/日で忍容性が得られない場合は投与を中止すること

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度注1）	処置
膵炎	アミラーゼ及びリパーゼの増加がGrade 2以下で、画像検査で膵炎の所見を認める場合	アミラーゼ及びリパーゼの増加がGrade 2以下で、画像検査でベースラインに回復するまで休薬し、回復後、１用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
間質性肺疾患	Grade 1で、症候性の場合	・ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発又は適切な治療を行っても６週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。
	Grade 2の場合	・ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、１用量レベル減量して投与再開する。 ・再発又は適切な治療を行っても６週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、１用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
左室駆出率低下	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
房室ブロック	第１度房室ブロック	症候性の場合：無症候性に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は１用量レベル減量して投与再開する。
	第２度房室ブロック	・無症候性の場合：第２度房室ブロックが回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は１用量レベル減量して投与再開する。 ・症候性の場合：無症候性かつ第１度房室ブロック以下に回復するまで休薬し、回復後、１用量レベル減量して投与再開する注2）。
	完全房室ブロック	無症候性かつPR間隔が200 msec未満に回復するまで休薬し、回復後、１用量レベル減量して投与再開する注2）。

副作用	程度[注1)]	処置
中枢神経系障害（言語障害、記憶障害、睡眠障害及び認知障害を含む）、視覚障害	Grade 1 の場合	同一用量で投与継続する又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
高脂血症（総コレステロール又はトリグリセリドの増加）	Grade 3 の場合	同一用量で投与継続する又はGrade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬[注3)]し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬[注3)]し、回復後、1用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。
リンパ球減少症	Grade 3 又は 4 の場合	同一用量で投与継続する[注4)]又はGrade 1 以下もしくはベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。
その他の血液学的毒性	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下又はベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。

注1）：GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。
注2）：ペースメーカーを留置した場合は、同一用量で投与再開する。
注3）：無症候性のGrade 4 の高尿酸血症又はGrade 3 の低リン酸血症は投与継続可とする。また、適切な治療を行ってもGrade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢が持続する場合は、用量調節を行う。
注4）：感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

(2)中等度以上の肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］

(3)QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が発現するおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］

(2)QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］

3.相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。［「薬物動態」の項参照］

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン、アプテシン等）	ALT及びASTが上昇するおそれがある。［「禁忌」及び「薬物動態」の項参照］	機序不明

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ずCYP3A阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 フェニトイン、モダフィニル、デキサメタゾン等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、可能な限り併用を避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、アトルバスタチン、フェンタニル等	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の代謝が亢進し、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、ピモジド、クロルプロマジン等	QT間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4.副作用

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相パートにおける安全性評価対象例275例中（日本人39例を含む）261例（94.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、高コレステロール血症（81.5%）、高トリグリセリド血症（60.4%）、浮腫（43.3%）、末梢性ニューロパチー（29.8%）、体重増加（18.2%）、疲労（13.1%）、下痢（10.5%）、関節痛（10.2%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1)間質性肺疾患（0.7%）

間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

2)QT間隔延長（6.5%）

QT間隔延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

3)中枢神経系障害（29.8%）

認知障害（記憶障害、健忘、注意力障害等）（17.8%）、言語障害（構語障害、言語緩慢、会話障害）（7.3%）等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

4)膵炎（9.5%）

膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

5)肝機能障害（12.7%）

ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	20%以上	10%以上20%未満	10%未満
精神・神経系	末梢性ニューロパチー（29.8%）		浮動性めまい、頭痛、味覚異常、不眠症

	20%以上	10%以上20%未満	10%未満
筋骨格系		関節痛	筋肉痛、四肢痛
循環器			心臓障害（洞性徐脈、第1度房室ブロック、徐脈、動悸、心嚢液貯留、頻脈等）
消化器		下痢	便秘、悪心、嘔吐、腹部膨満
代謝	高コレステロール血症（81.5%）、高トリグリセリド血症（60.4%）		
血液			貧血
眼			視覚障害
耳			耳鳴
皮膚			発疹、脱毛症
呼吸器			呼吸困難
その他	浮腫（43.3%）	体重増加、疲労	

5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[1,2]

(1)本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[ラット及びウサギを用いた動物試験において、臨床曝露量の1.2倍（ラット）又は下回る曝露量（ウサギ）から早期及び後期胚吸収、着床後死亡の増加及び胎児生存率の低下からなる胚・胎児死亡率の増加、並びに胎児体重減少（ラットのみ）及び奇形（腹壁破裂、脳室の拡張等からなる複合奇形を含む）が認められ、4.6倍（ラット）及び3.4倍（ウサギ）以上の曝露量では全胎児死亡又は流産が認められた。遺伝毒性試験において、染色体異常誘発作用が認められた。]

(2)授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9.その他の注意[3]

ラット及びイヌを用いた動物試験において、臨床曝露量の4.2倍（ラット）又は下回る曝露量（イヌ）から、雄性生殖器への影響（精巣重量の減少、精巣精細管の変性及び萎縮、精巣上体管内の精子減少等）が認められた。

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回及び反復投与（日本人データ）[4]

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験において、日本人患者に本剤100 mgを単回及び1日1回反復経口投与したときのロルラチニブの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移を以下に示した。ロルラチニブの血中濃度は反復投与後15日までに定常状態に達すると考えられた。

日本人癌患者にロルラチニブ100 mgを単回及び1日1回反復経口投与したときの血中ロルラチニブの薬物動態パラメータ

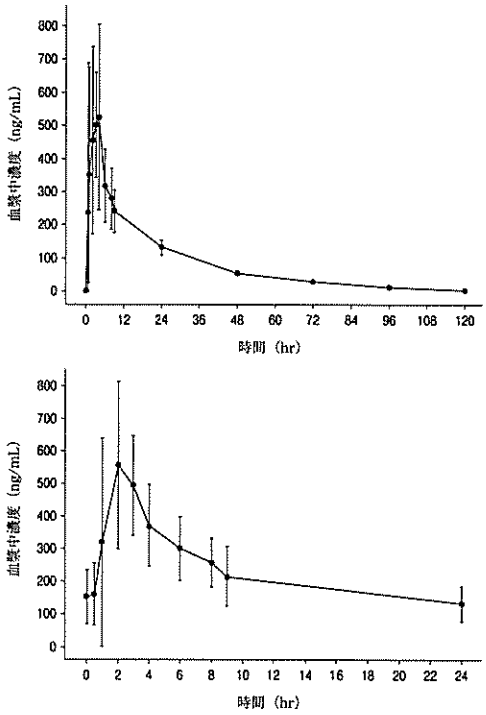
パラメータ（単位）	パラメータの要約統計量[注1]	
	単回投与[注2]（N=4）	反復投与[注3]（N=7）
T_{max}（hr）	2.50（0.500－4.02）	2.00（1.00－3.08）
C_{max}（ng/mL）	783.2（20）	591.1（33）
AUC_{tau}（ng・hr/mL）	5913（19）	5233（41）
AUC_{inf}（ng・hr/mL）	9836（13）	NC
CL/F（L/hr）	10.18（13）	19.11（42）
$t_{1/2}$（hr）	20.8±3.80	NC

注1)：T_{max}は中央値（範囲）、$t_{1/2}$は算術平均値±標準偏差で示し、その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。NC=算出せず

注2)：単回投与時のデータは第-7日（導入期）の値を用いた。

注3)：反復投与時のデータは第1サイクル第15日の値を用いた。

日本人癌患者にロルラチニブ100 mgを単回経口投与[注1]（上図）及び1日1回反復経口投与[注2]（下図）したときの血漿中ロルラチニブの濃度推移（平均値±標準偏差）



注1)：単回投与時のデータは第-7日（導入期）の値を用いた（n=4）。

注2)：反復投与時のデータは第1サイクル第15日の値を用いた（n=7）。

(2)バイオアベイラビリティ（外国人データ）[5]

健康成人11例に本剤100 mgを空腹時単回経口投与及び本剤50 mg[注1]を単回静脈内投与[注1]したときの絶対的バイオアベイラビリティは、80.8%であった。

(3)食事の影響（外国人データ）[6]

健康成人27例に本剤100 mgを食後（高脂肪食）及び空腹時単回経口投与したときのAUC_{inf}及びC_{max}の調整済み幾何平均値の%比（食後投与／空腹時投与）は、それぞれ104.7%及び90.9%であった。

2.分布（外国人データ）[5,7]

健康成人11例に本剤50 mg[注1]を単回静脈内投与[注1]したときの分布容積は、305 Lであった。

*In vitro*試験より、ロルラチニブの血漿蛋白結合率は、66%であった。

3.代謝（外国人データ）[8,9]

ヒトにおける主な代謝経路は、酸化及びグルクロン酸抱合であった。*In vitro*試験より、ロルラチニブの代謝物は主にCYP3A及びUGT1A4を介して生成され、CYP2C19、CYP2C8及びUGT1A3の関与はわずかであった。健康成人6例に^{14}C-標識ロルラチニブ100 mgを単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体が検出された（血漿中総放射能の44.4%）。また、血漿中の主要代謝物は、アミド結合及び芳香族エーテル結合の酸化的開裂によって生じる安息香酸代謝物（血漿中総放射能の21.0%）であったものの、本代謝物は薬理学的活性を示さない。

4.排泄（外国人データ）[8]

健康成人6例に^{14}C-標識ロルラチニブ100 mgを単回経口投与したとき、投与後288時間までに投与放射能の88.6%が回収され、投与放射能の47.7%が尿中、40.9%が糞中に排泄された。投与後192時間までの糞中の放射能の大部分がロルラチニブの未変化体に由来するものであり、投与放射能の9.1%であった。投与後168時間までに尿中に排泄されたロルラチニブの未変化体は、投与量の1%未満であった。

5.薬物相互作用（外国人データ）

(1)イトラコナゾール（外国人データ）[10]

健康成人16例に本剤100 mgをイトラコナゾール（200 mg 1日1回反復投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ42%及び24%増加した。

(2)リファンピシン（外国人データ）[11]

健康成人12例に本剤100 mgをリファンピシン（600 mg 1日1回反復投与）と併用[注2)]で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ85%及び76%減少した。本試験において、リファンピシンと併用でロルラチニブの単回経口投与を受けたすべての被験者でAST値及びALT値の上昇による中等度から重度の可逆的な薬物性肝障害（各患者のAST及びALTの最高値の範囲は、それぞれ80～1,307及び118～1,338 IU/Lであった。なお、AST及びALTがULNの20倍超に達した症例は、それぞれ5及び4例であった。）が認められた。

(3)ミダゾラム（外国人データ）[12]

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者3例にミダゾラム2 mgを本剤（25 mg 1日1回反復投与[注1)]）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ61%及び40%減少した。

(4)ラベプラゾール（外国人データ）[13]

健康成人27例に本剤100 mgを空腹時にラベプラゾール（20 mg 1日1回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC_{max}は29%減少したものの、AUC_{inf}は変化しなかった。

(5)*In vitro*試験[14]

本剤はCYP2C9、CYP3A及びUGT1A1の可逆的な阻害作用、CYP3Aの時間依存的な阻害作用並びにCYP3A及びCYP2B6の誘導作用を示した。また、本剤はP-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3及びMATE1の阻害作用を示した。

注1)：本剤の承認用法・用量は100 mg 1日1回を経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

注2)：本剤とリファンピシンは併用禁忌である。[「禁忌」及び「相互作用」の項参照]

【臨床成績】

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[15]

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相パートにおいて、1レジメン以上のALKチロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者197例（うち日本人31例）での独立画像評価委員会による奏効率（主要評価項目）は47.2%（95%信頼区間：40.1%, 54.4%）であった。

本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

1.抗腫瘍作用[16,17]

ロルラチニブは、既存のALKチロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブ）に対して耐性となるL1196M、G1269A、I1171T及びG1202R変異を有するALK融合タンパクを発現させたヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122細胞株及びマウス線維芽細胞由来NIH3T3細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

2.作用機序[18]

ロルラチニブはALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性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る。

【有効成分に関する理化学的知見】

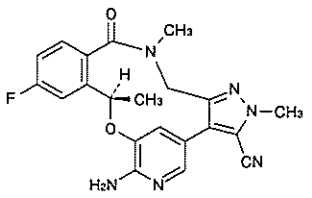
一般名：ロルラチニブ（Lorlatinib）

化学名：(10*R*)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-4,8-methenopyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile

分子式：$C_{21}H_{19}FN_6O_2$

分子量：406.41

構造式：



性　状：ロルラチニブは白色の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

分配係数（log P）：2.45（pH 9、1-オクタノール/水）

【承認条件】

1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2.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。

3.本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包　装】

ローブレナ錠25 mg：40錠（10錠×4 PTP）

ローブレナ錠100 mg：10錠（10錠×1 PTP）

【主要文献】

1)社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20180813001]

2)社内資料：遺伝毒性試験 [L20180813002]

3)社内資料：反復投与毒性試験(雄性生殖器に対する影響) [L20180813003]

4)社内資料：日本人癌患者における薬物動態 [L20180813004]

5)社内資料：バイオアベイラビリティ [L20180813005]

6)社内資料：食事の影響 [L20180813006]

7)社内資料：血漿蛋白結合率 [L20180813007]

8)社内資料：ヒトにおける代謝および排泄(*in vivo*) [L20180813008]

9)社内資料：ヒトにおける代謝(*in vitro*) [L20180813009]

10)社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 [L20180813010]

11)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 [L20180813011]

12)社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [L20180813012]

13)社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用 [L20180813013]

14)社内資料：薬物相互作用試験(*in vitro*) [L20180813014]

15)社内資料：国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(B7461001試験) [L20180813015]

16)社内資料：薬効薬理試験(*in vitro*) [L20180813016]

17)社内資料：薬効薬理試験(*in vivo*) [L20180813017]

18)社内資料：作用機序に関する試験 [L20180813018]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2019年11月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

【製造販売(輸入)】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

003

最新の添付文書を参照すること

＊＊2019年８月改訂（第４版）
＊2019年２月改訂

日本標準商品分類番号	874291

貯法：
室温保存
使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	22800AMX00384000
薬価収載	2016年５月
販売開始	2016年５月
国際誕生	2014年４月

ジカディア®カプセル150mg
ZYKADIA® capsules 150mg

セリチニブカプセル

NOVARTIS

【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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「１．慎重投与」、「２．重要な基本的注意」、「４．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名		ジカディアカプセル150mg
成分・含量		１カプセル中セリチニブ150mg
添加物		セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸 カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、青色２号含有
性状	外観	キャップが青色不透明、ボディが白色不透明の硬カプセル
	内容物	白色の粉末
外形		
識別コード		NVR LDK 150MG
大きさ（約）		長径：23.3mm　短径：8.6mm　質量：0.493g

【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

〈効能又は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、承認された体外診断薬を用いること。

(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。

＊【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして450mgを１日１回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「１．慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

＊(2) 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、１日150mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「２．重要な基本的注意」、「４．副作用」の項参照）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準[注1)]	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Gradeを問わない	投与中止。
肝機能障害	・Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加 ・Grade 2又は３のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、７日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量、７日間を超えて軽快した場合は投与量を150mg減量する。
	・Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加 ・Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、２倍以下の血中ビリルビン増加	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。７日間以内に軽快した場合は、投与量を150mg減量して投与再開する。７日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。
	・Grade 4のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	AST増加及びALT増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	・Grade 4の血中ビリルビン増加 ・Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の２倍超の血中ビリルビン増加	投与中止。
QT間隔延長	QTc 500msec超が２回以上認められた場合	ベースライン又は481msec未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	QTc 500msec超、又はベースラインからのQTc延長が60msec超、かつTorsade de pointes、多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合	投与中止。
徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が60bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
悪心・嘔吐・下痢	・Grade 3以上 ・適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
高血糖	適切な治療を行っても250mg/dLを超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量して再開する。

®登録商標

	基準[注1]	本剤の投与量調節
リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade 3以上	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
注1）GradeはCTCAE ver. 4に準じる。		

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

(3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(2) ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(3) QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、徐脈があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(5) リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

＊＊3．相互作用

本剤はCYP3Aの基質となる。本剤はCYP3Aを強く阻害する。また、CYP2C9を阻害する。

＊＊併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等	QT間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。	いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。
徐脈を起こすことが知られている薬剤 β遮断剤 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 クロニジン等	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール[注2] イトラコナゾール リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	エソメプラゾールと併用した場合、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	pHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム[注2] フェンタニル タクロリムス等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の強いCYP3A阻害により、これらの薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン フェニトイン ジクロフェナク等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 ワルファリンと併用する場合にはプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）のモニタリングの頻度を増やすこと。	本剤のCYP2C9阻害により、これらの薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。 ワルファリンの抗凝固作用が促進される可能性がある。

注2）経口剤は国内未承認

＊4．副作用

クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の*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

国際共同第Ⅱ相試験（A2201）において、本剤750mgが空腹時に投与された140例中（日本人患者24例を含む）136例（97.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心111例（79.3%）、下痢110例（78.6%）、嘔吐85例（60.7%）、ALT（GPT）増加61例（43.6%）、AST（GOT）増加52例（37.1%）、食欲減退50例（35.7%）等であった。

（試験終了時までの集計）

国際共同第Ⅲ相試験（A2303）において、本剤750mgが空腹時に投与された115例中（日本人患者11例を含む）110例（95.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢73例（63.5%）、悪心70例（60.9%）、嘔吐55例（47.8%）、ALT（GPT）増加48例（41.7%）、AST（GOT）増加41例（35.7%）、食欲減退38例（33.0%）等であった。

（2016年1月までの集計）

化学療法歴のない*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

国際共同第Ⅲ相試験（A2301）において、本剤750mgが空腹時に投与された189例中（日本人患者4例を含む）184例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢152例（80.4%）、悪心122例（64.6%）、ALT（GPT）増加112例（59.3%）、嘔吐110例（58.2%）、AST（GOT）増加96例（50.8%）、γ-GTP増加66例（34.9%）等であった。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

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

海外第Ⅰ相試験（A2112）において、本剤450mgが食後に投与された89例中74例（83.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢45例（50.6%）、悪心31例（34.8%）、ALT（GPT）増加29例（32.6%）、AST（GOT）増加、γ-GTP増加 各23例（25.8%）、嘔吐22例（24.7%）等であった。本剤750mgが空腹時に投与された90例中82例（91.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢63例（70.0%）、嘔吐42例（46.7%）、悪心41例（45.6%）、ALT（GPT）増加27

例（30.0%）、AST（GOT）増加25例（27.8%）、腹痛20例（22.2%）、疲労18例（20.0%）等であった。

（用法及び用量の一変承認時までの集計）

悪心、嘔吐、下痢以外の副作用発現頻度はA2201、A2303、A2301及びA2112試験の750mg空腹時投与群並びにA2112試験の450mg食後投与群の併合解析に基づいて記載し、悪心、嘔吐、下痢の副作用発現頻度はA2112試験の450mg食後投与群の集計に基づいて記載した。

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

＊(1) **重大な副作用**

1) **間質性肺疾患**（0.6%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

2) **肝機能障害**（4.2%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

3) **QT間隔延長**（7.5%）、**徐脈**（1.8%）：QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

4) **重度の下痢**（1.1%）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

5) **高血糖**（2.9%）・**糖尿病**（0.2%）：高血糖及び糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

6) **膵炎**（0.2%）：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

＊＊＊(2) **その他の副作用**

	20%以上	10%～20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症	-	-	感染症（肺炎、口腔カンジダ症、胃腸炎、肺感染、鼻咽頭炎等）
血液及びリンパ系障害	-	-	貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	-	低リン酸血症
眼障害	-	-	視覚障害（霧視、光視症、視力障害、硝子体浮遊物、調節障害、老視等）
心臓障害	-	-	心膜炎
胃腸障害	悪心（34.8%）、下痢（50.6%）、嘔吐[注3]、腹痛（31.3%）	-	食道障害（胃食道逆流性疾患、嚥下障害）、消化不良、便秘
肝胆道系障害	肝機能検査値異常（52.8%）（ALT（GPT）増加（44.5%）、AST（GOT）増加（38.0%）、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加等）	-	-
皮膚及び皮下組織障害	-	発疹	-
腎及び尿路障害	-	血中クレアチニン増加	腎機能障害、腎不全
全身障害	疲労	-	-
臨床検査	-	体重減少	アミラーゼ増加、リパーゼ増加

注3）悪心、下痢、嘔吐の副作用発現頻度はA2112試験の450mg食後投与群の集計

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ50及び25mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当）反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8．過量投与

過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は、一般的な支持療法を行うこと。

9．適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

1．血中濃度

(1) **単回及び反復投与**

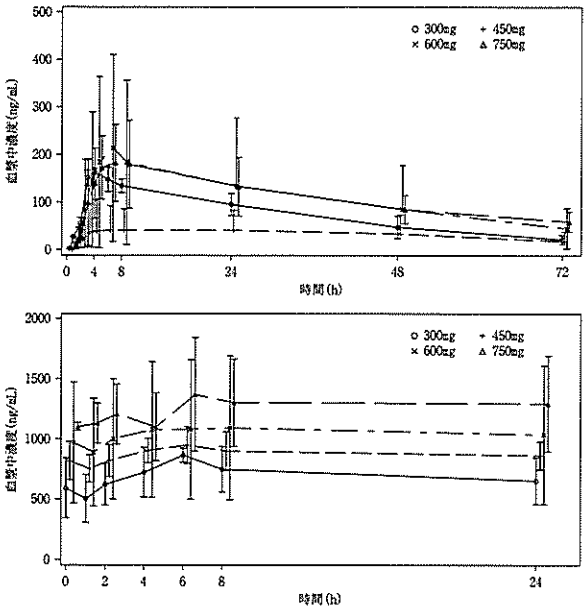
*ALK*融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者に、セリチニブ300、450、600及び750mgを空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した。初回投与後の3日間、並びに、その後1日1回反復投与開始後22日目に薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。反復投与によるAUCの累積比は750mgで7.3倍であった。[1]

＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750mgを初回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

投与量（mg）	投与	Cmax（ng/mL）	Tmax[注3]（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h·ng/mL）	$T_{1/2}$（h）
300	初回（n＝2）	166,170	4.17,6.03	2730,2780	19.7,24.5
	22日目（n＝2）	825,908	5.98,5.98	-	-
450	初回（n＝5）	48.1（176）	5.88（2.95-24.1）	648（169）	21.6,30.5[a]
	22日目（n＝5）	977（11.1）	5.95（3.95-8.05）	20600[b]（20.5）	-
600	初回（n＝4）	126（245）	5.97（3.97-6.03）	2080（270）	30.5（11.6）
	22日目（n＝4）	1020（64.6）	4.93（3.88-8.00）	10600,32200[a]	-
750	初回（n＝6）	192（46.0）	5.98（2.92-72.0）	3160（66.9）	33.2[c]（12.9）
	22日目（n＝3）	1440（25.5）	1.93（0.00-6.00）	22300,30500[a]	-

幾何平均（幾何平均CV%）、注3）Tmaxは中央値（最小値-最大値）、n＝2は個別値

a）n＝2、b）n＝3、c）n＝5



＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750mgを初回投与後（上図）及び反復経口投与開始後22日目（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）＞

＊(2) **食事の影響**

健康被験者にセリチニブ750mgを軽食後に単回経口投与した場合（12例）、空腹時に比べCmax（45%）とAUC（54%）の増加がみられた。[2]

また*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象にセリチニブ750mgを空腹時に、450mg又は600mgを食後に、それぞれ1日1回反復経口投与し定常状態（22日目）での薬物動態パラメータを比較した。Cmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、750mg空腹時投与（31例）に対し、450mg食後投与（36例）で幾何平均比（90%信頼区間）としてそれぞれ1.03（0.865-1.22）及び1.04（0.869-1.24）、600mg食後投与（30例）でそれぞれ1.25（1.04-1.49）及び1.24（1.03-1.49）であった。750mg空腹時投与に比べ450mg食後では曝露量は同様であったが600mg食後では曝露量の増加がみられた。[3]　（外国人のデータ）

2．分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率及び血液/血漿濃度比は薬物濃度に依存せず、それぞれ約97%及び1.35であった。[4]

＊3．代謝

セリチニブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。[5] 放射性標識したセリチニブ750mgを健康成人（6例）に空腹時に単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体で、放射能関連物質の82%を占めた。その他、11種類の代謝物が確認されたが、いずれも放射能関連物質の2.3%以下とわずかであった。[6]　（外国人のデータ）

＊4．排泄

放射性標識したセリチニブ750mgを健康成人（6例）に空腹時に単回経口投与後、15日目までに放射能の91%が糞中に排泄された（未変化体は投与した放射能の68%）。一方、放射能の腎排泄は1.3%とわずかで、セリチニブは主に肝臓から代謝や胆汁排泄により消失すると考えられる。[6]　（外国人のデータ）

＊5．肝機能障害患者

肝機能が正常な健康被験者8例、軽度肝機能障害被験者8例（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害被験者7例（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害被験者7例（Child-Pugh分類 C）にセリチニブ750mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中総濃度のAUC（血漿タンパク非結合形濃度のAUC）は、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害被験者でそれぞれ1.18倍（1.35倍）、1.02倍（1.22倍）及び1.66倍（2.08倍）であった。総濃度のCmax（血漿タンパク非結合形濃度のCmax）は健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害被験者でそれぞれ1.40倍（1.61倍）、0.902倍（1.08倍）及び0.767倍（0.960倍）であった。[7]

（外国人のデータ）

6．薬物相互作用

＊＊＊(1) ケトコナゾール（強力なCYP3A阻害剤、国内未承認の経口剤）：健康被験者（19例）にケトコナゾール反復投与時（200mg、1日2回投与）、セリチニブ450mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ1.2倍及び2.9倍増加した。[8]

（外国人のデータ）

＊(2) リファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）：健康被験者（17例）にリファンピシン反復投与時（600mg、1日1回投与）、セリチニブ750mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ44%及び70%減少した。[9]　（外国人のデータ）

(3) *In vitro*試験でセリチニブはCYP2A6（IC50：5 μmol/L）、CYP2C9（IC50：2 μmol/L）、CYP3A（competitive inhibition IC50：0.2μmol/L，time-dependent inhibition Ki：1.47μmol/L，Kinact：0.0642min^{-1}）、P-gp（IC50：4.5-8.6μmol/L）及びBCRP（IC50：7.5-8.9μmol/L）を阻害すること、並びに、P-gpの基質であることが示された。[5,10]

＊(4) エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）：健康被験者（22例）にエソメプラゾール反復投与時（40mg、1日1回投与）※、セリチニブ750mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ79%及び76%減少した。[11]　（外国人のデータ）

※：国内未承認の用法・用量

＊＊(5) ミダゾラム（CYP3A基質、国内未承認の経口剤）及びワルファリン（CYP2C9基質）：*ALK*融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者（20例）にセリチニブ750mgを1日1回3週間投与後、ミダゾラム2.5mg及びワルファリン10mgを単回併用投与したとき、ミダゾラム及びワルファリンを単独投与した場合に比べて、ミダゾラムのCmax及びAUCはそれぞれ1.82倍及び5.42倍に増加し、ワルファリン（光学異性体のS体）のCmax及びAUCはそれぞれ1.05倍及び1.54倍に増加した。（外国人のデータ）

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

【臨床成績】

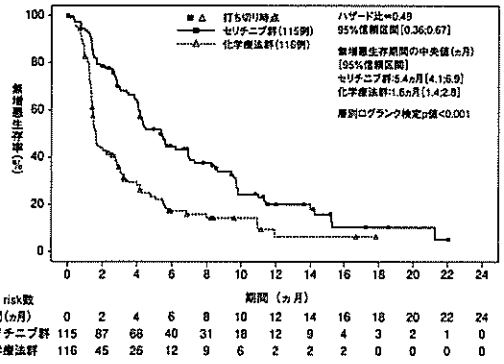
＊1．国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者140例（うち日本人患者24例）に本剤750mgを1日1回空腹時に連日投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ver.1.1基準に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）は37.1%（95%信頼区間：29.1%、45.7%）であった。なお、事前に設定された閾値奏効率は25%であった。[12]

＊2．国際共同第Ⅲ相試験（非盲検比較試験）

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者231例（うち日本人患者29例）が本剤（750mg、1日1回空腹時投与）又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（中央値）は、セリチニブ群で5.4ヵ月（95%信頼区間：4.1、6.9）、化学療法群で1.6ヵ月

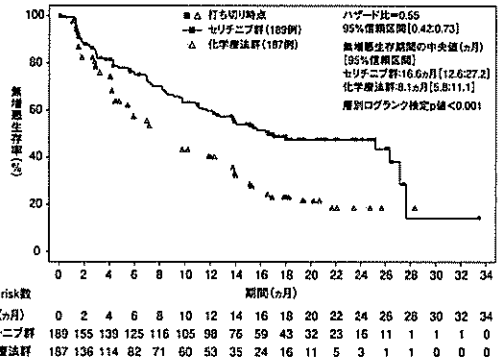
(95%信頼区間：1.4、2.8）であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた（層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比［95%信頼区間］＝0.49［0.36、0.67］、層別ログランク検定による片側p値<0.001）。[13]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

＊3．国際共同第Ⅲ相試験（非盲検比較試験）

化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性※の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者376例（うち日本人患者12例）が本剤（750mg、1日1回空腹時投与）又は化学療法剤（ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンによる導入療法、並びにそれに続くペメトレキセドによる維持療法）に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（中央値）は、セリチニブ群で16.6ヵ月（95%信頼区間：12.6、27.2）、化学療法群で8.1ヵ月（95%信頼区間：5.8、11.1）であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた（層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比［95%信頼区間］＝0.55［0.42、0.73］、層別ログランク検定による片側p値<0.001）。[14]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

※：コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナOptiview ALK（D5F3）を用いて検査された。

＊4．海外第Ⅰ相試験（非盲検試験）

化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性※の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者81例が本剤450mgを1日1回食後投与又は本剤750mgを1日1回空腹時投与に無作為割付された。奏効率（RECIST ver.1.1基準に基づく独立中央画像評価機関の判定によるCR又はPR）は、本剤450mg食後投与群で78.0%（95%信頼区間：62.4%、89.4%）、本剤750mg空腹時投与群で70.0%（95%信頼区間：53.5%、83.4%）であった。[3]

※：コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナOptiview ALK（D5F3）を用いて検査された。

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

【薬効薬理】

*ALK*遺伝子の転座/逆位により発現するALK融合タンパクでは、チロシンキナーゼ活性が異常に亢進する。*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、ALK融合タンパクが腫瘍の増殖に関与する。

1．抗腫瘍効果

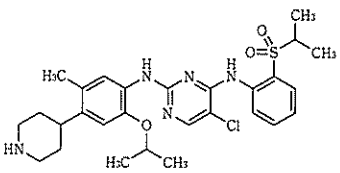
セリチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の増殖を阻害した。[15] また、セリチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植したマウス及びラット、並びにNCI-H2228細胞株由来のクリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。[16,17,18]

2．作用機序

セリチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。[19]

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：セリチニブ（Ceritinib）

化学名：5-Chloro-N^2-[5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl]-N^4-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

分子式：$C_{28}H_{36}ClN_5O_3S$

分子量：558.14

性　状：白色～淡黄色又は淡褐色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール、2-プロパノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【承認条件】

1．医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2．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。

3．本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包　装】

ジカディアカプセル150mg　14カプセル（PTP）

【主要文献】

1）社内資料：*ALK*融合遺伝子を有する固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（X1101試験）〔20160236〕

2）社内資料：食事の影響〔20160237〕

＊3）社内資料：*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（A2112試験）〔20180397〕

4）社内資料：血漿蛋白結合率と血球移行性〔20160238〕

5）社内資料：代謝酵素〔20160239〕

6）社内資料：吸収、分布、代謝、排泄〔20160240〕

7）社内資料：肝機能障害の影響を検討した海外第Ⅰ相臨床試験（A2110試験）〔20170523〕

8）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用〔20160241〕

9）社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用　〔20160242〕
10）社内資料：膜透過性と薬物トランスポーター　〔20160243〕
11）Lau, YY. et al : Cancer Chemother. Pharmacol. 79(6), 1119, 2017　〔20170524〕
12）社内資料：白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（A2201試験）　〔20160244〕
13）社内資料：白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2303試験）　〔20170522〕
14）社内資料：化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2301試験）　〔20170520〕
15）社内資料：*ALK*遺伝子異常を有するヒト癌細胞株に対するセリチニブの細胞増殖阻害作用（*in vitro*）　〔20160245〕
16）社内資料：異種移植腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブの抗腫瘍効果　〔20160246〕
17）社内資料：異種移植腫瘍モデルラットにおけるセリチニブの抗腫瘍効果　〔20160247〕
18）社内資料：*ALK* I1171T変異クリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対するセリチニブの抗腫瘍効果　〔20160253〕
19）社内資料：細胞に導入したALK融合キナーゼに対するセリチニブの活性　〔20160260〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(06)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

7418445 Z99999

最新の添付文書を参照すること

〔2019年８月作成（第１版）〕

日本標準商品分類番号	874291

貯法：
室温保存
使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	30100AMX00219000
薬価収載	2019年11月
販売開始	**2019年11月**
国際誕生	2014年４月

ジカディア®錠150mg

ZYKADIA® tablets 150mg

セリチニブ錠

NOVARTIS

【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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「１．慎重投与」、「２．重要な基本的注意」、「４．副作用⑴重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品　　名	ジカディア錠150mg		
成分・含量	１錠中セリチニブ150mg		
添加物	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、青色二号アルミニウムレーキ		
性　　状	薄い青色のフィルムコーティング錠		
外　　形			
識別コード	NVR ZY1		
大きさ（約）	直径：9.1mm　厚さ：3.9mm　質量：0.2588g		

【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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

⑴ 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を用いること。

⑵ 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。

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして450mgを１日１回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

⑴ 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「１．慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

⑵ 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、１日150mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「２．重要な基本的注意」、「４．副作用」の項参照）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準[注1)]	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Gradeを問わない	投与中止。
肝機能障害	・Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加 ・Grade 2又は3のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、７日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量、７日間を超えて軽快した場合は投与量を150mg減量する。
	・Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加 ・Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、２倍以下の血中ビリルビン増加	AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。７日間以内に軽快した場合は、投与量を150mg減量して投与再開する。７日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。
	・Grade 4のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	AST増加及びALT増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	・Grade 4の血中ビリルビン増加 ・Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の２倍超の血中ビリルビン増加	投与中止。
QT間隔延長	QTc 500msec超が２回以上認められた場合	ベースライン又は481msec未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	QTc 500msec超、又はベースラインからのQTc延長が60msec超、かつTorsade de pointes、多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合	投与中止。
徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が60bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
	生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
悪心・嘔吐・下痢	・Grade 3以上 ・適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。
高血糖	適切な治療を行っても250mg/dLを超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量して再開する。

®登録商標

	基準[注1]	本剤の投与量調節
リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade 3以上	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。

注1）GradeはCTCAE ver. 4に準じる。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

(3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(2) ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(3) QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、徐脈があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

(5) リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

3．相互作用

本剤はCYP3Aの基質となる。本剤はCYP3Aを強く阻害する。また、CYP2C9を阻害する。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等	QT間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。	いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。
徐脈を起こすことが知られている薬剤 β遮断剤 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 クロニジン等	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール[注2] イトラコナゾール リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	エソメプラゾールと併用した場合、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	pHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム[注2] フェンタニル タクロリムス等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の強いCYP3A阻害により、これらの薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン フェニトイン ジクロフェナク等	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 ワルファリンと併用する場合にはプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）のモニタリングの頻度を増やすこと。	本剤のCYP2C9阻害により、これらの薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。 ワルファリンの抗凝固作用が促進される可能性がある。

注2）経口剤は国内未承認

4．副作用

クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の*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

国際共同第Ⅱ相試験（A2201）において、セリチニブカプセル750mgが空腹時に投与された140例中（日本人患者24例を含む）136例（97.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心111例（79.3%）、下痢110例（78.6%）、嘔吐85例（60.7%）、ALT（GPT）増加61例（43.6%）、AST（GOT）増加52例（37.1%）、食欲減退50例（35.7%）等であった。（試験終了時までの集計）

国際共同第Ⅲ相試験（A2303）において、セリチニブカプセル750mgが空腹時に投与された115例中（日本人患者11例を含む）110例（95.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢73例（63.5%）、悪心70例（60.9%）、嘔吐55例（47.8%）、ALT（GPT）増加48例（41.7%）、AST（GOT）増加41例（35.7%）、食欲減退38例（33.0%）等であった。（2016年1月までの集計）

化学療法歴のない*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

国際共同第Ⅲ相試験（A2301）において、セリチニブカプセル750mgが空腹時に投与された189例中（日本人患者4例を含む）184例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢152例（80.4%）、悪心122例（64.6%）、ALT（GPT）増加112例（59.3%）、嘔吐110例（58.2%）、AST（GOT）増加96例（50.8%）、γ-GTP増加66例（34.9%）等であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

***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**

海外第Ⅰ相試験（A2112）において、セリチニブカプセル450mgが食後に投与された89例中74例（83.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢45例（50.6%）、悪心31例（34.8%）、ALT（GPT）増加29例（32.6%）、AST（GOT）増加、γ-GTP増加 各23例（25.8%）、嘔吐22例（24.7%）等であった。セリチニブカプセル750mgが空腹時に投与された90例中82例（91.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢63例（70.0%）、嘔吐42例（46.7%）、悪心41例

(45.6%)、ALT (GPT) 増加27例 (30.0%)、AST (GOT) 増加25例 (27.8%)、腹痛20例 (22.2%)、疲労18例 (20.0%) 等であった。　(用法及び用量の一変承認時までの集計)
悪心、嘔吐、下痢以外の副作用発現頻度はA2201、A2303、A2301及びA2112試験の750mg空腹時投与群並びにA2112試験の450mg食後投与群の併合解析に基づいて記載し、悪心、嘔吐、下痢の副作用発現頻度はA2112試験の450mg食後投与群の集計に基づいて記載した。

(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

(1) **重大な副作用**

1) **間質性肺疾患** (0.6%)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

2) **肝機能障害** (4.2%)：ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

3) **QT間隔延長** (7.5%)、**徐脈** (1.8%)：QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

4) **重度の下痢** (1.1%)：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

5) **高血糖** (2.9%)・**糖尿病** (0.2%)：高血糖及び糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

6) **膵炎** (0.2%)：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

(2) **その他の副作用**

	20%以上	10%～20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症	-	-	感染症 (肺炎、口腔カンジダ症、胃腸炎、肺感染、鼻咽頭炎等)
血液及びリンパ系障害	-	-	貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	-	低リン酸血症
眼障害	-	-	視覚障害 (霧視、光視症、視力障害、硝子体浮遊物、調節障害、老視等)
心臓障害	-	-	心膜炎
胃腸障害	悪心 (34.8%)、下痢 (50.6%)、嘔吐[注3]、腹痛 (31.3%)	-	食道障害 (胃食道逆流性疾患、嚥下障害)、消化不良、便秘
肝胆道系障害	肝機能検査値異常 (52.8%) (ALT (GPT) 増加 (44.5%)、AST (GOT) 増加 (38.0%)、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加等)	-	-
皮膚及び皮下組織障害	-	発疹	-
腎及び尿路障害	-	血中クレアチニン増加	腎機能障害、腎不全
全身障害	疲労	-	-
臨床検査	-	体重減少	アミラーゼ増加、リパーゼ増加

注3) 悪心、下痢、嘔吐の副作用発現頻度はA2112試験の450mg食後投与群の集計

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ50及び25mg/kg/日 (AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当) 反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8．過量投与

過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は、一般的な支持療法を行うこと。

9．適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

【薬物動態】

1．血中濃度

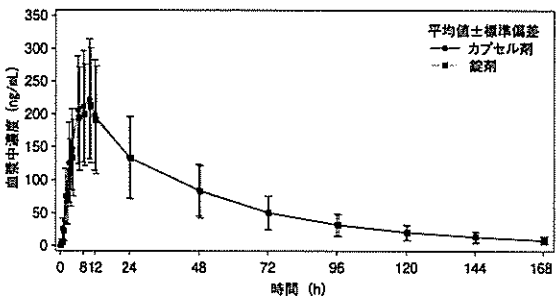
(1) **生物学的同等性**

健康被験者にセリチニブ750mgをカプセル剤 (150mgカプセル×5) 又は錠剤 (150mg錠×5) として空腹時に単回経口投与した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。[1]

＜健康被験者にセリチニブ750mgをカプセル剤又は錠剤 (各製剤150mg×5) として単回経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

製剤	Cmax (ng/mL)	Tmax[注4] (h)	AUClast (h·ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
カプセル剤 (n=73)	208 (63.7)	10.0 (6.00-12.1)	9030 (70.5)	37.0 (18.1)
錠剤 (n=73)	200 (52.5)	10.0 (6.00-12.0)	9000 (57.7)	38.0 (17.6)

幾何平均 (幾何平均CV%)、注4) Tmaxは中央値 (最小値-最大値)
AUClastは最終定量可能時点までのAUC



＜健康被験者に750mgをカプセル剤又は錠剤 (各製剤150mg×5) として単回経口投与後の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)＞

(外国人のデータ)

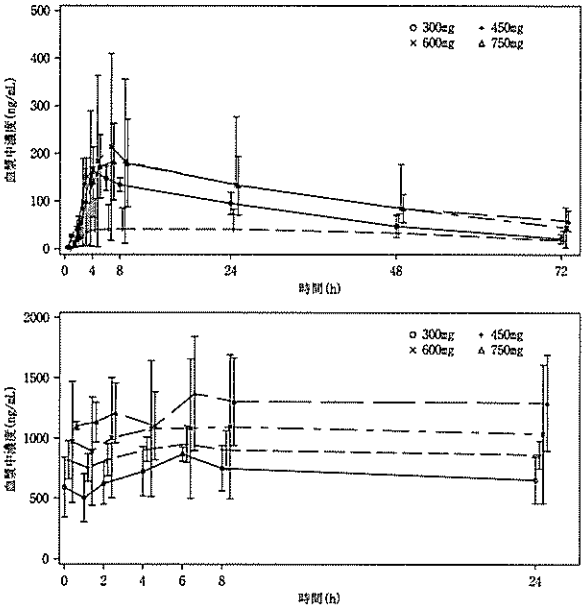
(2) 単回及び反復投与

*ALK*融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者に、セリチニブ300、450、600及び750mgを空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した。初回投与後の3日間、並びに、その後1日1回反復投与開始後22日目に薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。反復投与によるAUCの累積比は750mgで7.3倍であった。[2]

＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750mgを初回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

投与量 (mg)	投与	Cmax (ng/mL)	Tmax[注5] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
300	初回 (n=2)	166,170	4.17,6.03	2730, 2780	19.7,24.5
	22日目 (n=2)	825,908	5.98,5.98	-	-
450	初回 (n=5)	48.1 (176)	5.88 (2.95-24.1)	648 (169)	21.6, 30.5[a]
	22日目 (n=5)	977 (11.1)	5.95 (3.95-8.05)	20600[b] (20.5)	-
600	初回 (n=4)	126 (245)	5.97 (3.97-6.03)	2080 (270)	30.5 (11.6)
	22日目 (n=4)	1020 (64.6)	4.93 (3.88-8.00)	10600, 32200[c]	-
750	初回 (n=6)	192 (46.0)	5.98 (2.92-72.0)	3160 (66.9)	33.2[a] (12.9)
	22日目 (n=3)	1440 (25.5)	1.93 (0.00-6.00)	22300, 30500[c]	-

幾何平均（幾何平均CV%）、注5）Tmaxは中央値（最小値-最大値）、n=2は個別値
a）n=2、b）n=3、c）n=5



＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750mgを初回投与後（上図）及び反復経口投与開始後22日目（下図）の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）＞

(3) 食事の影響

健康被験者にセリチニブ750mgを軽食後に単回経口投与した場合（12例）、空腹時に比べCmax（45%）とAUC（54%）の増加がみられた。[3]

また*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象にセリチニブ750mgを空腹時に、450mg又は600mgを食後に、それぞれ1日1回反復経口投与し定常状態（22日目）での薬物動態パラメータを比較した。Cmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、750mg空腹時投与（31例）に対し、450mg食後投与（36例）で幾何平均比（90%信頼区間）としてそれぞれ1.03（0.865-1.22）及び1.04（0.869-1.24）、600mg食後投与（30例）でそれぞれ1.25（1.04-1.49）及び1.24（1.03-1.49）であった。750mg空腹時投与に比べ450mg食後では曝露量は同様であったが600mg食後では曝露量の増加がみられた。[4]　（外国人のデータ）

2．分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率及び血液/血漿濃度比は薬物濃度に依存せず、それぞれ約97%及び1.35であった。[5]

3．代謝

セリチニブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。[6] 放射性標識したセリチニブ750mgを健康成人（6例）に空腹時に単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体で、放射能関連物質の82%を占めた。その他、11種類の代謝物が確認されたが、いずれも放射能関連物質の2.3%以下とわずかであった。[7]　（外国人のデータ）

4．排泄

放射性標識したセリチニブ750mgを健康成人（6例）に空腹時に単回経口投与後、15日目までに放射能の91%が糞中に排泄された（未変化体は投与した放射能の68%）。一方、放射能の腎排泄は1.3%とわずかで、セリチニブは主に肝臓から代謝や胆汁排泄により消失すると考えられる。[7]　（外国人のデータ）

5．肝機能障害患者

肝機能が正常な健康被験者8例、軽度肝機能障害被験者8例（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害被験者7例（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害被験者7例（Child-Pugh分類 C）にセリチニブ750mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中総濃度のAUC（血漿タンパク非結合形濃度のAUC）は、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害被験者でそれぞれ1.18倍（1.35倍）、1.02倍（1.22倍）及び1.66倍（2.08倍）であった。総濃度のCmax（血漿タンパク非結合形濃度のCmax）は健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害被験者でそれぞれ1.40倍（1.61倍）、0.902倍（1.08倍）及び0.767倍（0.960倍）であった。[8]
（外国人のデータ）

6．薬物相互作用

(1) ケトコナゾール（強力なCYP3A阻害剤、国内未承認の経口剤）：健康被験者（19例）にケトコナゾール反復投与時（200mg、1日2回投与）、セリチニブ450mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ1.2倍及び2.9倍増加した。[9]
（外国人のデータ）

(2) リファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）：健康被験者（17例）にリファンピシン反復投与時（600mg、1日1回投与）、セリチニブ750mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ44%及び70%減少した。[10]　（外国人のデータ）

(3) *In vitro*試験でセリチニブはCYP2A6（IC50：5 μmol/L）、CYP2C9（IC50：2 μmol/L）、CYP3A（competitive inhibition IC50：0.2μmol/L, time-dependent inhibition Ki：1.47μmol/L, Kinact：0.0642min^{-1}）、P-gp（IC50：4.5-8.6μmol/L）及びBCRP（IC50：7.5-8.9μmol/L）を阻害すること、並びに、P-gpの基質であることが示された。[6,11]

(4) エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）：健康被験者（22例）にエソメプラゾール反復投与時（40mg、1日1回投与）[※]、セリチニブ750mgを空腹時に単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ79%及び76%減少した。[12]　（外国人のデータ）
※：国内未承認の用法・用量

(5) ミダゾラム（CYP3A基質、国内未承認の経口剤）及びワルファリン（CYP2C9基質）：*ALK*融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者（20例）にセリチニブ750mgを1日1回3週間投与後、ミダゾラム2.5mg及びワルファリン10mgを単回併用投与したとき、ミダゾラム及びワルファリ

ンを単独投与した場合に比べて、ミダゾラムのCmax及びAUCはそれぞれ1.82倍及び5.42倍に増加し、ワルファリン（光学異性体のS体）のCmax及びAUCはそれぞれ1.05倍及び1.54倍に増加した。（外国人のデータ）
（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

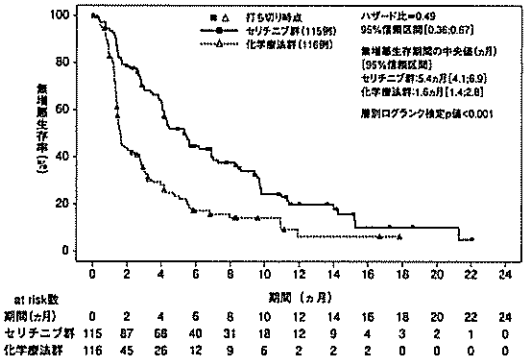
【臨床成績】

1．国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者140例（うち日本人患者24例）にセリチニブカプセル750mgを1日1回空腹時に連日投与した。主要評価項目である奏効率（RECIST ver.1.1基準に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）は37.1%（95%信頼区間：29.1%、45.7%）であった。なお、事前に設定された閾値奏効率は25%であった。[13]

2．国際共同第Ⅲ相試験（非盲検比較試験）

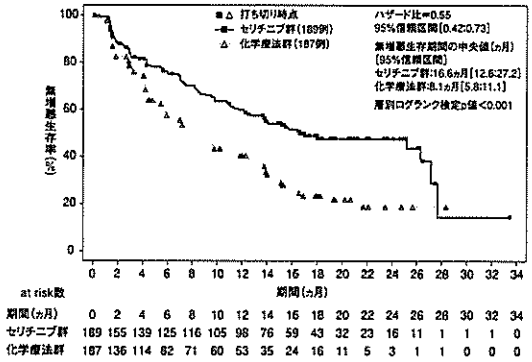
白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者231例（うち日本人患者29例）がセリチニブカプセル（750mg、1日1回空腹時投与）又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（中央値）は、セリチニブ群で5.4ヵ月（95%信頼区間：4.1、6.9）、化学療法群で1.6ヵ月（95%信頼区間：1.4、2.8）であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた（層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比［95%信頼区間］＝0.49［0.36、0.67］、層別ログランク検定による片側p値<0.001）。[14]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

3．国際共同第Ⅲ相試験（非盲検比較試験）

化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性※の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者376例（うち日本人患者12例）がセリチニブカプセル（750mg、1日1回空腹時投与）又は化学療法剤（ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンによる導入療法、並びにそれに続くペメトレキセドによる維持療法）に無作為割付された。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（中央値）は、セリチニブ群で16.6ヵ月（95%信頼区間：12.6、27.2）、化学療法群で8.1ヵ月（95%信頼区間：5.8、11.1）であり、化学療法群と比べてセリチニブ群で有意な無増悪生存期間の延長が認められた（層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比［95%信頼区間］＝0.55［0.42、0.73］、層別ログランク検定による片側p値<0.001）。[15]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

※：コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナOptiview ALK（D5F3）を用いて検査された。

4．海外第Ⅰ相試験（非盲検試験）

化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性※の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者81例がセリチニブカプセル450mgを1日1回食後投与又はセリチニブカプセル750mgを1日1回空腹時投与に無作為割付された。奏効率（RECIST ver.1.1基準に基づく独立中央画像評価機関の判定によるCR又はPR）は、セリチニブカプセル450mg食後投与群で78.0%（95%信頼区間：62.4%、89.4%）、セリチニブカプセル750mg空腹時投与群で70.0%（95%信頼区間：53.5%、83.4%）であった。[4]

※：コンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナOptiview ALK（D5F3）を用いて検査された。

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

【薬効薬理】

*ALK*遺伝子の転座/逆位により発現するALK融合タンパクでは、チロシンキナーゼ活性が異常に亢進する。*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、ALK融合タンパクが腫瘍の増殖に関与する。

1．抗腫瘍効果

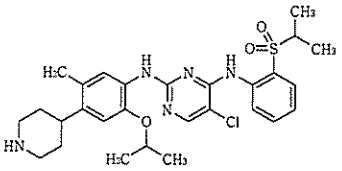
セリチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の増殖を阻害した。[16] また、セリチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植したマウス及びラット、並びにNCI-H2228細胞株由来のクリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。[17,18,19]

2．作用機序

セリチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。[20]

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：セリチニブ（Ceritinib）

化学名：5-Chloro-*N*^{2}-[5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl]-*N*^{4}-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

分子式：$C_{28}H_{36}ClN_5O_3S$

分子量：558.14

性　状：白色～淡黄色又は淡褐色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール、2-プロパノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【承認条件】

1．医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2．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。
3．本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包　　装】

ジカディア錠150mg　14錠（PTP）

【主要文献】

1）社内資料：外国健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（A2107試験）〔20190052〕
2）社内資料：*ALK*融合遺伝子を有する固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（X1101試験）〔20160236〕
3）社内資料：食事の影響〔20160237〕
4）社内資料：*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（A2112試験）〔20180397〕
5）社内資料：血漿蛋白結合率と血球移行性〔20160238〕
6）社内資料：代謝酵素〔20160239〕
7）社内資料：吸収、分布、代謝、排泄〔20160240〕
8）社内資料：肝機能障害の影響を検討した海外第Ⅰ相臨床試験（A2110試験）〔20170523〕
9）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用〔20160241〕
10）社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用〔20160242〕
11）社内資料：膜透過性と薬物トランスポーター〔20160243〕
12）Lau, YY. et al : Cancer Chemother. Pharmacol. 79(6), 1119, 2017〔20170524〕
13）社内資料：白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（A2201試験）〔20160244〕
14）社内資料：白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2303試験）〔20170522〕
15）社内資料：化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2301試験）〔20170520〕
16）社内資料：*ALK*遺伝子異常を有するヒト癌細胞株に対するセリチニブの細胞増殖阻害作用（*in vitro*）〔20160245〕
17）社内資料：異種移植腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブの抗腫瘍効果〔20160246〕
18）社内資料：異種移植腫瘍モデルラットにおけるセリチニブの抗腫瘍効果〔20160247〕
19）社内資料：*ALK* I1171T変異クリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対するセリチニブの抗腫瘍効果〔20160253〕
20）社内資料：細胞に導入したALK融合キナーゼに対するセリチニブの活性〔20160260〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(03)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

7418010 Z99999

最新の添付文書を参照すること

＊2020年 2 月改訂（第 1 版、効能変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22700AMX00997
販売開始	2015年12月

抗悪性腫瘍剤／ALK[注1)]阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品[注2)]

アレセンサ®カプセル150mg
ALECENSA® Capsules

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）
注2）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

＊4. 効能又は効果

○*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈*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〉

＊5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いて測定すること。

5.2 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〉

＊5.3 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。

＊6. 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300mg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。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、11.1.2 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

＊9.7 小児等

〈*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉
低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は、チトクロームP450（主にCYP3A4）によって代謝される。また、*in vitro*試験においてP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が認められた。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 間質性肺疾患(5.3%)

[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、9.3 参照]

＊11.1.3 好中球減少(11.1%)、白血球減少(8.2%)

[8.3 参照]

11.1.4 消化管穿孔(頻度不明)

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

11.1.5 血栓塞栓症(頻度不明)

肺塞栓症等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
＊精神神経系	味覚異常(23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
＊消化器	便秘(29.8%)	口内炎、悪心、下痢	胃腸炎、嘔吐、歯周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図T波逆転	
＊呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
＊皮膚	発疹(24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙縮	
肝臓	血中ビリルビン増加、AST増加	ALT増加、血中Al-P増加	硬化性胆管炎、LDH増加	
腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	
＊その他	血中CK増加	倦怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

＊15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

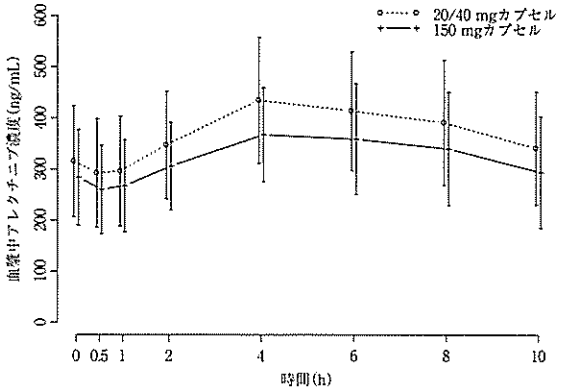
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった[1]。ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響(白色化及び短縮)並びに大腿骨及び胸骨への影響(活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少)が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の1.9倍相当では認められなかった[2]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

150mgカプセル又は20/40mgカプセル[注1)]を用いて*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者34例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に1日2回10日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータ、20/40mgカプセル[注1)]に対する150mgカプセルのC_{max}、AUC_{last}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間を以下に示した[3]。



150mgカプセル又は20/40mgカプセルを300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
150mgカプセル	34	4.54 ±1.87	390±103	3230±914	13.4 ±8.15[a]
20/40mgカプセル	34	4.20 ±1.77	460±122	3710±1040	12.6 ±4.94[b]

[a]N=21, [b]N=23

20/40mgカプセルに対する150mgカプセルのAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間

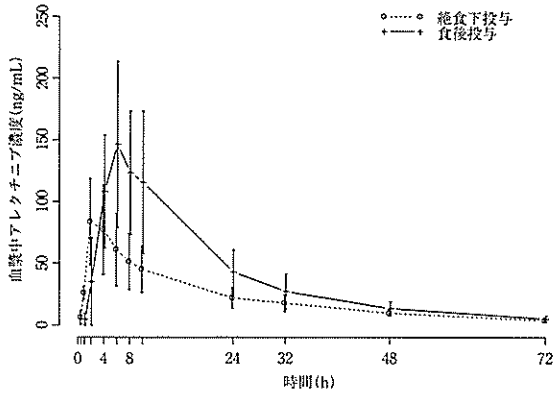
薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC_{last}	0.868	0.801-0.941
C_{max}	0.846	0.784-0.913

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

(1) 150mgカプセルを用いて*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者31例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)又は食後に1日2回10日間反復経口投与したとき、T_{max}は食事の影響を受けなかったが、AUC、C_{max}は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ1.2倍に増加した[3]。

(2) 20/40mgカプセル[注1]を用いて、*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に300mgを絶食下(投与前10時間、投与後2時間絶食)又は食後に単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、20/40mgカプセル[注1]を用いて20~300mg[注2]を単回、1日2回21日間反復投与時の食事条件別の薬物動態パラメータを以下に示した。単回投与時は、食後投与でAUCとC_{max}はともに、絶食下投与のおよそ1.8倍に増加し、T_{max}の平均値も食後投与で5.89時間に延長した。なお、反復投与開始から8日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では1回20mg1日2回投与から1回300mg1日2回投与の範囲で線形性が認められた[4, 5]。



300mg単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与量	食事条件	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	3	2.62 ±1.18	60.3 ±42.2	1030±717	22.3 ±6.88
240mg	絶食下	3	2.69 ±1.21	58.6 ±15.6	920±341	17.7 ±5.14
	食直後	3	4.63 ±1.08	118 ±52.2	2200±804	17.1 ±2.06
300mg	絶食下	6	2.38 ±0.799	84.1 ±35.8	1540±560	19.3 ±1.95
	食直後	6	5.89 ±2.07	162 ±63.6	2700±1030	16.4 ±4.14

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

1回投与量	食事条件	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	3	4.61 ±1.15	300 ±104	2310±598	15.1 ±2.04[a]
240mg	空腹時	3	3.33 ±1.15	385 ±100	2970±937	20.9 ±15.8
	食直後	3	5.24 ±1.13	380 ±82.8	3300±838	18.5[b]
300mg	空腹時	6	3.99 ±2.17	575 ±322	4970±3260	12.4 ±3.17[c]
	食直後	6	5.32 ±1.58	528 ±138	4220±1190	16.5 ±3.83[d]

[a]N=2, [b]N=1, [c]N=5, [d]N=3

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人6例を対象にアレクチニブ600mg[注2]を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約37%であった[6](外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、α_1-酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった[7]。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった[8]。

白色ラットに^{14}C標識アレクチニブを1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに^{14}C標識アレクチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された[9]。

16.4 代謝

*In vitro*代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主にCYP3A4により代謝されて主要代謝物(M-4、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物)を生成することが示された[10]。また、M-4は、アレクチニブと同程度のALKチロシンキナーゼ阻害活性が示された[11]。20/40mgカプセル[注1]を用いて*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に1回300mgを空腹時又は食直後に1日2回21日間反復経口投与したときのM-4のAUC_{0-10}(平均値±標準偏差)は、それぞれ1980±596ng・h/mL及び2030±563ng・h/mLであった。未変化体に対するM-4のAUC_{0-10}の比率(平均値±標準偏差)は空腹時及び食直後投与時でそれぞれ47.2±15.8%及び49.8±13.1%であった[4]。

16.5 排泄

健康成人6例を対象に^{14}C-標識アレクチニブ600mg[注2]を単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄されたアレクチニブの未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった[6](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブ300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[12](外国人データ)。[9.3 参照]

健康成人に対する中等度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	1.60	1.05-2.43
	代謝物(M-4)	0.806	0.502-1.30
	未変化体+M-4[注3)]	1.36	0.947-1.96
C_{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88
	代謝物(M-4)	0.646	0.362-1.15
	未変化体+M-4[注3)]	1.16	0.786-1.72

健康成人に対する重度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	2.20	1.31-3.69
	代謝物(M-4)	0.656	0.269-1.60
	未変化体+M-4[注3)]	1.76	0.984-3.15
C_{max}	未変化体	1.00	0.551-1.83
	代謝物(M-4)	0.608	0.266-1.39
	未変化体+M-4[注3)]	0.981	0.517-1.86

＊16.6.2 小児等

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小児患者(6歳以上15歳未満)4例を対象に、アレクチニブ1回300mg(体重35kg以上)あるいは150mg(体重35kg未満)を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した[13]。

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与群	1回投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)
体重35kg未満	150mg	2	3.96±0.0589	507±234	3500±1680
体重35kg以上	300mg	2	4.93±1.47	713±317	5820±2260

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A誘導剤

健康成人24例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブ600mg[注2)]単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[14](外国人データ)。[10.2 参照]

CYP3A誘導剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物(M-4)		1.79	1.58-2.02
	未変化体+M-4[注3)]		0.816	0.740-0.901
C_{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	M-4		2.20	1.90-2.55
	未変化体+M-4[注3)]		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例を対象にCYP3A阻害剤であるポサコナゾール(国内未承認)の併用がアレクチニブ300mg単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[14](外国人データ)。[10.2 参照]

CYP3A阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物(M-4)		0.751	0.644-0.877
	未変化体+M-4[注3)]		1.36	1.24-1.49
C_{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	M-4		0.287	0.231-0.355
	未変化体+M-4[注3)]		0.933	0.808-1.08

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者10例を対象に、アレクチニブ600mg[注2)]を1日2回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム(未変化体)のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.919[0.648,1.31]及び0.971[0.717,1.32]であった[14](外国人データ)。

健康成人24例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用がアレクチニブ600mg[注2)]単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時における本剤(未変化体)のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.16[1.03,1.32]及び1.22[1.09,1.36]であった[15](外国人データ)。

注1)アレセンサカプセル20/40mgは販売中止。

注2)承認された用法・用量は1回300mg(ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg)を1日2回経口投与である。

注3)モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*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〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(AF-001JP試験)

1レジメン以上の化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注1)]の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分(46例)で本剤を1回300mg1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日経口投与された患者における奏効率は93.5%(95%信頼区間:82.1～98.6%)であった[16]。

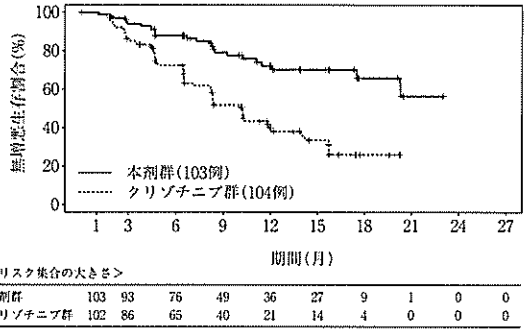
副作用発現頻度は、96.6%(56/58例)であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加36.2%(21/58例)、味覚異常34.5%(20/58例)、AST増加32.8%(19/58例)、血中クレアチニン増加31.0%(18/58例)、便秘、発疹各29.3%(17/58例)であった。

注1)免疫組織化学染色(IHC)法及び蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション(FISH)法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて検査された。
IHC法としてヒストファインALK iAEP®キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認されたVysis® ALK Break Apart FISHプローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

17.1.2 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[注2]進行・再発非小細胞肺癌患者207例を対象に、クリゾチニブ1回250mgを1日2回連日経口投与する群と、本剤1回300mgを1日2回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった[17]。

注2)ヒストファインALK iAEP®キット(IHC法)及びVysis® ALK Break Apart FISHプローブキット(FISH法)を用いて、又はRT-PCR法を用いて検査された。ヒストファインALK iAEP®キット及びVysis® ALK Break Apart FISHプローブキットはコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



<リスク集合の大きさ>

本剤群	103	93	76	49	36	27	9	1	0	0
クリゾチニブ群	102	86	65	40	21	14	4	0	0	0

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

無増悪生存期間

無増悪生存期間中央値(月)[95%信頼区間]		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能[20.3-推定不能](N=103)	10.2[8.2-12.0](N=104)	0.34[99.6826%信頼区間:0.17-0.71][注3] p<0.0001[注4]

注3)非劣性マージン:1.2
注4)層別Log-rank検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

副作用発現頻度は、88.3%(91/103例)であった。主な副作用は、便秘31.1%(32/103例)、味覚異常18.4%(19/103例)、血中CK増加16.5%(17/103例)、血中ビリルビン増加、発疹各10.7%(11/103例)、AST増加、筋肉痛各9.7%(10/103例)であった。

〈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〉

＊17.1.3 国内第Ⅱ相試験(ALC-ALCL試験)

6歳以上の再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性[注5]の未分化大細胞リンパ腫患者10例を対象に、本剤を体重35kg以上の患者には1回300mg、体重35kg未満の患者には1回150mgをそれぞれ1日2回連日経口投与した。主要評価項目である中央判定委員会による奏効率は80.0%(両側90%信頼区間:56.2～95.9%)[注6]であった[18]。なお、事前に設定された閾値は50%であった。

副作用発現頻度は、100.0%(10/10例)であった。主な副作用は、斑状丘疹状皮疹40.0%(4/10例)、上気道感染、気管支炎、血中Al-P増加各30.0%(3/10例)であった。

注5)IHC法により、*ALK*融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした。
注6)逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法(Clopper-Pearson法)で算出した90%信頼区間は49.3%～96.3%であった。

18. 薬効薬理

＊18.1 作用機序

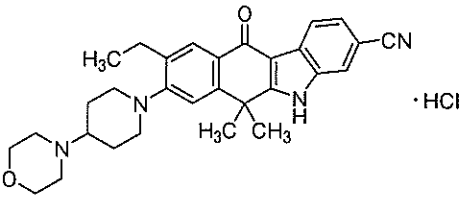
*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び未分化大細胞リンパ腫では、ALKチロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。アレクチニブは、ALKチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、*ALK*融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する[19]。

18.2 抗腫瘍効果

アレクチニブ及び主要代謝物(M-4)は、*ALK*融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の細胞増殖を抑制した[11]。また、アレクチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アレクチニブ塩酸塩
(Alectinib Hydrochloride)(JAN)
化学名:9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride
分子式:$C_{30}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl$
分子量:519.08
性　状:白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。
構造式:



融　点:約302℃(分解)

21. 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。

22. 包装

28カプセル(PTP14カプセル×2)

＊23. 主要文献

1) 遺伝毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4)
2) 反復投与毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3)
3) Hida T, et al.Cancer Sci.2016;107:1642-6.
4) AF-001JP試験の薬物動態の成績(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
5) 食事の影響(2014年7月4日承認、CTD 2.7.1.2.1)
6) Marcos PN, et al. Xenobiotica. 2017;47:217-29.
7) *In vitro*血漿蛋白結合(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
8) *In vitro*血球移行(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
9) 組織分布(2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.1)
10) ヒト推定代謝経路(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)

11) ヒト主要代謝物のALKに対する阻害活性(2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2.3)
12) Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018；58：1618-28.
13) ALC-ALCL試験の薬物動態の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.7.2.2.2)
14) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017；6：280-91.
15) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017；6：388-97.
16) Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013；14：590-8.
17) Hida T, et al. Lancet. 2017；390：29-39.
18) ALC-ALCL試験の有効性の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.5.4.3)
19) Sakamoto H, et al. Cancer Cell. 2011；19：679-90.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https：//www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュグループ

® 登録商標

最新の添付文書を参照すること

2020年2月改訂（第1版）

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

クリゾチニブカプセル

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

ザーコリ®カプセル 200mg
ザーコリ®カプセル 250mg
XALKORI® Capsules

	200mg	250mg
承認番号	22400AMX00666	22400AMX00667
販売開始	2012年5月	

注：注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、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。[7.、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[7.、8.2、11.1.2参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

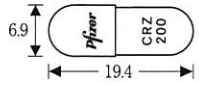
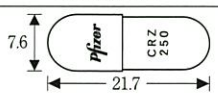
2.2 ロミタピドを投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ザーコリカプセル200mg	ザーコリカプセル250mg
有効成分	1カプセル中 クリゾチニブ　200.00mg	1カプセル中 クリゾチニブ　250.00mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） 酸化チタン、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ザーコリカプセル200mg	 1号硬カプセル	Pfizer CRZ 200	キャップ：淡赤色 ボディ：白色
ザーコリカプセル250mg	 0号硬カプセル	Pfizer CRZ 250	キャップ：淡赤色 ボディ：淡赤色

4．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

○*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*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を用いること。

5.2 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。

6．用法及び用量

通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用＼グレード注1）	1	2	3	4
血液系注2）	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する注3）。
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 [1.3、8.2、11.1.2参照]	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する注4）。	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇注5） [1.3、8.2、11.1.2参照]	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患 [1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]	投与を中止する。			
QT間隔延長 [8.3、9.1.2、10.2、11.1.3参照]	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する注4）。	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。
注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。
注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。
注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。
注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

8．重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。間質性肺疾患の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.2、7.、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、7.、11.1.2参照]

8.3 QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.、9.1.2、10.2、11.1.3参照]

8.4 血液障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.5 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。また、視覚障害の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、7.、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[7.、8.3、10.2、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた[1]。[9.4参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、CYP3Aに時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている[2]。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤はP-糖蛋白（Pgp）、有機カチオントランスポーター（OCT）1及びOCT2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT1又はOCT2の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある[3,4]。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド （ジャクスタピッド） [2.2参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、ロミタピドの代謝が阻害される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC_{max}はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった[5]。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等	本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した[6]。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した[7]。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 [7.、8.3、9.1.2、11.1.3参照]	QT間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（2.1%）

死亡に至った症例も報告されている。[1.2、7.、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.2%）、ALT、AST、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[1.3、7.、8.2参照]

11.1.3 QT間隔延長（3.2%）、徐脈（10.1%）

QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがある。[7.、8.3、9.1.2、10.2参照]

11.1.4 血液障害

好中球減少症（21.2%）、白血球減少症（14.3%）、リンパ球減少症（4.5%）、血小板減少症（3.0%）等があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 心不全（0.2%）

体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
眼	視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等）（59.0%）		
神経系	味覚異常（20.4%）、浮動性めまい（14.3%）、ニューロパチー（11.7%）	頭痛、不眠症	
代謝	食欲減退（20.2%）	低アルブミン血症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水	
心血管系		血栓塞栓症	
呼吸器		咳嗽、肺炎	
皮膚	発疹（11.1%）	そう痒症、紅斑	光線過敏症
筋骨格系		筋痙縮、関節腫脹	
消化器	悪心（50.9%）、下痢（48.4%）、嘔吐（43.9%）、便秘（32.2%）、腹痛（上腹部痛、腹部不快感等）（12.6%）	食道障害（食道炎、食道潰瘍等）、消化不良、腹部膨満、口内乾燥	
腎臓		血中クレアチニン増加、複雑性腎嚢胞	腎機能障害、腎膿瘍
その他	浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等）（34.8%）、疲労（26.8%）	発熱、血中テストステロン減少	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにクリゾチニブ150mg/kg/日（AUCに基づく臨床曝露量の約3倍）を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた[8]。

15.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた[8]。

15.2.3 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる[9]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（健康成人被験者）

日本人健康成人男性（各投与群6例）に本剤150[注]、250及び400mg[注]を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（C_{max}）は、73.5、164及び243ng/mL、血漿中クリゾチニブ濃度-時間曲線下面積（AUC）は、1482、4020及び6817ng・hr/mLであった。C_{max}及びAUCは、150及び250mgでは用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250及び400mgでは用量に比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は用量間で概ね5時間（中央値）であり、終末相における消失半減期（平均値）は29.1～41.1時間であった[10]。

表1.健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

投与量	N	t_{max}[a] (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
150mg[注]	6	5.00 (5.00,6.00)	73.5 (26)	1482 (472)	41.1 (6.8)
250mg	6	5.00 (4.00,6.00)	164 (51)	4020 (1313)	29.9 (4.0)
400mg[注]	6	5.00 (5.00,6.00)	243 (61)	6817 (2098)	29.1 (3.6)

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。
a）中央値（範囲）

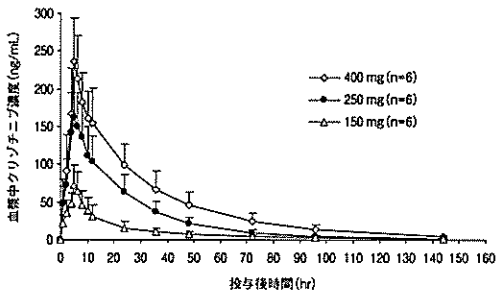


図1.健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均+標準偏差）

16.1.2 単回及び反復投与（癌患者）

*ALK*融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験において日本人癌患者（n=15）に本剤250mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。血漿中クリゾチニブ濃度は本剤250mg1日2回反復投与後15日目までに定常状態に達すると考えられた。なお、本剤反復投与時に得られた見かけの経口クリアランス（平均値）は54.7L/hrであり、単回経口投与時に得られた値（89.3L/hr）と比べ低下した[11]。

表2.癌患者を対象としてクリゾチニブを単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

	N	t_{max}[a] (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
単回	5	6.00 (4.00,8.02)	131 (33)	955 (348)	3180 (1398)	39.5 (5.9)
反復	5	4.00 (0.00,6.05)	493 (106)	4608 (467)	NC	NC

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。NC=算出せず
単回投与時のデータは第-7日（導入期）の値を用いた。反復投与時のデータは第1サイクル第15日のデータを用いた。
a）中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人14例に本剤250mgを単回経口投与及び50mgを単回静脈内投与[注]したときの絶対的バイオアベイラビリティは約43%と推定された[12]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人36例に本剤250mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は空腹時投与に比べそれぞれ14%減少した[13]（外国人データ）。

16.3 分布

本剤50mgを静脈内投与[注]したときの定常状態の分布容積は、1772Lであった[12]（外国人データ）。

*In vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は91%で、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった[14]。

*In vitro*試験から、本剤はP-糖蛋白（Pgp）基質であることが示唆された[14]。

16.4 代謝

*In vitro*試験から、CYP3A4/5が本剤の主な薬物代謝酵素であることが示唆された[15]。

ヒトにおける主な代謝経路は、ピペリジン環の酸化によるクリゾチニブラクタム生成、ならびに*O*-脱アルキル化とそれに続く第2相反応（*O*-脱アルキル化代謝物の抱合化）であった[16]。

16.5 排泄

健康被験者6例に^{14}C-標識クリゾチニブ250mgを単回投与したとき、投与480時間までに、投与放射能の63%が糞中、22%が尿中に排泄された。また、糞及び尿中に排泄されたクリゾチニブの未変化体は、それぞれ投与量の53%及び2.3%であった[16]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を伴う被験者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）に本剤250mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUCは、腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランスが90mL/分以上）と比べてそれぞれ1.3倍及び1.8倍大きかった[17]（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

NCI-ODWG基準により分類した肝機能の異なる進行癌患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約を表3に示した[18]（外国人データ）。[9.3.1参照]

表3.肝機能の異なる進行癌患者にクリゾチニブを反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約[a]

パラメータ (単位)	A1群	A2群	B群	C群	D群
総クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C_{max} (ng/mL)	375.1 (50)	283.9 (65)	342.1 (68)	408.3 (56)	272.4 (29)
AUC_{daily} (ng・hr/mL)	7107 (48)	5422 (66)	6476 (73)	8108 (58)	4596 (63)
t_{max} (hr)	4.0 (0.98-4.0)	4.0 (1.0-6.0)	4.0 (1.7-11)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.1)
CL/F (L/hr)	70.39 (48)	73.79 (66)	77.21 (73)	49.26 (58)	54.36 (63)
蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
$C_{max,u}$ (ng/mL)	13.59 (41)	8.703 (74)	14.77 (93)	16.96 (56)	9.608 (34)
$AUC_{daily,u}$ (ng・hr/mL)	257.7 (38)	166.1 (73)	279.4 (95)	337.0 (59)	161.9 (48)
CL/F_u (L/hr)	1940 (38)	2407 (73)	1791 (95)	1188 (59)	1542 (47)

A1群（n=8）：肝機能正常（クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与）
A2群（n=9）：肝機能正常（クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与[注]）
B群（n=10）：軽度の肝機能障害（クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与）
C群（n=8）：中等度の肝機能障害（クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与[注]）
D群（n=6）：重度の肝機能障害（クリゾチニブ250mgを1日1回反復経口投与[注]）
a）t_{max}は中央値（範囲）で示し、それ以外は幾何平均値（幾何%変動係数）で示す。

注：本剤の承認用法用量は250mg1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

（*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）

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A8081014試験）

前治療歴のない*ALK*融合遺伝子陽性[注]の非扁平非小細胞肺癌患者343例（うち日本人患者32例）に、本剤又は化学療法剤（シスプラチン、ペメトレキセド併用またはカルボプラチン、ペメトレキセド併用）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表1.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群 (n=172)	化学療法群 (n=171)	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）(95%信頼区間)	10.9 (8.3-13.9)	7.0 (6.8-8.2)	0.454 (0.346-0.596)	<0.0001[注1]

注：層別ログランク検定

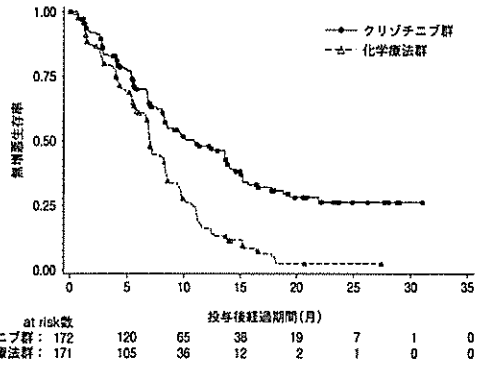


図1.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された171例に認められた主な有害事象は、視覚障害122例（71%）、下痢105例（61%）、浮腫83例（49%）、嘔吐78例（46%）、便秘74例（43%）等であった[19]。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）

1レジメンの化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注1]の非小細胞肺癌患者347例（うち日本人患者69例）に、本剤又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表2.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群 (n=173)	化学療法群 (n=174)	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）(95%信頼区間)	7.7 (6.0-8.8)	3.0 (2.6-4.3)	0.49 (0.37-0.64)	<0.0001[注1]

注：層別ログランク検定

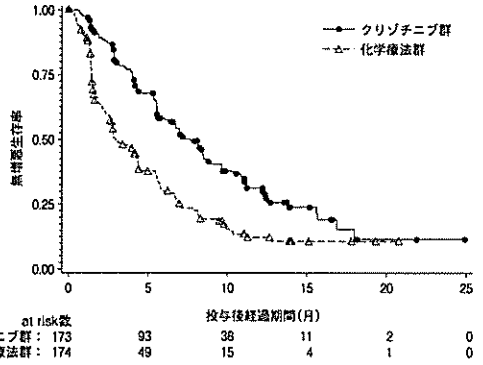


図2.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された172例に認められた主な有害事象は、視覚障害103例（60%）、下痢103例（60%）、悪心94例（55%）、嘔吐80例（47%）、便秘73例（42%）等であった[20,21]。

17.1.3 国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）

日本が参加した本試験において、1レジメン以上の化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注1]の進行非小細胞肺癌患者136例[注2]（うち日本人患者6例）に本剤を1回250mg、1日2回連日投与した結果、治験医師判定による奏効率(RECIST)は51%（95%信頼区間:42%、60%）であった（2011年2月時点までの中間集計）。

注1：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

本剤が投与された136例（日本人6例を含む）中131例（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心78例（57.4%）、嘔吐59例（43.4%）、下痢58例（42.6%）、視力障害58例（42.6%）、便秘37例（27.2%）等であった（2011年2月時点までの中間集計）[22]。

17.1.4 海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）

用量漸増コホートで決定された本剤の推奨用量における有効性及び安全性を検討する目的で試験開始後に追加された推奨用量コホートにおいて、*ALK*融合遺伝子陽性[注1]の進行非小細胞肺癌患者119例[注2]（うち日本人患者15例）に、本剤を1回250mg、1日2回連日投与した。その結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は61%（95%信頼区間：52%、70%）であった（2010年9月時点までの中間集計）。

注1：*ALK*融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析法を用いて検査された。

注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

本剤が投与された119例（日本人15例を含む）中114例（95.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心58例（48.7%）、視力障害57例（47.9%）、下痢51例（42.9%）、嘔吐42例（35.3%）、便秘32例（26.9%）等であった（2010年9月時点までの中間集計）[23]。

〈*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）

*ROS1*融合遺伝子陽性[注1]の進行非小細胞肺癌患者127例（うち日本人患者26例）に本剤を投与した結果、主要評価項目である独立判定委員会による奏効率（RECIST）は69%（95%信頼区間:61%,77%）であった（2015年7月時点までの集計）。

注：*ROS1*融合遺伝子は、コンパニオン診断薬として製造販売承認されているOncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キットを用いて検査された。

本剤が投与された127例（日本人26例を含む）中121例（95.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、トランスアミナーゼ増加67例（52.8%）、視覚障害59例（46.5%）、悪心52例（40.9%）、下痢47例（37.0%）、嘔吐41例（32.3%）等であった（2015年7月時点までの集計）[24]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クリゾチニブはALK、肝細胞増殖因子受容体（c-Met/HGFR）、ROS1及びRecepteur d'Origine Nantais（RON）に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは、ALK及びROS1の発がん性変異体であるALK融合蛋白質及びROS1融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性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[25,26]。

18.2 抗腫瘍効果

クリゾチニブは、*ALK*遺伝子座の転座/逆位により、ALK融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122及びNCI-H2228細胞株、並びに*ROS1*遺伝子座の転座により、ROS1融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来HCC78細胞株の増殖を抑制した。また、NCI-H3122細胞株を移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した[25,26]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クリゾチニブ（Crizotinib）

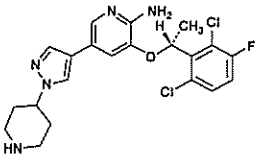
化学名：3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

分子式：$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$

分子量：450.34

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



分配係数（log D）：1.65（pH7.4、1-オクタノール/水）

21. 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。

22. 包装

〈ザーコリカプセル200mg〉

10カプセル［10カプセル（PTP）×1］

〈ザーコリカプセル250mg〉

10カプセル［10カプセル（PTP）×1］

23. 主要文献

1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.6）［L20110830222］
2) 社内資料：チトクロームP450に対する阻害作用（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.7）［L20110830213］
3) 社内資料：排出トランスポーターに対する阻害作用（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.7）［L20120308001］
4) 社内資料：有機イオントランスポーターを介した薬物相互作用の*in vitro*評価［L20131212153］
5) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）［L20120308002］
6) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用［L20180316001］

7) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2） [L20110830245]
8) 社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.3） [L20120308003]
9) 社内資料：遺伝毒性試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.4） [L20120308004]
10) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与）（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2） [L20110830242]
11) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（単回投与・反復投与）（2012年3月30日承認、CTD5.3.5.2） [L20110830227]
12) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2） [L20110830239]
13) 社内資料：食事の影響（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2） [L20110830241]
14) 社内資料：分布に関与する非臨床パラメータ（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.4） [L20110830210]
15) 社内資料：代謝酵素（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.5） [L20110830211]
16) 社内資料：代謝・排泄経路（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2） [L20110830243]
17) 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20131212154]
18) 社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20170803004]
19) Solomon BJ, et al.：N Engl J Med.2014；371（23）：2167-2177 [L20141208067]
20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験） [L20131212155]
21) Shaw AT, et al.：N Engl J Med.2013；368（25）：2385-2394 [L20130624006]
22) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）（2012年3月30日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.6） [L20110830248]
23) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）（2012年3月30日承認、CTD2.7.3.2、2.7.4.2） [L20110830247]
24) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）（2017年5月18日承認、CTD2.7.6.1） [L20170301214]
25) 社内資料：非臨床薬理試験（*in vivo*）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2） [L20110830203]
26) 社内資料：非臨床薬理試験（*in vitro*）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2） [L20120308005]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

26.2 販売提携

メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

®登録商標
015

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能・効果（案） 8
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠 8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 12
1.8.3.1 用法及び用量（案） 12
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠 12
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 16
1.8.4.1 警告 16
1.8.4.2 禁忌 16
1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意 16
1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意 17
1.8.4.5 重要な基本的注意 19
1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意 19
1.8.4.7 相互作用 21
1.8.4.8 副作用 22
1.8.4.9 適用上の注意 23
1.8.4.10 その他の注意 23

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

2020年12月作成

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

ブリグチニブ錠

アルンブリグ®錠 30mg
アルンブリグ®錠 90mg

ALUNBRIG® Tablets 30mg & 90mg

	30mg	90mg
承認番号		
販売開始	－	－

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[7.、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

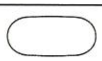
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アルンブリグ錠30mg	アルンブリグ錠90mg
有効成分	1錠中 ブリグチニブとして 30mg	1錠中 ブリグチニブとして 90mg
添加剤	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、疎水性コロイド状シリカ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名		アルンブリグ錠30mg	アルンブリグ錠90mg
剤形		円形のフィルムコーティング錠	楕円形のフィルムコーティング錠
錠剤の色		白色～オフホワイト	白色～オフホワイト
識別コード		U3	U7
形状	上面		
	下面		
	側面		
大きさ（mm）		約7.1（直径）	約14.8（長径） 約6.7（短径）
厚さ（mm）		約3.6	約5.1
質量（mg）		約156	約468

4. 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**

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。
ただし、本剤1日1回90 mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90 mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120 mg又は180 mgとすることができる。

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量（1日1回投与）
レベル2	180 mg
レベル1	120 mg
レベル0	90 mg
レベル-1	60 mg
中止	60 mgで忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量、中止基準

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患［1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］	Grade 1	・ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、投与中止する。
	Grade 2	・ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 ・再発した場合、投与中止する。
	Grade 3又は4	投与中止する。
高血圧	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。

	Grade 4	・Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。 ・再発した場合、投与中止する。
徐脈	Grade 2 又は 3	・Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、同一用量で投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬が投与中止・減量されない場合、又は当該併用薬がない場合、回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	・Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬がない場合、投与中止する。 ・再発した場合、投与中止する。
視覚障害	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
クレアチンキナーゼ（CK）上昇	Grade 3 又は 4（Grade 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴う）	・Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開できる。 ・再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
リパーゼ又はアミラーゼ上昇	Grade 3	・Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
高血糖	適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	・ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開できる。 ・再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	・ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。 ・再発した場合、投与中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部 CT 検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、7.、9.1.1、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、7.、8.1、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。反復投与毒性試験（ラット及びサル）で、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.6 倍及び 0.12 倍の曝露量で精巣毒性（ラットで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値並びに精細管の変性及び精巣上体における精子減少、サルで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値）が認められた。また、これらの精巣、精巣上体に対する作用は、ラットでは回復性がみられなかった[1,2]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約 0.5 倍の曝露量で胎児重量の低値及び骨格変異が、約 0.8 倍の曝露量で吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに奇形（外表、内臓及び骨格）が認められている[3]。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム 等 グレープフルーツ（ジュース） [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（6.3%）

［1.2、7.、8.1、9.1.1参照］

11.1.2 膵炎（頻度不明）

11.1.3 肝機能障害（32.2%）

ALT、AST、AL-P等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
呼吸器		咳嗽	呼吸困難、肺炎	上気道感染
血液			好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、貧血、リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長
循環器	高血圧		徐脈、心電図QT延長、頻脈	動悸
消化器	下痢（40.4%）、悪心	口内炎、嘔吐、便秘、食欲減退、腹痛	口内乾燥、消化不良	鼓腸
精神神経系			頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、不眠症	記憶障害
筋・骨格系	CK上昇（54.8%）	筋肉痛	関節痛、四肢痛	筋骨格系胸痛、筋骨格硬直
肝臓			LDH上昇	
皮膚	発疹	光線過敏性反応、そう痒症	皮膚乾燥	
その他	リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇	疲労	血中クレアチニン上昇、血中コレステロール上昇、非心臓性胸痛、疼痛、発熱、浮腫、高血糖、視力障害、体重減少、高インスリン血症、高尿酸血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高カルシウム血症	胸部不快感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験（ラット）で、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約0.6倍の曝露量で非回復性の白内障及び網膜変性が認められた[1]。

15.2.2 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用に起因した小核誘発性を持つと考えられたが、変異原性又は染色体構造異常誘発性は無いと考えられた。［9.4.2、9.6参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

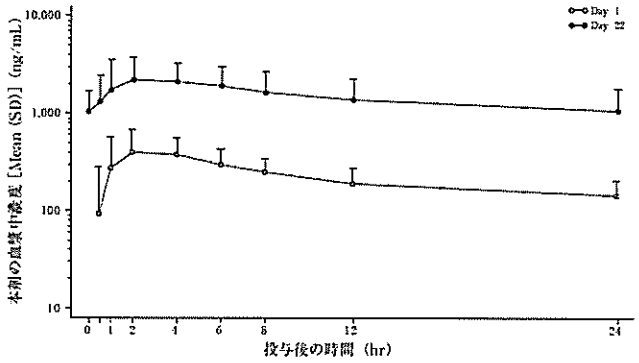
日本人*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、本剤90mgを1日1回7日間経口投与した後180mgを1日1回経口投与したときの、投与1日目（単回投与）及び投与22日目（反復投与）の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[4]。

血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24} (h·ng/mL)
90mg単回投与 (N=9)	414.0 (52.2)	3.98 (1.02、7.88)	5045 注1) (48.4)
180mg反復投与 (N=9)	2119 (62.5)	2.08 (1.12、6.03)	31130 (60.0)

幾何平均値（%幾何変動係数）［t_{max}は中央値（最小値、最大値）］

注1）N=8



血漿中濃度-時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人21例にブリグチニブ180mg[注2)]を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるブリグチニブのCmax及び全身曝露量(AUC)の幾何平均値の比は、それぞれ0.87及び0.98であった（外国人データ）[5]。

16.3 分布

非小細胞肺癌患者にブリグチニブ180mg[注2)]を1日1回経口投与したときの定常状態における分布容積（Vz/F）の幾何平均値（変動係数）は306.6L（58.2%）であった（外国人データ）[6]。

健康成人にブリグチニブ90mgを単回経口投与したときのブリグチニブの血漿蛋白結合率は約91%であった（外国人データ）[7,8]。

16.4 代謝

ブリグチニブは主に薬物代謝酵素CYP2C8及びCYP3A4により代謝される（*in vitro*）[9]。［10.参照］

健康成人6例に^{14}Cブリグチニブ180mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中に、主に未変化体及びM36（N-脱メチル化体）が検出された（血漿中総放射能濃度に対する割合はそれぞれ91.5及び3.5%）（外国人データ）[10]。

16.5 排泄

非小細胞肺癌患者にブリグチニブ180mg[注2)]を1日1回経口投与したとき、定常状態におけるブリグチニブの見かけの経口クリアランス（CL/Fss）の幾何平均値（変動係数）は8.88L/h（47.1%）、$t_{1/2z}$は23.9時間（29.9%）であった（外国人データ）[6]。

健康成人6例に^{14}Cブリグチニブ180mg[注2)]を単回経口投与したとき、投与336時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ25.0及び64.8%であった。また、投与240時間後までの尿中及び糞便中には、それぞれ未変化体及びM36、並びに未変化体、M36及びM28（システイン抱合体）が検出された（投与放射能に対する割合

は、それぞれ21.4及び1.54%、並びに26.5、25.3及び9.09%）（外国人データ）[10]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ブリグチニブ90mg[注2)]を単回経口投与したとき、腎機能が正常（eGFR≥90mL/min/1.73m²）な健康成人8例に対する重度（eGFR<30mL/min/1.73m²）の腎機能障害患者8例の非結合型ブリグチニブの$C_{max,u}$及び$AUC_{\infty,u}$の幾何平均値の比は、それぞれ1.14及び1.92であった（外国人データ）[8]。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

ブリグチニブ90mg[注2)]を単回経口投与したとき、健康成人9例に対する重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者6例の非結合型ブリグチニブの$C_{max,u}$及び$AUC_{\infty,u}$の幾何平均値の比は、それぞれ1.65及び1.37であった（外国人データ）[7]。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人20例にブリグチニブ1日1回90mg[注2)]とイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）1回200mgを1日2回併用投与したとき、ブリグチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のブリグチニブのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ1.21及び2.01であった（外国人データ）[11]。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人20例にブリグチニブ1日1回180mg[注2)]とリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）1日1回600mgを併用投与したとき、ブリグチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のブリグチニブのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ0.40及び0.20であった（外国人データ）[11]。[10.2参照]

16.7.3 ベラパミル、ジルチアゼム、エファビレンツ（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）

ブリグチニブ90mg単独投与時に対するベラパミル又はジルチアゼム（中程度のCYP3A阻害剤）併用投与時のブリグチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、ベラパミル併用下においてそれぞれ1.15及び1.38、ジルチアゼム併用下においてそれぞれ1.13及び1.43と推定された。

また、ブリグチニブ90mg単独投与時に対するエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）併用投与時のブリグチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.83及び0.53と推定された[12]。

16.7.4 その他

健康成人20例にブリグチニブ1日1回90mg[注2)]とゲムフィブロジル（強いCYP2C8阻害剤、国内未承認）1回600mgを1日2回併用投与したとき、ブリグチニブ単独投与時に対するゲムフィブロジル併用投与時のブリグチニブのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ0.59及び0.88であった[11]（外国人データ）。

ブリグチニブはP糖蛋白質（P-gp）、BCRP及びOATP1A2の基質となり、CYP3A4の誘導作用並びにP-gp、BCRP、OCT1、MATE1及びMATE2-Kの阻害作用を示した（*in vitro*）[13]。

注2）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001試験、J-ALTA試験）

ALKチロシンキナーゼ阻害剤治療後に増悪した*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、本剤90mgを1日1回、7日間経口投与した後180mgを1日1回経口投与した。本試験のメインコホート（アレクチニブ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブ治療後の患者）において、主要評価項目とされたRECIST第1.1版に基づく独立画像評価委員会判定による奏効（完全奏効又は部分奏効）率［95%信頼区間］は29.8%［16.5、44.2］（14/47例）であった（2019年9月26日データカットオフ）。

本試験に登録された患者において、副作用発現頻度は98.6%（71/72例）であった。主な副作用は、血中CK増加75.0%（54例）、下痢40.3%（29例）、高血圧37.5%（27例）、悪心33.3%（24例）、リパーゼ増加31.9%（23例）、アミラーゼ増加30.6%（22例）、AST増加29.2%（21例）及び口内炎27.8%（20例）であった（2020年1月22日データカットオフ）[14]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301試験、ALTA-1L試験）

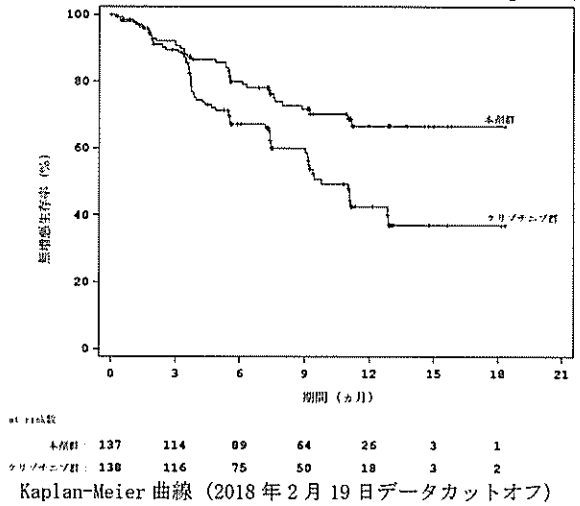
ALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者275例を対象に、本剤（1日1回90mgを7日間経口投与後1日1回180mgを経口投与、137例）とクリゾチニブ（1回250mgを1日2回経口投与、138例）の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化比較試験を実施した。主要評価項目とされた盲検下独立画像評価委員会判定による無増悪生存期間の結果は以下の表及び図のとおりであり、クリゾチニブと比べて本剤で有意な延長が認められた（2018年2月19日データカットオフ）。

本剤群の副作用発現頻度は91.2%（124/136例）であった。主な副作用は、血中CK増加44.1%（60例）、下痢40.4%（55例）、悪心22.8%（31例）、リパーゼ増加22.1%（30例）、AST増加21.3%（29例）であった（2019年6月28日データカットオフ）[15]。

独立画像評価委員会判定による無増悪生存期間（ITT集団）

	本剤群 N=137	クリゾチニブ群 N=138
中央値（月） ［95%信頼区間］	NE ［NE、NE］	9.8 ［9.0、12.9］
ハザード比*1 ［95%信頼区間］	0.49 ［0.32、0.74］	
p値（両側）*2	p=0.0006	

NE：推定不能、*1：層別Cox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定



Kaplan-Meier曲線（2018年2月19日データカットオフ）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブリグチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性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る[16]。

18.2 抗腫瘍作用

ブリグチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122又はNCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[16]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

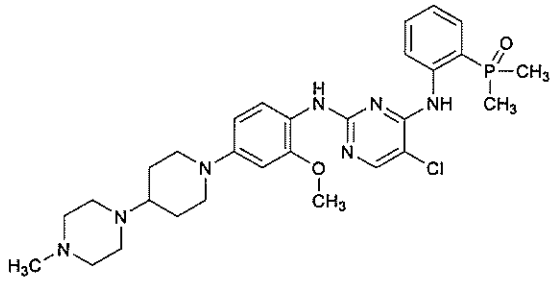
一般名：ブリグチニブ（Brigatinib）［JAN］

化学名：{2-[(5-クロロ-2-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}ジメチル-λ⁵-ホスファノン

分子式：$C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$

分子量：584.09

化学構造式：



性状：オフホワイト～ベージュの固体

21. 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。

22. 包装

〈アルンブリグ錠 30mg〉

患者さん用パッケージ付 PTP 28 錠（14 錠シート×2）

〈アルンブリグ錠 90mg〉

患者さん用パッケージ付 PTP 14 錠（7 錠シート×2）

23. 主要文献

1) ブリグチニブのラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.6.3）（社内資料）
2) ブリグチニブのサル 6 ヶ月間経口投与毒性試験及び 56 日間回復性試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.6.3）（社内資料）
3) ブリグチニブのラット胚・胎児発生毒性試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.6.6）（社内資料）
4) ブリグチニブの国内第Ⅱ相試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）（社内資料）
5) ブリグチニブの食事の影響試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.1.2）（社内資料）
6) ブリグチニブの海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）（社内資料）
7) ブリグチニブの肝機能障害患者における臨床薬理試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）（社内資料）
8) ブリグチニブの腎機能障害患者における臨床薬理試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）（社内資料）
9) ブリグチニブの In vitro 代謝試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.5）（社内資料）
10) ブリグチニブのマスバランス試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）（社内資料）
11) ブリグチニブのリファンピシン、イトラコナゾール及びゲムフィブロジルとの臨床薬物相互作用試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）（社内資料）
12) ブリグチニブの PBPK モデリング&シミュレーション（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2）（社内資料）
13) ブリグチニブの In vitro 薬物トランスポーター相互作用試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.4.7）（社内資料）
14) ブリグチニブの国内第Ⅱ相試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2）（社内資料）
15) ブリグチニブの海外第Ⅲ相試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2）（社内資料）
16) ブリグチニブの ALK 阻害活性評価試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.6.2.2）（社内資料）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間 9:00～17:30　（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

本剤の有効性及び安全性に関する主要な評価資料である Brigatinib-2001 試験及び AP26113-13-201 試験において、アレクチニブ治療後、クリゾチニブ治療後及び 1 剤以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤（ALK-TKI）治療後に抵抗性となった *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対して、また AP26113-13-301 試験において ALK-TKI による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して、それぞれ本剤の有効性が示された。これらの試験結果に基づき、添付文書（案）の「効能・効果」を次のように設定した。

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

(1) 国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）：アレクチニブ治療後／1 剤以上の ALK-TKI 治療後

2001 試験は、アレクチニブ（又はアレクチニブ及びクリゾチニブ）治療後に抵抗性となった患者、及びその他の ALK-TKI を含む 1 剤以上の投与歴のある患者を対象に、本剤 90 mg QD を 7 日間経口投与の後 180 mg QD を経口投与（90 mg QD → 180 mg QD）した際の有効性及び安全性を評価した試験である。

主要評価であるアレクチニブ（又はアレクチニブ及びクリゾチニブ）治療後に抵抗性となった患者 47 例での固形がんの治療効果判定規準（RECIST）第 1.1 版に基づく独立画像評価委員会（IRC）判定による確定した客観的奏効率（ORR）の点推定値は 30.6%（H1-minimax の 2 ステージ法による調整後、14/47 例、95% CI：16.530, 44.165）であり、臨床的に意義のある奏効率が得られたとともに、95% CI の下限値が事前に規定した閾値である 15%を上回っており、統計学的に有意な結果が得られた（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）。また、直近に行った追加解析では 34.0%（16/47 例、95% CI：20.864, 49.313）であった（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）。

IRC 判定の病勢コントロール率（DCR）は 78.7%（37/47 例、95% CI：64.336, 89.297）と高く、奏効期間（DOR）の Kaplan Meier 法で推定した中央値は 11.8 ヵ月（95% CI：5.5, 16.4、追跡調査期間の中央値は 12.40 ヵ月）であった。

同様に、脳転移病変に対する効果を見た IRC 判定の頭蓋内客観的奏効率（iORR）は 25.0%（2/8 例、95% CI：3.185, 65.086）、頭蓋内病勢コントロール率（iDCR）は 87.5%（7/8 例、95% CI：47.349, 99.684）といずれも臨床的に意義のある奏効率及び DCR が得られた。無増悪生存期間（PFS）の中央値の推定値は 7.3 ヵ月（95% CI：3.7, 9.3）、頭蓋内無増悪生存期間（iPFS）の中央値の推定値は未達（95% CI：9.2, 未達）であった。

1 剤以上の ALK-TKI 治療後に抵抗性又は不耐容となった患者 72 例での IRC 判定による確定 ORR は 31.96%（23/72 例、95% CI：21.442, 43.986）、IRC 判定の DCR は 73.6%（53/72 例、95% CI：61.897, 83.305）であった。DOR の Kaplan Meier 法で推定した中央値は 16.4（95% CI：5.6, 未達、追跡調査期間の中央値は 13.65 ヵ月）であった。この集団でもメインコホートと同様に脳転移病変に対する有効性の評価を行い、IRC 判定の iORR は 21.4%（3/14 例、95% CI：4.658, 50.798）、iDCR は 92.9%（13/14 例、95% CI：66.132, 99.819）といずれ

も臨床的に意義のある奏効率及びDCR が得られた。この集団では、PFS の中央値の推定値は7.5 ヵ月（95% CI：5.5, 9.3）、iPFS の中央値の推定値は未達（95% CI：15.5, 未達）であった。

前治療別にみたサブグループ解析では、前治療のALK-TKI の種類及び治療数にかかわらず一貫して奏効例が認められた。

また、本剤投与前の腫瘍組織が得られALK-TKI 耐性の遺伝子変異（二次変異）が検出された14 例での有効性を検討したところ、14 例中7 例にIRC 判定で確定PR が認められた。確定PR が認められた症例の内訳は、I1171N（1/2 例）、I1171S（1/1 例）、V1180L（1/1 例）、L1196M（3/3 例）、G1202 del（1/1 例）、G1202R（1/3 例）であった（L1196M 及びG1202 delの重複変異を有する1 例含む）。

本試験でみられた本剤の安全性プロファイルはこれまでに海外試験で明らかとなっている安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の特段の懸念は認められなかった（以上、2020 年1 月22 日データカットオフ）。

以上、Brigatinib-2001 試験の結果から、本剤はアレクチニブ治療後の治療として有効であり、かつ他のALK-TKI の治療後にも有効であると考えられた。また、本剤90 mg QD → 180 mg QD の用量は日本人患者においても忍容可能であった。

(2) 海外第2 相試験（AP26113-13-201 試験）：クリゾチニブ治療後

201 試験は、クリゾチニブ治療後に抵抗性となった患者を対象に本剤90 mg QD → 180 mg QD を投与した際の有効性及び安全性を評価した試験である。

この試験でのIRC 判定による確定ORR は56.4%、IRC 判定のPFS の中央値の推定値は16.7 ヵ月（95% CI：11.6, 21.4）であった。なお、このPFS は、他の既存のALK-TKI（アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ）のクリゾチニブ既治療例を対象とした臨床試験で得られているPFS と比較して、数値上最も長い。

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有する患者で評価したIRC 判定によるiORR は66.7%（12/18 例、95% CI：41.0, 86.7）、iPFS の中央値の推定値は18.5 ヵ月（95% CI：4.9, 未達）であった。このことから、本剤は頭蓋内病変に対しても全身と同等の腫瘍増殖抑制作用を有することが示唆された。

また、本試験では全222 例中17 例から評価可能な本剤投与前の腫瘍組織が得られ、二次変異はこのうち4 例で検出された。二次変異が検出された4 例中3 例に確定PR が認められ、内訳はG1202R（1 例）、L1196M（1 例）、F1174L（1 例）であった。

本試験でみられた安全性プロファイルのうち重要なものは、投与初期に発現する肺関連事象（EOPE）、投与初期以降の肺臓炎、及び高血圧であった。本剤の安全性プロファイルは、本剤による治療で得られるベネフィットと比較した場合、許容可能であった。

(3) 海外第3 相試験（AP26113-13-301 試験）：ALK-TKI 未治療

301 試験は、ALK-TKI の治療歴のない*ALK* 融合遺伝子陽性NSCLC 患者を対象に本剤90 mg QD → 180 mg QD を投与した際の有効性及び安全性をクリゾチニブと比較する、ランダム化非盲検試験である。

主要評価項目であるBIRC判定によるPFSは1回目の中間解析で達成された（ハザード比: 0.49; p <0.001）。2回目の中間解析では1回目の中間解析と一貫した結果が得られ、また、本剤のベネフィットの持続性が示された。2回目の中間解析でのハザード比は同じく0.49で本剤が優れており（95% CI：0.35, 0.68、p <0.0001）、本剤がクリゾチニブと比べてPDまたは死亡のリスクを51%低下させることを示した。2回目の中間解析でのBIRC判定によるPFSの中央値は本剤群で24.0ヵ月（95% CI：18.5, NE）、クリゾチニブ群で11.0ヵ月（95% CI：9.2, 12.9）であった。

BIRC判定によるPFSのサブグループ解析の結果、主要なサブグループでは一貫して本剤群でクリゾチニブ群よりもPFSイベントリスクが小さかった。特に、治療がより困難と思われるベースラインで脳転移病変を有する患者群で良好な結果が得られた。ベースラインで脳転移病変を有した患者群での本剤群とクリゾチニブ群のPFSのハザード比は0.25（95% CI：0.14, 0.46）であり、ベースラインで脳転移病変のなかった患者群でのPFSのハザード比である0.65（95% CI：0.44, 0.97）に比べて顕著に良好であった。また、アジア人と非アジア人を比較した場合、アジア人での本剤群とクリゾチニブ群のPFSのハザード比は0.38（95% CI：0.22, 0.65）であり、非アジア人でのハザード比0.54（95% CI：0.36, 0.83）に比べて良好であった。

確定ORRは、数値上本剤群でクリゾチニブ群よりも高かった（本剤群73.7%、クリゾチニブ群61.6%、数値上のp値=0.0342）。加えて、本剤の奏効期間は明らかにクリゾチニブよりも長かった。本剤群の奏効例のうち、24ヵ月時点でイベントの認められなかった患者の割合は51.3%であり、クリゾチニブ群の奏効例では29.6%であった。本剤は頭蓋内の有効性でもクリゾチニブよりも大幅に優れており、なかでも頭蓋内ORRは本剤群でクリゾチニブ群よりも3～4倍高かった。画像評価だけでなく、EORTC QLQ C30でみた患者報告による全般的な健康関連QOLも、本剤群でクリゾチニブ群よりも良好であった。

本試験では、クリゾチニブ群でPDとなった患者の多く（61例）がPD後に治験実施計画書に基づいて本剤群に移行した。2回目の中間解析時点で、生存期間（OS）のデータは成熟の途上であり、死亡は本剤群で33例、クリゾチニブ群で37例に認められた。移行による交絡と*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCの治療が進展している現状を踏まえると、より長期の追跡調査を行ったとしても、本剤群のOSが優れていることが示される可能性は低いと考えられる。しかしながら、PFSでは統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果が得られ、全身及び頭蓋内での高いORR及びDORも伴っていたことから、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCに対する一次治療のALK-TKIの選択肢としての本剤の臨床的ベネフィットが示された。

本試験で新たに重要なリスクは特定されず、安全性プロファイルは本剤の過去の試験で得られたものと一致していた。

以上、本剤はALK-TKIに抵抗性又は不耐容の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において、全身及び頭蓋内病変のいずれに対しても臨床的に意義のある有効性を有し、既存のALK-TKIに耐性を示すG1202R、L1196M、I1171N、V1180Lといった*ALK*遺伝子の二次変異を有するNSCLC患者に対しても本剤の有効性が期待できることが示された。さらに、非臨床実験モデルにおいてロルラチニブに耐性を示す二次変異のうちいくつかに対して本剤の効果が報告されており、ロルラチニブ投与後であっても一定の臨床的な

有用性が得られると考えられた。また、ALK-TKI 未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においても、クリゾチニブと比較して本剤が優れた一次治療薬であることが示された。

これらの結果から、本剤は ALK-TKI による治療歴の有無にかかわらず一貫して臨床的に意義のある効果を示すと考えられ、本剤の効能・効果を「*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」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

本剤の推奨用法・用量は 7 日間の導入期間に 90 mg QD 経口投与の後、180 mg QD 経口投与（90 mg QD→180 mg QD）である。この推奨用法・用量は臨床試験での有効性及び安全性の成績に基づいて設定された。また、臨床薬理データ及び曝露－反応解析結果、並びに非臨床試験でのデータからも支持された用法・用量である。

通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90 mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

(1) 海外第 1/2 相試験（AP26113-11-101 試験）に基づく第 2 相推奨用量（RP2D）の選択

101 試験の第 1 相用量漸増パートでは安全性の所見、予備的な有効性、薬物動態に基づいて当初 180 mg QD を RP2D と定めた。しかし 180 mg QD で第 2 相パートを開始したところ、投与初期に急性の肺臓炎が認められた。この投与初期に発現した肺関連事象の発現割合と開始用量には関連がみられ、180 mg QD での投与前に 7 日間の 90 mg QD の導入用量を設けたところ発現割合が低下した（2.7.6.3）。臨床薬理解析からは、非臨床モデルに基づく ALK 融合蛋白（耐性変異を有するものを含む）に対する阻害活性が、90 mg QD 及び 90 mg QD→180 mg QD のいずれでも得られること、また、90 mg QD→180 mg QD では 90 mg QD よりも良好な汎 ALK 阻害活性が得られることが予測された。

これらの結果に基づき、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に最適な用量の探索のため、201 試験では 90 mg QD 群及び 90 mg QD→180 mg QD 群の 2 種類の用量群を設定した。

(2) 海外第 2 相試験（AP26113-13-201 試験）に基づく推奨用量の選択

201 試験では 90 mg QD 群及び 90 mg QD→180 mg QD 群の 2 種類の用量群を設定した。

有効性の評価では、以下に示すように 90 mg QD→180 mg QD が 90 mg QD に対して一貫して優れたベネフィットを示し、90 mg QD→180 mg QD の選択が支持された。特に PFS と頭蓋内奏効で臨床的に意義のある差異が認められた。

治験責任医師の判定による確定 ORR は、90 mg QD→180 mg QD 群で 56.4%（97.5% CI：45.2, 67.0）、90 mg QD 群で 45.5%（97.5% CI：34.8, 56.5）であった。

- 治験責任医師の判定による PFS の中央値の推定値は、90 mg QD→180 mg QD 群で 15.6 ヵ月、90 mg QD 群で 9.2 ヵ月と 90 mg QD→180 mg QD 群でより長く、臨床的に意味のある延長であった。事後解析では、ハザード比は 0.68（95% CI：0.49, 0.95）であった。
- OS の中央値の推定値は、90 mg QD→180 mg QD 群で 34.1 ヵ月、90 mg QD 群で 29.5 ヵ月であった。事後解析では、ハザード比は 0.70（95% CI：0.46, 1.07）であった。
- IRC の判定による、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者を対象とした iORR は、90 mg QD→180 mg QD 群で 66.7%（12/18 例）、90 mg QD 群で 50.0%（13/26 例）であった。

- ベースラインで脳転移病変（測定可否を問わない）を有した患者の iPFS の中央値の推定値は、90 mg QD→180 mg QD 群で 18.4 ヵ月、90 mg QD 群で 12.8 ヵ月であった。

(3) 国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）に基づく推奨用量の選択

2001 試験の安全性評価リードインパートでは 90 mg QD→180 mg QD の日本人患者集団での安全性及び忍容性が確認された。再燃例対象拡大コホートの前治療がアレクチニブ（又はアレクチニブ及びクリゾチニブ）であった患者 47 例（FAS-P）及び、安全性評価リードインパートの患者を含めた種別を問わない ALK-TKI による前治療歴を有する患者 72 例（FAS）を対象として 90 mg QD→180 mg QD の有効性及び安全性を評価した。

有効性の評価では、以下に示すように FAS-P、FAS ともに臨床的に意義のある抗腫瘍効果が認められた（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）。

- IRC の判定による確定 ORR（95% CI）は FAS-P で 30.6%（16.530, 44.165）、FAS で 30.6%（20.238, 42.532）であった。DCR（95% CI）は、FAS-P で 78.7%（64.336, 89.297）、FAS で 73.6%（61.897, 83.305）であった。
- IRC の判定による PFS の中央値の推定値（95% CI）は、FAS-P で 7.3 ヵ月（3.7, 未達）、FAS で 7.4 ヵ月（5.5, 18.3）であった。
- IRC の判定による DOR の中央値の推定値（95% CI）は、FAS-P で 6.1 ヵ月（3.8, 未達）、FAS で未達（5.5, 未達）であった。

追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）においても一貫して臨床的に意義のある有効性が認められた。

また、安全性上も新しく特定された特段のリスクはなく、総じて 90 mg QD→180 mg QD の選択を支持する結果であった。

なお、2001 試験では 60mg QD まで減量を許容しており、実際に 60 mg QD まで投与した患者が 2 例いた。このうち 1 例は 98 日間（3 ヵ月超）投与を継続し、IRC 判定による最良総合効果は SD であった。

(4) 海外第 3 相試験（AP26113-13-301 試験）に基づく推奨用量の選択

301 試験における本剤の検討用量は、前述の 101 試験及び 201 試験の成績に基づき、90 mg QD→180 mg QD と設定した。301 試験開始後に本剤は *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する二次治療及び一次治療として欧米で承認されており、この 90 mg QD→180 mg QD はその承認用量でもある。

301 試験の有効性の評価では、ALK-TKI 治療歴のない患者に対して、以下に示すようにクリゾチニブ（250mg BID 投与）と比較して本剤（90 mg QD→180 mg QD 投与）の優れた有効性が認められた。

- 主要評価項目である BIRC 判定による PFS は、1 回目の中間解析において、本剤群でクリゾチニブ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、事前に規定した基準に基づいて主目的は達成された。より成熟したデータを用いた 2 回目の中間解析においても、同様の結果が得られ、BIRC 判定による PFS のハザード比は 0.49（95% CI：0.35, 0.68、$p<0.0001$）であった。本剤群の PD 又は死亡の発現リスクはクリゾチニブ

群と比べて51%低く、PFSの中央値は本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ24.0ヵ月、11.0ヵ月であった。

- その他の全身及び頭蓋内の有効性の副次的評価項目においても、主要評価項目と同様に本剤のクリゾチニブより優れた有効性を支持する結果が得られた。2回目の中間解析におけるBIRC判定による確定ORRは本剤群でクリゾチニブ群よりも数値上、優れていた（73.7% vs 61.6%、p=0.0342）。また、本剤群における奏効は、より長期にわたって持続的であった。本剤群のDORの中央値は未達であり、18ヵ月又は24ヵ月時点で奏効を維持していた患者の割合はクリゾチニブ群より高かった。
- 本剤の頭蓋内における有効性として、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者で、確定iORRは本剤群（77.8%）でクリゾチニブ群（26.1%）と比較して高かった。また、ベースラインに脳転移病変を有していた患者のiPFSのハザード比は0.31（95% CI：0.17, 0.56）であり、本剤治療により頭蓋内PDの明らかなリスク低下が認められた。

また、301試験において安全性上新しく特定されたリスクはなかった。

日本人におけるALK-TKI治療歴のない患者に対して本剤を投与する試験は実施中であるが、国内第2相試験である2001試験で、ALK-TKI治療歴を有する患者に本剤90 mg QD→180 mg QDを投与した結果、臨床的に意義のある有効性が認められ、その毒性が忍容可能であること、及び薬物動態パラメータは外国人患者と同程度であることが確認されており、2020年1月時点において日本人患者において大きな安全性上の懸念は認められていない。

また、301試験でBIRC判定によるPFSの部分集団解析において、アジア人、非アジア人ともに一貫して本剤群の有効性が認められており、アジア人の部分集団におけるハザード比は0.38（95% CI：0.22, 0.65）であった。

以上より、本剤の90 mg QD→180 mg QD投与は、ALK-TKI治療歴のない日本人においても301試験と同様の有効性が期待できると考える。

(5) 臨床薬理学的データに基づく用量の選択

臨床薬理試験及び曝露－反応解析（2.7.2.3.8）の結果、180 mg QDの用量は90 mg QDよりも変異型ALKに対して広範な阻害活性を示す可能性が高いことが示唆された。また、この結果は日本人集団に対しても外挿可能であることが示唆された。一方、ブリグチニブの曝露量が高いほど死亡率や進行率は低くなり、一部の有害事象の発現リスクは高くなることが示唆された。

(6) 効果の持続、耐薬性

クリゾチニブによる前治療でPDとなったNSCLC患者を対象とした201試験では、追跡調査期間の中央値はA群（90 mg QD）が19.56ヵ月、B群（90 mg QD→180 mg QD）が24.26ヵ月であった。この追跡調査では本剤の治療による全身奏効及び頭蓋内奏効が速やかかつ頑健であり、持続することが示された。また、B群のPFS、iORR、OSは臨床的に意義のある水準でA群よりも優れていた。B群では、治験責任医師判定とIRC判定のいずれでも追跡調査期間の成熟に伴ってPFSが延長し、PFSの中央値の推定値はそれぞれ15.6ヵ月及び

16.7 ヵ月であった。ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者の頭蓋内奏効は高く、iDOR の中央値の推定値は 16.6 ヵ月であり、頭蓋内奏効が長期持続することが示された。

アレクチニブを含む 1 剤以上の ALK-TKI 治療歴のある NSCLC 患者を対象とした 2001 試験の追加解析では、FAS において、追跡調査期間の中央値は 13.65 ヵ月であり、DOR の中央値の推定値は 16.4 ヵ月、PFS の中央値の推定値は 7.5 ヵ月であった。

ALK-TKI の治療歴のない NSCLC 患者を対象とした 301 試験では、追跡調査期間の中央値は 24.9 ヵ月であり、DOR の中央値の推定値は未達、PFS の中央値の推定値は 24.0 ヵ月だった。

以上より、本剤の用法及び用量（案）を「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90 mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［7.、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

1.1 がん化学療法における一般的な注意事項として設定した。

1.2 間質性肺疾患（以下、ILD）は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、ALK）を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤（以下、ALK-TKI）の投与により発現することが知られている副作用である。国内第 2 相試験 Brigatinib-2001 試験（以下、2001 試験）、海外第 2 相試験 AP26113-13-201 試験（以下、201 試験）及び海外第 3 相試験 AP26113-13-301 試験（以下、301 試験）で、重篤な ILD 及び肺臓炎等の肺毒性がみられていることから、本剤投与時には継続的に 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設定した。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

薬物療法の一般原則として設定した。

1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.8.4.3.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 本剤の投与対象である *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を適切に選択できるよう設定した。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性を検証した臨床試験は実施していないことから設定した。

1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、本剤 1 日 1 回 90 mg を超える投与量の投与時において、14 日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず 7 日間は 1 日 1 回 90 mg とすること。7 日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて 1 日 1 回 120 mg 又は 180 mg とすることができる。

用量レベル

用量レベル	本剤の 1 日用量（1 日 1 回投与）
レベル 2	180 mg
レベル 1	120 mg
レベル 0	90 mg
レベル-1	60 mg
中止	60 mg で忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量、中止基準

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患［1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］	Grade 1	• ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、投与中止する。
	Grade 2	• ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。 • 再発した場合、投与中止する。
	Grade 3 又は 4	投与中止する。
高血圧	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。 • 再発した場合、投与中止する。
徐脈	Grade 2 又は 3	• Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。

		➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、同一用量で投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬が投与中止・減量されない場合、又は当該併用薬がない場合、回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	• Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬がない場合、投与中止する。 • 再発した場合、投与中止する。
視覚障害	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
クレアチンキナーゼ（CK）上昇	Grade 3 又は 4（Grade 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴う）	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
リパーゼ又はアミラーゼ上昇	Grade 3	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。
高血糖	適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。

上記以外の副作用	Grade 3	• ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	• ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 • 再発した場合、投与中止する。

注）Gradeは NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

1.8.4.4.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

臨床試験における用量調整基準に基づき設定した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、7.、9.1.1、11.1.1参照］

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 ILDはALK-TKIの投与により発現することが知られている副作用である。本剤の国内外の臨床試験において、ILD、肺臓炎がみられていること及び既存のALK-TKIの臨床試験ではILDを発現し、死亡に至った例が報告されていることを考慮し、本剤投与時には継続的に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設定した。

1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.6.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、7.、8.1、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73m^2未満）のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意す

ること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［15.2.2 参照］

9.4.3 生殖可能な年齢の男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。反復投与毒性試験（ラット及びサル）で、最大臨床用量（180 mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.6 倍及び 0.12 倍の曝露量で精巣毒性（ラットで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値並びに精細管の変性及び精巣上体における精子減少、サルで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値）が認められた。また、これらの精巣、精巣上体に対する作用は、ラットでは回復性がみられなかった。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、最大臨床用量（180 mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約 0.5 倍の曝露量で胎児重量の低値及び骨格変異が、約 0.8 倍の曝露量で吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに奇形（外表、内臓及び骨格）が認められている。［9.4.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［15.2.2 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.6.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患又はその既往歴のある患者

2001 試験、201 試験及び 301 試験において、間質性肺疾患がみられたことから設定した。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床試験（AP26113-15-108 試験）の結果、本剤 90 mg の単回投与において、重度（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）の腎機能障害患者では、健康人（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 14%及び 92%増加したことから、このような患者に対して本剤を投

与する際には減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する必要があることから設定した。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床試験（AP26113-15-107 試験）の結果、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害は、本剤 90 mg の単回投与後の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。一方、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者では、健康人と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 65%及び 37%増加したことから、このような患者に対して本剤を投与する際には減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する必要があることから設定した。

9.4 生殖能を有する者

非臨床試験成績（2.6.6.3、2.6.6.6）に基づき設定した。

9.5 妊婦

非臨床試験成績（2.6.6.6）に基づき設定した。

9.6 授乳婦

授乳婦に対する本剤の使用経験はなく、ヒト乳汁中への本剤の移行は不明であるものの、児に移行した場合には児におけるリスクが懸念されることから、「授乳しないことが望ましい」と記載して注意喚起することが適切と考え、設定した。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム 等 グレープフルーツ（ジュース） ［16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.2 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

10.2 併用注意

CYP3A 阻害剤：

薬物間相互作用試験（AP26113-105 試験）において、強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用により、本剤の単独投与時と比較して、本剤のクリアランスは 1/2 に減少し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 21.2%及び 101.2%増加したことから設定した。

CYP3A 誘導剤：

薬物間相互作用試験（AP26113-105 試験）において、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本剤の単独投与時と比較して、本剤のクリアランスは 5 倍に増加し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 59.5%及び 80.4%減少したことから設定した。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（6.3%）

11.1.2 膵炎（頻度不明）

11.1.3 肝機能障害（32.2%）

ALT、AST、AL-P 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
呼吸器		咳嗽	呼吸困難、肺炎	上気道感染
血液			好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、貧血、リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長
循環器	高血圧		徐脈、心電図 QT 延長、頻脈	動悸
消化器	下痢（40.4%）、悪心	口内炎、嘔吐、便秘、食欲減退、腹痛	口内乾燥、消化不良	鼓腸
精神神経系			頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、不眠症	記憶障害
筋・骨格系	CK 上昇（54.8%）	筋肉痛	関節痛、四肢痛	筋骨格系胸痛、筋骨格硬直
肝臓			LDH 上昇	
皮膚	発疹	光線過敏性反応、そう痒症	皮膚乾燥	
その他	リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇	疲労	血中クレアチニン上昇、血中コレステロール上昇、非心臓性胸痛、疼痛、発熱、浮腫、高血糖、視力	胸部不快感

			障害、体重減少、高インスリン血症、高尿酸血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高カルシウム血症	

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

国内外の臨床試験成績に基づき設定した。副作用の発現頻度は、2001 試験及び 301 試験において本剤が投与された 208 例の結果に基づき記載した。これらの臨床試験以外で報告された副作用は頻度不明とした。

11.1 重大な副作用

臨床試験成績に基づき設定した。

11.2 その他の副作用

臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.9 適用上の注意

1.8.4.9.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

1.8.4.10 その他の注意

1.8.4.10.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験（ラット）で、最大臨床用量（180 mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約 0.6 倍の曝露量で非回復性の白内障及び網膜変性が認められた。

15.2.2 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用に起因した小核誘発性を持つと考えられたが、変異原性又は染色体構造異常誘発性は無いと考えられた。［9.4.2、9.6 参照］

1.8.4.10.2 その他の注意の設定根拠

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床試験成績（2.6.6.3）に基づき設定した。

15.2.2 非臨床試験成績（2.6.6.4）に基づき設定した。

目次

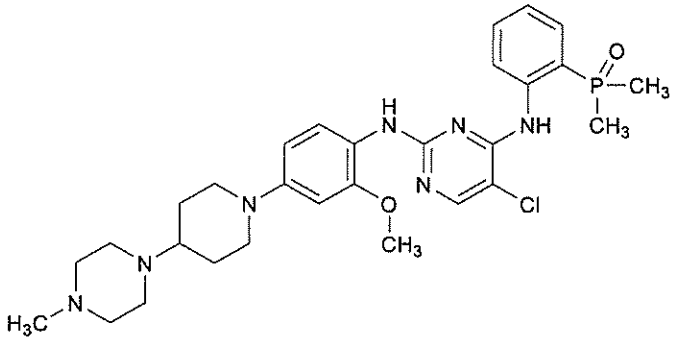
1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

令和元年 9 月 3 日付薬食審査発 0903 第 5 号により以下のとおり通知された。

（日本名）ブリグチニブ
（英　名）Brigatinib
（化学名）
［日本名］
{2-[(5-クロロ-2-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}ジメチル-λ5-ホスファノン
［英名］
{2-[(5-Chloro-2-{2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phenyl}dimethyl-λ5-phosphanone
（構造式）



（2）INN

（r-INN）brigatinib　［List 75, page 104, WHO Drug Information, Vol.30, No.1, 2016］

薬生薬審発 0903 第５号
令 和 元 年 ９ 月 ３ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

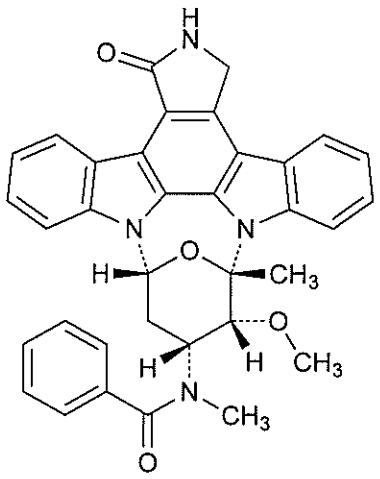
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　30-5-B6

JAN（日本名）：ミドスタウリン

JAN（英　名）：Midostaurin



$C_{35}H_{30}N_4O_4$

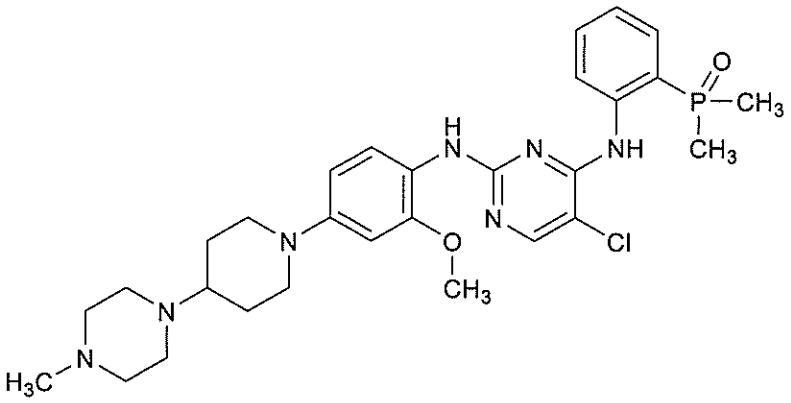
N-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9,13-エポキシ-1*H*,9*H*-ジインドロ[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]ピロロ[3,4-*j*][1,7]ベンゾジアゾニン-11-イル]-*N*-メチルベンズアミド

N-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-Hexahydro-10-methoxy-9-methyl-1-oxo-9,13-epoxy-1*H*,9*H*-diindolo[1,2,3-*gh*:3',2',1'-*lm*]pyrrolo[3,4-*j*][1,7]benzodiazonin-11-yl]-*N*-methylbenzamide

登録番号　30-6-B7

JAN（日本名）：ブリグチニブ

JAN（英　名）：Brigatinib



$C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$

{2-[(5-クロロ-2-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}ジメチル-λ⁵-ホスファノン

{2-[(5-Chloro-2-{2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phenyl}dimethyl-λ⁵-phosphanone

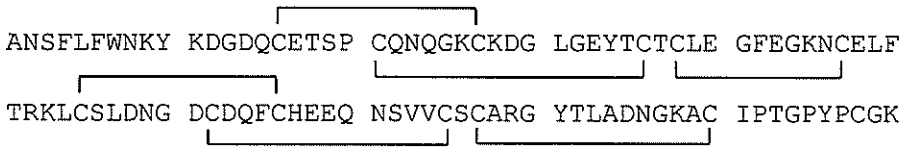
登録番号　30-6-B8

JAN（日本名）：アンデキサネット　アルファ（遺伝子組換え）

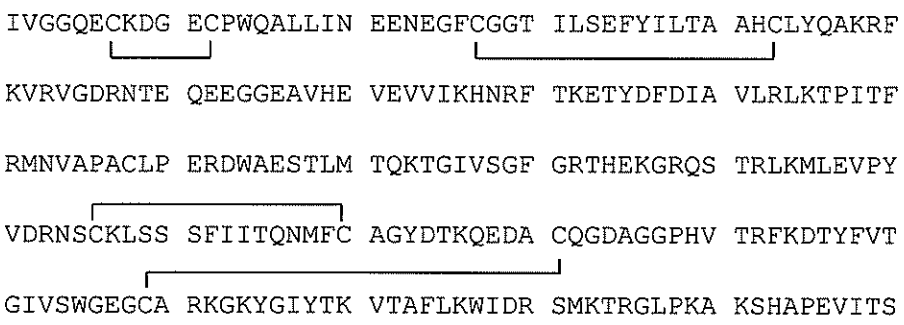
JAN（英　名）：Andexanet Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖



H 鎖



L 鎖 D29：部分的 β-ヒドロキシ化；L 鎖 S72，H 鎖 T249：糖鎖結合；

L 鎖 R105：部分的 R 又は RK 付加；H 鎖 K254：部分的プロセシング

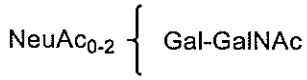
L 鎖 C98 – H 鎖 C108：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

L 鎖 S72

Glc

H 鎖 T249



$C_{1750}H_{2707}N_{489}O_{540}S_{27}$（タンパク質部分，2 本鎖）

H 鎖：$C_{1260}H_{1971}N_{351}O_{375}S_{14}$

L 鎖：$C_{490}H_{738}N_{138}O_{165}S_{13}$

アンデキサネット　アルファは，遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第 X 因子（FXa）類縁体であり，L 鎖は，FXa の L 鎖の 1～5 番目及び 40～139 番目のアミノ酸に相当し，H 鎖の 185 番目のアミノ酸残基は Ala に置換されている．アンデキサネット　アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．アンデキサネット　アルファは 105 個のアミノ酸残基からなる L 鎖及び 254 個のアミノ酸残基からなる H 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 41,000）である．

Andexanet Alfa is a recombinant activated human blood coagulation factor X (FXa) analog whose L-chain corresponds to amino acids at positions 1 – 5 and 40 – 139 of L-chain of FXa, and whose amino acid residue at position 185 of H-chain is substituted by Ala. Andexanet Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Andexanet Alfa is a glycoprotein (molecular weight; ca. 41,000) composed of an L-chain consisting of 105 amino acid residues and an H-chain consisting of 254 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 75

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 75

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 75

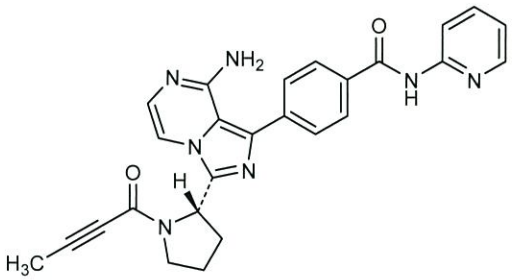
De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

acalabrutinibum

acalabrutinib	4-{8-amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide
acalabrutinib	4-{8-amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide
acalabrutinib	4-{8-amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il]imidazo[1,5-*a*]pirazin-1-il}-*N*-(piridin-2-il)benzamida

$C_{26}H_{23}N_7O_2$



afasevikumabum #

afasevikumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukin 17A, IL-17A) and *Homo sapiens* IL17F (interleukin 17F, IL-17F)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03, G1m3 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (98.90%) -IGKJ4*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01, Km3 (109'-215')]; dimer (232-232'':235-235'')-bisdisulfide
afasévikumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL17A (interleukine 17A, IL-17A) et *Homo sapiens* IL17F (interleukine 17F, IL-17F)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QLQLQESGPG LLKPSETLSL TCTVSGGSIS SPGYYGGWIR QPPGKGLEWI  50
GSIYKSGSTY HNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCTRP 100
VVRYFGWFDP WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK 200
TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFEGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ASNLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPTFGQG 100
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC                                         213
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-97	148-204	262-322	368-426
	22"-97"	148"-204"	262"-322"	368"-426"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	133'-193'		
	23'"-88'"	133'"-193'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	135-213'	135"-213'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	227-227"	230-230"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

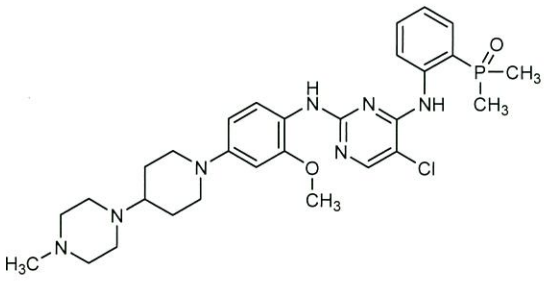
brigatinibum

brigatinib — 2-[(5-chloro-2-{2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phenyl}dimethyl-λ^5-phosphanone

brigatinib — 2-[(5-chloro-2-{2-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)pipéridin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phényl}diméthyl-λ^5-phosphanone

brigatinib — 2-[(5-cloro-2-{2-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]anilino}pirimidin-4-il)amino]fenil}dimetil-λ^5-fosfanona

$C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$



capsaicinum

capsaicin — (6*E*)-*N*-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methylnon-6-enamide

capsaïcine — (6*E*)-*N*-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthylnon-6-énamide

capsaicina — (6*E*)-*N*-[(4-hidroxi-3-metoxifenil)metil]-8-metilnon-6-enamida

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

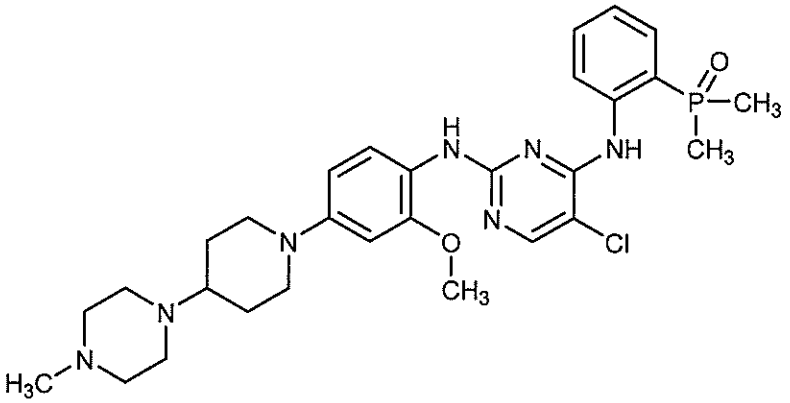
表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>{2-[(5-クロロ-2-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}ジメチル-λ⁵-ホスファノン</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の 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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはブリグチニブとして 1 日 1 回 90 mg を 7 日間経口投与により開始し、その後、維持量として 1 日 1 回 180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>アルンブリグ錠 30 mg（1 錠中ブリグチニブとして 30 mg 含有）
アルンブリグ錠 90 mg（1 錠中ブリグチニブとして 90 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与量,
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td colspan="4">急性毒性（単回経口投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>50, 75, 125, 250, 400</td><td>該当せず</td><td>LD50：149 mg/kg（雌雄）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>50, 75, 125, 250, 400</td><td>該当せず</td><td>LD50：174 mg/kg（雌雄）</td></tr>
<tr><td colspan="4">亜急性毒性及び慢性毒性（反復経口投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>3, 10, 30</td><td>10</td><td>14 日間反復経口投与試験で、30 mg/kg まで忍容性が確認された。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

副作用

① 進行期の日本人 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）において、本剤が投与された 72 例中、副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は 71 例（98.6%）に認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）発現割合：
全体 71 / 72 = 98.6%

副作用の種類	例数
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	54
下痢	29
高血圧	27
悪心	24
リパーゼ増加	23

② クリゾチニブ治療下で PD となった局所進行又は転移を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした海外第 2 相試験（AP26113-13-201 試験）において、本剤が投与された 219 例中、副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は 194 例（88.6%）に認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）発現割合：
全体 194 / 219 = 88.6%

副作用の種類	例数
悪心	64
下痢	55
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	50
嘔吐	37
疲労	31

③ ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を含む進行がん（白血病を除く）患者を対象とした海外第 1/2 相試験（AP26113-11-101 試験）において、本剤が投与された 137 例中、副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は 126 例（92%）に認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）発現割合：
全体 126 / 137 = 92%

副作用の種類	例数
悪心	60
下痢	46
疲労	39
アミラーゼ増加	27
リパーゼ増加	26

④ ALK 阻害剤による治療歴のない局所進行又は転移を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした海外第 3 相試験（AP26113-13-301 試験）において、本剤が投与された 136 例中、副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は 124 例（91.2%）に認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）発現割合：
全体 124 / 136 = 91.2%

副作用の種類	例数
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	60
下痢	55
悪心	31
リパーゼ増加	30
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29

会社　武田薬品工業株式会社　　製剤：輸入

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	Structure - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	General Properties – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s) - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.1-2	Manufacturer(s) - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	Control of Materials - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.4-2	Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	Process Validation and/or Evaluation – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	ARIAD Report No: ARP574	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.1-2	ARIAD Report No: AR632	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.1-3	Elucidation of Structure and Other Characteristics - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.1-4	Elucidation of Structure and Other Characteristics - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	SPECIFICATIONS (BRIGATINIB)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.2-2	Analytical Procedures – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	Document 60803-GM-FP	[redacted]	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Validation Analytical Procedures – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Justification of Specification	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.6-2	Container Closure System - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.1-2	Stability Summary and Conclusions - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Stability Protocol and Stability Commitment - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2-2	Stability Protocol and Stability Commitment - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	Stability Data - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	Stability Data - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-7	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-8	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-9	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-10	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0169 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-11	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0181 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-12	[redacted] Stability Protocol: QAL-ST-0181 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-13	[redacted] Stability Protocol: SP2014-004 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-14	[redacted] Stability Protocol: SP2014-004 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-15	[redacted] Stability Protocol: SP2014-011 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-16	[redacted] Stability Protocol: SP2014-011 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-17	[redacted] Stability Protocol: SP2014-012 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-18	[redacted] Stability Protocol: SP2014-012 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-19	[redacted] Stability Protocol: SP2014-013 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-20	[redacted] Stability Protocol: SP2014-013 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-21	[redacted] Stability Protocol: PR109 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-22	[redacted] Stability Protocol: PR109 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-23	[redacted] Stability Protocol: PR109 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-24	[redacted] Stability Protocol: PR109 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-25	[redacted] Stability Protocol: PR109 Lot: [redacted], 25°C/60%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-26	[redacted] Stability Protocol: PR109 Lot: [redacted], 40°C/75%RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2-1	Pharmaceutical Development - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process/Process Controls - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Specifications – Compendial – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1-2	Specifications – Opadry – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures – Compendial – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures - Opadry - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures –Compendial – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures - Opadry - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications - Compendial - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications - Opadry - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	–	–	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Excipients of Human or Animal Origin - Compendial - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specifications - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	METR-0600-AS	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	REPORT PR166-027A	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	PR166-042A	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	PR166-043A	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	PR166-044A	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	Stability Summary and Conclusion – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	Stability Data – [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-66 Lot: [redacted], 30°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-66 Lot: [redacted], 40°C/75% RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-66 Lot: [redacted], 30°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-5	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-66 Lot: [redacted], 40°C/75% RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-66 Lot: [redacted], 30°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-66 Lot: [redacted], 40°C/75% RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-67 Lot: [redacted], 30°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-67 Lot: [redacted], 40°C/75% RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-67 Lot: [redacted], 30°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-11	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-67 Lot: [redacted], 40°C/75% RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-12	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-67 Lot: [redacted], 30°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-13	[redacted] Stability Protocol: STP-ASO-67 Lot: [redacted], 40°C/75% RH	ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
該当なし							
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
該当なし							

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.3　添加剤							
3.2.A.3-1	Product Specification	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-2	SAFETY DATA SHEET	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-3	Statement for Stability Studies of [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-4	Product Safety Information	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-5	CAS No. 68611-44-9	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-6	[redacted]-History and usage in foreign countries	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-7	DMF Information -[redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-8	CoA Batch [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-9	CoA Batch [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-10	CoA Batch [redacted]	[redacted]	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-11	Stability testing at T0 on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-12	Stability testing at T3 monthes 40°C/75% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-13	Stability testing at T6 monthes 40°C/75% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.3-14	Stability testing at T0 on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-15	Stability testing at T3 monthes 25°C/60% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-16	Stability testing at T6 monthes 25°C/60% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-17	Stability testing at T9 monthes 25°C/60% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-18	Stability testing at T12 monthes 25°C/60% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-19	Stability testing at T18 monthes 25°C/60% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.A.3-20	Stability testing at T24 monthes 25°C/60% RF on [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.R　各極の要求資料							
該当なし							
3.3　参考文献							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Analysis of the In Vitro Kinase Profile of AP26113 and its Principal Metabolite, AP26123	[redacted]	20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	X-ray Crystallographic Co-structure of Brigatinib (AP26113) and ALK Kinase	[redacted]	20[redacted]年3月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	Effect of AP26113, AP26123, and Crizotinib on Growth of NPM-ALK Positive ALCL Cell Lines	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	Effect of AP26113 and Crizotinib on Signaling in NPM-ALK Positive ALCL Cell Lines	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	Effect of AP26113 and Crizotinib on Growth of EML4-ALK Positive NSCLC Cell Lines	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	Effect of AP26113 and Crizotinib on Signaling in EML4-ALK Positive NSCLC Cell Lines	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Oral efficacy study of AP26113 and crizotinib in a subcutaneous xenograft model using the KARPAS-299 human ALCL cell line	[redacted]	20[redacted]年10月～20[redacted]年2月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	Multi-dose PK/PD study of AP26113 and crizotinib in a subcutaneous xenograft model using the KARPAS-299 human ALCL cell line	[redacted]	20[redacted]年3月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-9	Oral efficacy study of AP26113 in a subcutaneous xenograft model using the H3122 human NSCLC cell line	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	Single dose PK/PD study of AP26113 in a subcutaneous xenograft model using the H3122 human NSCLC cell line	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11	Oral efficacy study of AP26113 and crizotinib in a subcutaneous xenograft model using the H2228 human NSCLC cell line	[redacted]	20[redacted]年4月～20[redacted]年2月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-12	Oral efficacy study of AP26113, compared to crizotinib, in an orthotopic brain tumor model using the H2228 human NSCLC cell line	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年2月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-13	In vitro identification of secondary mutations in ALK that confer resistance to crizotinib, ceritinib, alectinib, or AP26113	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	Effect of Brigatinib (AP26113) on Viability of Ba/F3 Cell Lines Expressing Native EML4-ALK, and 17 Resistant Mutants, Compared to Crizotinib, Ceritinib and Alectinib	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-15	Oral efficacy study of AP26113 and crizotinib in subcutaneous tumor models using Ba/F3 cell lines expressing native or mutant EML4-ALK proteins	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-16	Single dose PK/PD study of AP26113 and crizotinib in subcutaneous tumor models using Ba/F3 cell lines expressing native or mutant EML4-ALK proteins	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-17	Oral efficacy study of AP26113 in Ba/F3 EML4-ALK native and G1202R mutant tumor models, compared to other ALK inhibitors	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年3月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-18	Single dose PK/PD study of AP26113 in Ba/F3 EML4-ALK native and G1202R mutant tumor models, compared to other ALK inhibitors	[redacted]	20[redacted]年2月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-19	Effect of AP26113 on Signaling and Viability of Ba/F3 Cell Lines Expressing ROS1 Fusions	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-20	Oral efficacy study of AP26113, compared to crizotinib, in a Ba/F3 CD74-ROS1 subcutaneous tumor model	[redacted]	20[redacted]年10月～20[redacted]年3月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-21	Effect of AP26113 on viability of Ba/F3 cell lines expressing EGFR mutant variants	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-22	Effect of AP26113 on signaling and growth of NSCLC cell lines expressing native or mutant EGFR	[redacted]	20[redacted]年6月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-23	Oral efficacy study of AP26113 in a subcutaneous xenograft model using the HCC827 human NSCLC cell line	[redacted]	20[redacted]年6月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-24	Multi-dose PK/PD study of AP26113 in a subcutaneous xenograft model using the HCC827 human NSCLC cell line	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-25	Oral efficacy study of AP26113 in an EGFR L858R/T790M patientderived xenograft model	[redacted]	20[redacted]年11月～20[redacted]年3月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	Effect of AP26113 on IGF-1R and InsR Activity in a Cellular Assay	[redacted]	20[redacted]年6月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	Effect of AP26113 on Viability of Ba/F3 Cell Lines Expressing FLT3, RET, and HER2 Mutant Variants	[redacted]	20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	AP26113 and Crizotinib In Vitro Receptor Binding Selectivity Screen	[redacted]	20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Functional hERG/Kv11.1 Potassium Channel	[redacted]	～20[redacted]年9月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-2	A Pharmacological Assessment of the Effects of AP26113 on the Central Nervous System of Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年9月～20[redacted]年3月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	TA: AP26113: Cardiovascular and Respiratory Assessment following Oral (Nasogastric) Administration to Conscious, Radiotelemetry-Instrumented Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年1月～20[redacted]年4月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	A Pharmacological Assessment of the Effects of AP26113 on the Renal System in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年9月～20[redacted]年3月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation of an LC-MS/MS Method for the analysis of AP26113 and AP26123 in rat K2EDTA plasma	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of AP26113 and AP26123 in Monkey K2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	Long-Term Stability of AP26113 and AP26123 in Solution, Rat Plasma (K2EDTA) and in Monkey Plasma (K2EDTA) by LC-MS/MS Analysis	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年10月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Evaluate the Substrate and Inhibition Potential of AP26113 for Efflux and Uptake Transporters	[redacted]	～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Pharmacokinetics of AP26113 in Female CD1 Mice and in Male Sprague-Dawley Rats Following Oral Administration	[redacted]	～20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics of AP26113 in Cynomolgus Monkey following Administration of an Intravenous Dose, an Oral Solution Dose and an Oral Capsule Dose	[redacted]	～20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	Dosing of AP26113 Via Intravenous and Oral Administration in Male Cyno Monkeys Followed by Plasma Sample Collection for Analysis by the Customer (Crossover, Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年3月～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	LC-MS/MS Analysis of AP26113 and AP26123 in Monkey K2EDTA Plasma and AP26113 in Dose Formulations in support of Ariad Study Number 11ARIAP1	[redacted]	20[redacted]年4月～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	In Vitro Plasma Protein Binding and Equilibrium Blood/Plasma Partitioning of AP26113 in Mouse, Rat, Monkey and Human	[redacted]	～20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-2	Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single 30 mg/kg Oral Dose of [^{14}C]AP26113 to Male Long-Evans and Sprague Dawley Rats, and Human Radiation Dosimetry Prediction	[redacted]	20[redacted]年11月～20[redacted]年1月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	In Vitro Metabolism of AP26113 in Liver Microsomes, Hepatocytes and Recombinant Human CYP isozymes and Metabolite Profiling in Plasma of Rat and Monkey	[redacted]	～20[redacted]年6月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-2	In Vitro Biotransformation of [^{14}C]Brigatinib in Liver Microsomes and Hepatocytes of Mouse, Rat, Monkey and Human, and in Recombinant Human CYP	[redacted]	～20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-3	Excretion/Mass Balance, Bile Excretion/Mass Balance in Sprague-Dawley Rats after a Single Oral Administration of [^{14}C] Brigatinib: Metabolic Profiling and Metabolite Identification in Plasma, Urine, Bile and Feces	[redacted]	～20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-4	Excretion-Mass Balance, Bile Excretion/Mass Balance, and Pharmacokinetics in Sprague Dawley Rats after a Single Oral Administration of [^{14}C]AP26113 (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年3月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-5	Excretion/Mass Balance, Bile Excretion-Mass Balance, and Pharmacokinetics in Sprague-Dawley Rats after a Single Oral Administration of [^{14}C]AP26113 (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年2月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-6	Mass Balance and Metabolism of [^{14}C]Brigatinib in Male Cynomolgus Monkeys Following a Single Oral Dose: Metabolite Profiling and Characterization	[redacted]	～20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-7	Mass Balance and Metabolism of [^{14}C]AP26113 in Male Cynomolgus Monkeys, Single Oral Dose (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年1月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-8	Mass Balance and Metabolism of [^{14}C]AP26113 in Male Cynomolgus Monkeys, Single Oral Dose (Non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年2月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	In Vitro Evaluation of AP26113 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	[redacted]	～20[redacted]年6月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-2	In Vitro Evaluation of AP26113 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年1月～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	In Vitro Evaluation of the Substrate Potential of Ap26113 for Uptake Transporters	[redacted]	～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-4	In Vitro Evaluation of The Inhibitor Potential of Ap26113 for Efflux and Uptake Transporters	[redacted]	～20[redacted]年5月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Single Dose Oral Toxicity Study of AP26113 in Mice	[redacted]	～20[redacted]年6月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	Single Dose Oral Toxicity Study of AP26113 in Rats	[redacted]	～20[redacted]年6月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	14-Day Pilot Oral Toxicity Study of AP26113 with Toxicokinetics in Rats	[redacted]	～20[redacted]年5月	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	A 28-day Study of AP26113 by Oral Gavage in Rats with a 28-day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年12月～20[redacted]年9月	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-3	A 6-Month Oral Gavage Toxicity Study of AP26113 in Sprague Dawley Rats with a 56-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年11月～20[redacted]年4月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	AP26113: An Oral Gavage Dose-Range Finding Toxicity and Pharmacokinetic Study in Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]年3月～20[redacted]年8月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-5	A 28-day Study of AP26113 by Oral Gavage in the Cynomolgus Monkey with a 28-day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年11月～20[redacted]年9月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	A 6-Month Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study of AP26113 in Cynomolgus Monkeys with a 56-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年1月～20[redacted]年4月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1　In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	[redacted]	20[redacted]年5月～20[redacted]年1月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	AP26113: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年5月～20[redacted]年1月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2　In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	AP26113: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Rat Bone Marrow	[redacted]	20[redacted]年9月～20[redacted]年3月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4　がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	A Dosage Range-Finding Embryo-fetal Development Study of AP26113 by Oral Gavage in Rats	[redacted]	20[redacted]年9月～20[redacted]年3月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	An Embryo-fetal Development Study of AP26113 by Oral Gavage in Rats	[redacted]	20[redacted]年10月～20[redacted]年3月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3　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							
該当なし							
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4　依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7　その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Single-Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral (Gavage) Administration of AP26113 on Eyes and Skin in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年6月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.3　参考文献							
該当なし							

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
該当なし									
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2-1	AP26113-15-106	A Bioequivalence Study Comparing Three 30 mg Tablets With One 90 mg Tablet of Brigatinib in Healthy Adult Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年11月～20[redacted]年1月	Canada	海外	社内資料	参考	有り
5.3.1.2-2	AP26113-16-110	A Bioequivalence Study Comparing One 180 mg Tablet with Six 30 mg Tablets of Brigatinib in Healthy Adult Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年5月～20[redacted]年7月	Canada	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.3 In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	[redacted]	Report [redacted]- Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of AP26113 and AP26123 in Human Plasma (K_2EDTA)	[redacted]	20[redacted]年9月～20[redacted]年8月	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
5.3.1.4-2	[redacted]	Report [redacted]-RPT-01 - Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of AP26113 and AP26123 in Human Plasma (K_2EDTA) - Single Range	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年11月	[redacted]	海外	社内資料	評価	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
該当なし									
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-1	AP26113-13-104	A Phase I, Open-Label, Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-AP26113 After a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年11月～20[redacted]年12月	United States	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3-1	AP26113-13-102	A Double-Blind, Randomized, Single-Center, Single Ascending Dose Study of AP26113 Compared to Placebo to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年7月～20[redacted]年9月	United States	海外	社内資料	評価	有り
5.3.3.3-2	AP26113-15-107	Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of Brigatinib in Patients with Chronic Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年5月～20[redacted]年12月	United States	海外	社内資料	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.3-3	AP26113-15-108	Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of Brigatinib in Patients with Chronic Renal Impairment and Matched Healthy Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年5月～20[redacted]年11月	United States	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4-1	AP26113-13-103	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Period Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of AP26113 Administered Orally to Healthy Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年12月～20[redacted]年1月	Canada	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.4-2	AP26113-16-109	An Open-Label, Randomized, Single-dose, 2-Period Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Brigatinib Administered Orally to Healthy Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年3月～20[redacted]年4月	Canada	海外	社内資料	参考	有り
5.3.3.4-3	AP26113-15-105	A Three-Part, Open-Label, One Sequence Crossover Study Evaluating the Effects of Rifampin, Itraconazole, and Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of AP26113 in Healthy Subjects	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	20[redacted]年6月～20[redacted]年9月	Canada	海外	社内資料	参考	有り
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	—	Population PK Modeling of Brigatinib Phase 1 & 2 Studies	[redacted]	20[redacted]年4月	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-2	—	Population PK Modeling of Brigatinib in Japanese Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	[redacted]	20[redacted]年12月	—	国内／海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-3	—	Population Pharmacokinetic Analysis of Brigatinib Followed by Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety of Brigatinib in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	[redacted]	20[redacted]年11月	—	国内／海外	社内資料	参考	—
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	AP26113-13-301	A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	2016年5月～2019年6月	Europe, Asia Pacific, North America	海外	社内資料	評価	—
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2-1	Brigatinib-2001	A Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Takeda Pharmaceutical Company Limited.	2018年1月～2019年9月	Japan	国内	社内資料	評価	有り
5.3.5.2-2	AP26113-13-201	A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	2014年6月～2017年9月	United States, etc.	海外	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2-3	AP26113-11-101	A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	2011年9月～2016年5月	United States, etc.	海外	社内資料	評価	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	—	Quantitative Prediction of the Systemic Exposure of Brigatinib using prior In Vitro and In Vivo data: Potential for CYP3A4-Mediated Drug-Derug Interactions	[redacted]	20[redacted]年5月	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3-2	—	Exposure-Response Modeling of Efficacy and Safety of Brigatinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in Studies AP26113-11-101 and AP26113-13-201(ALTA)	[redacted]	20[redacted]年4月	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3-3	—	Brigatinib-2001_NDA-001 Integrated Summary of Efficacy	Takeda Pharmaceutical Company Limited.	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.5.3-4	—	Secondline Summary of Clinical Safety - Tables, Figures and Graphs	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	—	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.5.3-5	—	Brigatinib (AP26113) Pulmonary Adverse Event Case Review	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	—	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3-6	—	Frontline ISS IA2 TLFs	Takeda Pharmaceutical Company Limited.	—	—	海外	社内資料	評価	—
5.3.5.3-7	—	Brigatinib-2001_NDA-001 Integrated Summary of Efficacy - 22Jan2020 Datacut	Takeda Pharmaceutical Company Limited.	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.5.4 その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	—	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	武田薬品工業株式会社	—	—	—	—	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1-1	Brigatinib-2001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Limited.	—	Japan	国内	社内資料	評価	—
5.3.7.1-2	AP26113-13-201	症例一覧表	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	—	United States, etc.	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-3	AP26113-11-101	症例一覧表	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	—	United States, etc.	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.1-4	AP26113-13-301	症例一覧表	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	—	Europe, Asia Pacific, North America	海外	社内資料	評価	—
5.3.7.2 臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	Brigatinib-2001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Limited.	—	Japan	国内	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4 参考文献									
5.4-1	—	Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells.	Artursson P, Karlsson J.	—	—	—	Biochem Biophys Res Commun. 1991;175(3):880-5.	参考	—
5.4-2	—	Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro-in vivo correlation using digoxin as a probe drug.	Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, Cook JA, Ware JA, Smith DA, et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 2009;85(2):173-81.	参考	—
5.4-3	—	Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium.	Hillgren KM, Keppler D, Zur AA, Giacomini KM, Stieger B, Cass CE, et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 2013;94(1):52-63.	参考	—
5.4-4	—	The need for human breast cancer resistance protein substrate and inhibition evaluation in drug discovery and development: why, when, and how?	Poirier A, Portmann R, Cascais AC, Bader U, Walter I, Ullah M, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2014;42(9):1466-77.	参考	—
5.4-5	—	Prediction of drug-drug interactions arising from CYP3A induction using a physiologically based dynamic model.	Almond LM, Mukadam S, Gardner I, Okialda K, Wong S, Hatley O, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2016;44(6):821-32.	参考	—
5.4-6	—	Evaluation of CYP2B6 induction and prediction of clinical drug-drug interactions: considerations from the IQ Consortium Induction Working Group-an industry perspective.	Fahmi OA, Shebley M, Palamanda J, Sinz MW, Ramsden D, Einolf HJ, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2016;44(10):1720-30.	参考	—
5.4-7	—	Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data.	Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, Hisaka A, Asai Y, Kitano H, et al.	—	—	—	PLoS ONE. [Electronic Resource] 2013;8(9):e70330.	参考	—
5.4-8	—	The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models.	Zhang S, Anjum R, Squillace R, Nadworny S, Zhou T, Keats J, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res 2016;22(22):5527-38.	参考	—
5.4-9	—	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)	NCCN	—	—	—	Non-small cell Lung Cancer. Version 2.2019. December 19 2018	参考	—
5.4-10	—	Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, et al.	—	—	—	Ann Oncol 2018;29 Suppl 4:iv192-237	参考	—
5.4-11	—	Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer	Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.	—	—	—	Nature 2007;448(7153):561-6	参考	—
5.4-12	—	Treating ALK-positive lung cancer--early successes and future challenges	Camidge DR, Doebele RC.	—	—	—	Nature Reviews Clinical Oncology 2012;9(5):268-77	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-13	—	A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer	Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:19893-7	参考	—
5.4-14	—	Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer	Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al.	—	—	—	Cell 2007;131(6):1190-203	参考	—
5.4-15	—	KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer	Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al.	—	—	—	Clin Cancer Res 2009;15(9):3143-9	参考	—
5.4-16	—	Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer	Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, et al.	—	—	—	N Engl J Med 2010;363(18):1693-703. Correction: N Engl J Med 2011;364(6):588	参考	—
5.4-17	—	The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS	Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al.	—	—	—	Cancer 2009;115(8):1723-33	参考	—
5.4-18	—	Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases	Costa D, Shaw AT, Ou SH, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2015;33:1881-8	参考	—
5.4-19	—	Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases	Ali A, Goffin JR, Arnold A, et al.	—	—	—	Curr Oncol. 2013;20:300-6	参考	—
5.4-20	—	Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer	Penel N, Brichet A, Prevost B, et al.	—	—	—	Lung Cancer. 2001;33:143-54	参考	—
5.4-21	—	Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small cell lung cancer	Louie A, Rodrigues G, Yaremko B, et al.	—	—	—	Clin Lung Cancer. 2009;10:174-9	参考	—
5.4-22	—	Therapeutic Targeting of Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer: a Paradigm for Precision Cancer Medicine	Katayama R, Lovly CM, Shaw AT.	—	—	—	Clin Cancer Res. 2015; 21:2227-35	参考	—
5.4-23	—	Identification of a Novel HIP1-ALK Fusion Variant in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) and Discovery of ALK I1171 (I1171N/S) Mutations in Two ALK-rearranged NSCLC Patients with Resistance to Alectinib	Ou SH, Klempner SJ, Greenbowe JR, Azada M, Schrock AB, Ali SM, et al.	—	—	—	J Thorac Oncol. 2014;9:1821-5	参考	—
5.4-24	—	Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance	Okada K, Araki M, Sakashita T, Ma B, Kanada R, Yanagitani N, et al.	—	—	—	EBioMedicine. 2019;41:105-119	参考	—
5.4-25	—	Elucidation of resistance mechanisms to second-generation ALK inhibitors alectinib and ceritinib in non-small cell lung cancer cells	Dong X, Fernandez-Salas E, Li E, et al.	—	—	—	Neoplasia 2016;18(3):162-71	参考	—

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-26	—	Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study	Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2012;13:1011-9	参考	—
5.4-27	—	CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib	Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al.	—	—	—	Journal of Clinical Oncology 2011;29(15):e443-5	参考	—
5.4-28	—	Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer	Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, Jr., et al.	—	—	—	J Thorac Oncol 2012;7(12):1807-14	参考	—
5.4-29	—	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial	Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al.	—	—	—	Lancet 2017;390(10089):29-39	参考	—
5.4-30	—	Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study	Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2018;19(12):1654-67	参考	—
5.4-31	—	Improving the flexibility and efficiency of phase II designs for oncology trials. Biometrics	Englert S, Kieser M.	—	—	—	Biometrics 2012;68(3):886-92	参考	—
5.4-32	—	Point estimation and p values in phase II adaptive two-stage designs with binary endpoint	Kunzmann, K. and Kieser, M.	—	—	—	Statistics in Medicine 2017; 36, 971–984	参考	—
5.4-33	—	Lorlatinib in patients with previously treated ALK+advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Updated efficacy and safety.	Besse B, Solomon BJ, Felip E, et al.	—	—	—	54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 1–5, 2018, Chicago, IL	参考	—
5.4-34	—	Treatment Duration of Brigatinib in Patients Enrolled in the International Expanded Access Program (EAP)	M.M. Lin et al.	—	—	—	Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_2; abstr): ii42	参考	—
5.4-35	—	Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer	Reckamp K, Lin HM, Huang J, Proskorovsky I, Reichmann W, Krotneva S, et al.	—	—	—	Curr Med Res Opin. 2019;35(4):569-76.	参考	—
5.4-36	—	Treatment Duration of Brigatinib in Patients Enrolled in the International Expanded Access Program (EAP)	Lin HM, Pan X, Hou P, Allen S, Baumann P, Hochmair MJ	—	—	—	Orally presented at: The European Lung Cancer Congress; April 2019; Geneva, Switzerland	参考	—
5.4-37	—	Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design.	Lee CA, O'Connor MA, Ritchie TK, Galetin A, Cook JA, Ragueneau-Majlessi I, et al.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2015;43(4):490-509.	参考	—

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-38	—	Application of time-dependent modeling for the exposure-efficacy analysis of ceritinib in untreated ALK-rearranged advanced NSCLC patients.	Lau YY, Gu W, Ho YY, Hong Y, Zhang X, Urban P.	—	—	—	Cancer Chemother Pharmacol 2019;84(3):501-11.	参考	—
5.4-39	—	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.	Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al.	—	—	—	N Engl J Med 2017;377(9):829-38.	参考	—
5.4-40	—	Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC.	Mok T, Shaw AT, Camidge DR, Gadgeel SM, Rossell R, Dziadziuszko R, et al.	—	—	—	ESMO 2019 Congress; Sep 27-Oct 01, 2019; Barcelona, Spain. 1484PD.	参考	—
5.4-41	—	Alecensa (alectinib). Prescribing Information.	Genentech USA, Inc.	—	—	—	—	参考	—
5.4-42	—	Zykadia (ceritinib). Prescribing Information	Novartis Pharmaceuticals Corporation	—	—	—	—	参考	—
5.4-43	—	Zykadia (certinib) 150 mg hard capsules. Summary of Product Characteristics.	Novartis Europharm Limited	—	—	—	—	参考	—
5.4-44	—	Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer	Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al.	—	—	—	Cancer Discov. 2016;6(10):1118-33.	参考	—