

審議結果報告書

令和 6 年 8 月 16 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アレセンサカプセル150mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年12月15日

[審 議 結 果]

令和 6 年 8 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年7月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] アレセンサカプセル 150 mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和5年12月15日
[剤 形 ・ 含 量] 1カプセル中にアレクチニブ塩酸塩 161.33 mg (アレクチニブとして 150 mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R5 薬) 第 589 号、令和5年12月22日付け医薬薬審発 1222 第3号)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

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

(下線部追加)

[用法及び用量]

＜*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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

＜*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法＞

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

＜再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫＞

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 6 月 3 日

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

申請品目

[販 売 名] アレセンサカプセル 150 mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 15 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にアレクチニブ塩酸塩 161.33 mg (アレクチニブとして 150 mg) を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

- ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
- 再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

<ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法>

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

<再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫>

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	33

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34
-----------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、ALK のリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2014 年 7 月に「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2020 年 2 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法に対する臨床開発として、病理病期 IB～IIIA の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者を対象とした第Ⅲ相試験（ALINA 試験）が 2018 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、ALINA 試験を主要な試験成績としていずれも 2023 年 11 月に ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法に対する承認申請が行われ、米国では 2024 年 4 月に以下の効能・効果にて承認され、EU では現在審査中である。なお、2024 年 5 月時点において、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域は米国のみである。

- ALECENSA is indicated as adjuvant treatment in adult patients following tumor resection of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (tumors ≥ 4 cm or node positive).

今般、ALINA 試験を主要な試験成績として、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2023 年 12 月に「ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R5 薬）第 589 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、原薬の規格及び試験方法における純度試験の規格値の変更に係る品質に関する資料、並びに本薬の一日最大投与量が増量されることに伴う、添加剤の安全性に関する資料が提出されている。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 新添加剤について

製剤に含有される SLS は、本一変申請に係る用法・用量の追加に伴い、一日最大投与量が既承認の範囲を超えることから、新添加剤に該当する。

2.R.1.1 新添加剤の安全性について

申請用法・用量において、製剤中の添加剤である SLS の一日最大使用量は ■■■ mg であり、経口投与における使用前例を超えていることから、新添加剤に該当する。申請者は、以下の理由により、申請用法・用量における SLS の安全性の懸念は低い旨を説明している。

- ラットを用いて SLS 含有/非含有の溶媒又は製剤を 4 週間反復経口投与した結果、SLS の曝露に起因すると考える毒性所見は認められていないこと (CTD 4.2.3.2-1)
- 製剤における一日最大使用量と同等の用量 (■■■ mg/kg) の SLS を含む製剤をラットに 4 週間反復経口投与した結果、SLS 曝露に起因すると考える毒性所見は認められていないこと (CTD 4.2.3.2-1)
- SLS のラット及びブイヌを用いた混餌投与試験の無毒性量のヒト等価量は ■■■ mg/60 kg/日であり、申請用法・用量における一日最大使用量を上回ること (■■■■ 社 社内資料 試験番号 1055385, ■■■ 20■■)
- SLS に遺伝毒性及び生殖発生毒性は示唆されていないこと¹⁾

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請用法・用量における SLS の一日最大使用量は非臨床試験における無毒性量を下回るものの、ラット及びブイヌにおける SLS の無毒性量のヒト等価量を踏まえると、一定の安全域は有していないと考える。しかしながら、本薬の SLS を含有する海外既承認製剤（本邦における既承認製剤と同一）における一日最大 ■■■mg の臨床使用実績（米国では 2015 年承認）、臨床試験（ALINA 試験）成績において SLS 曝露に起因した悪影響は認められていないことから、申請された製剤において当該添加剤を使用することは許容可能と考える。ただし、本薬の臨床試験及び海外における臨床使用は特定の患者集団及び使用条件下に限られていることから、SLS の一日最大使用量 ■■■ mg については、使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ ECHA, Sodium dodecyl sulphate, <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/2126/7/8>（最終確認日：2024 年 5 月 8 日）

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.1.1-1 : NP28991 試験<2013 年 12 月～2014 年 3 月>)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、食事が本薬及び M4 (主代謝物) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された²⁾。用法・用量は、本薬 600 mg を空腹時³⁾ 又は高カロリー・高脂肪食⁴⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間とされた。

その結果、空腹時投与に対する高カロリー・高脂肪食後投与における①本薬及び②M4 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.70 [2.28, 3.20] 及び 2.92 [2.58, 3.29]、②3.77 [3.03, 4.68] 及び 3.28 [2.76, 3.89] であり、本薬及び M4 の t_{max} の中央値は、空腹時投与ではそれぞれ 4 及び 8 時間、高脂肪食後投与ではそれぞれ 8 及び 10 時間であった。

申請者は、空腹時投与と比較して高カロリー・高脂肪食後投与で本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} が増加した理由について、空腹時及び摂食時のヒトの腸液を模した人工腸液における本薬の溶解度がそれぞれ 23 及び 77.3 $\mu\text{g/mL}$ であったことを考慮すると、食事の摂取により本薬の溶解性が上昇し、消化管における本薬の吸収量が増加したことに起因する可能性がある旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : ALINA 試験<2018 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日]⁵⁾>)

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者 257 例 (PK 解析対象は本薬群の 124 例) を対象に、本薬と化学療法 (Chemo) の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を食後に BID 反復経口投与 (最長 24 カ月) することとされ、本薬及び M4 の血漿中濃度が検討⁶⁾ された。

①本薬及び②M4 の第 3、6 及び 9 週目における C_{trough} の平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数) は、それぞれ①600 $\pm$ 333 (118 例)、697 $\pm$ 308 (116 例) 及び 699 $\pm$ 313 ng/mL (114 例)、並びに②231 $\pm$ 124 (119 例)、255 $\pm$ 118 (119 例) 及び 249 $\pm$ 119 ng/mL (116 例) であった。

また、日本人患者 6 例において、第 3 週目における本薬及び M4 の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬及び M4 の PK パラメータ

測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	AUC_{0-10h} (ng·h/mL)
本薬	739 $\pm$ 148	7.69 (2.0, 8.1)	6,250 $\pm$ 1,570
M4	317 $\pm$ 91.5	6.82 (0, 9.6)	2,670 $\pm$ 836

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=6、* : 中央値 (最小値, 最大値)

²⁾ エソメプラゾールとの薬物相互作用を検討したコホートも設定されていたが、製造販売後の添付文書改訂時に当該コホートのデータは評価済みであることから、本報告書では記載を省略する。

³⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

⁴⁾ 総カロリー 908 kcal のうち、脂質を 56% 含む。

⁵⁾ PK に係るデータカットオフ日であり、有効性及び安全性に係るデータカットオフ日は 2023 年 6 月 26 日である (7.1.2.1 参照)。

⁶⁾ 本薬投与開始後 3、6、9、12、24、36、48、60、72、84 及び 96 週目 (各来院時) にそれぞれ 1 時点採血された。また、本薬群に組み入れられた日本人患者の最初の 6 例において、本薬投与開始後 3 週目に頻回採血された。

6.2.2 PPK 解析

国際共同第Ⅲ相試験（ALINA 試験）で得られた本薬及び M4 の PK データ（124 例、本薬：1,170 測定時点、M4：1,173 測定時点）⁷⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.4）。なお、本薬の PK は逐次 0 次及び 1 次吸収過程並びに 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデル、M4 の PK は逐次 0 次及び 1 次生成過程並びに 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬及び M4 の CL/F 及び V/F に対する共変量として体重を組み込んだ初期モデル⁸⁾を用いて、本薬及び M4 の①CL/F、②V/F、本薬の③ka 及び D1、M4 の④K_{form}に対する共変量として、①年齢、体重、ALT、AST、CrCL、肝機能障害⁹⁾、腎機能障害¹⁰⁾、血清クレアチニン、総ビリルビン、民族、性別、人種、喫煙歴の有無、臨床病期及び ECOG PS、②年齢、体重、肝機能障害、民族、性別、人種、喫煙歴の有無、臨床病期及び ECOG PS、③及び④喫煙歴の有無、臨床病期及び ECOG PS が検討された。当該解析の結果においても、体重は本薬及び M4 の CL/F 及び V/F に影響を及ぼす共変量であった¹¹⁾。

国際共同第Ⅲ相試験（ALINA 試験）において、本薬の曝露量と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.3 参照）を考慮すると、体重が本薬及び M4 の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

6.2.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（BO40336 試験）における本薬群の結果に基づき、本薬及び M4 の曝露量（C_{ave, ss}）¹²⁾と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.3.1 曝露量と有効性との関連

本薬及び M4 の曝露量と DFS との関連について検討された。その結果、本薬及び M4 の曝露量と DFS との間に明確な関連は認められなかった。

⁷⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
年齢：54（26, 80）歳、体重：65.6（40.5, 120）kg、ALT：20（6, 128）U/L、AST：20.2（11, 78）U/L、CrCL：94.4（48.4, 264）mL/min、血清クレアチニン：68（43.3, 115）μmol/L、総ビリルビン：9.8（3.4, 39.1）μmol/L、性別：男性 52 例、女性 72 例、人種：白人 53 例、アジア人 68 人（うち日本人 6 例）、その他 3 例、民族（中国人）：中国人 25 例、その他 99 例、民族（ラテンアメリカ人）：ラテンアメリカ人 1 例、その他 123 例、喫煙歴：あり 42 例、なし 82 例、癌のステージ：I B 期 13 例、II 期 44 例、IIIA 期 67 例、ECOG PS：Score 0 71 例、Score 1 53 例、肝機能：正常 106 例、軽度 15 例、中等度 3 例、腎機能：正常 69 例、軽度 53 例、中等度 2 例

⁸⁾ 海外第 I / II 相試験（NP28673 試験及び NP28761 試験）で得られた本薬及び M4 の PK データ（138 例、本薬：1,859 測定時点、M4：1,797 測定時点）に基づき実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0）。なお、当該 PPK 解析に基づき、本薬を申請用法・用量で投与した際の曝露量は投与開始後 6.75 日で定常状態に到達することが推定された。

⁹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

¹⁰⁾ CrCL（mL/min）が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

¹¹⁾ 体重が①60 kg 未満、②60～90 kg 及び③90 kg 超の患者における本薬及び M4 の AUC_{0-12, ss} の幾何平均値（幾何変動係数％）は、それぞれ①10,302（45）及び 3,910（35）、②8,482（40）及び 2,994（37）並びに③7,682（32）及び 2,602（23％）ng・h/mL と推定された。

¹²⁾ 本薬及び M4 のモル濃度を合算した。なお、ALK のリン酸化に対する阻害作用は、本薬と M4 で同様である（「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」参照）。

6.2.3.2 曝露量と安全性との関連

本薬及び M4 の曝露量と重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象との関連について検討された。その結果、本薬及び M4 の曝露量と重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.4 PK の国内外差

申請者は、以下の理由等から、本薬及び M4 の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国際共同第Ⅲ相試験（ALINA 試験）及び治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（BO28984 試験）において、日本人患者と外国人患者との間で本薬及び M4 の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 2）

表 2 本薬の PK パラメータ

試験名	測定日	対象患者	例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)
ALINA	第 3 週目	日本人	6	本薬	739±148	7.69 (2.0, 8.1)	4,850±1,200
				M4	317±91.5	6.82 (0, 9.6)	2,070±606
BO28984	第 4 週目	外国人	9	本薬	792±428	4.02 (2.0, 8.0)	5,560±2,990
				M4	334±96.9	6.44 (2.0, 10)	2,350±786

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

- 国際共同第Ⅲ相試験（ALINA 試験）において、日本人患者と外国人患者との間で第 3～96 週目の各時点における本薬及び M4 の C_{trough} に明確な差異は認められなかったこと（図 1）

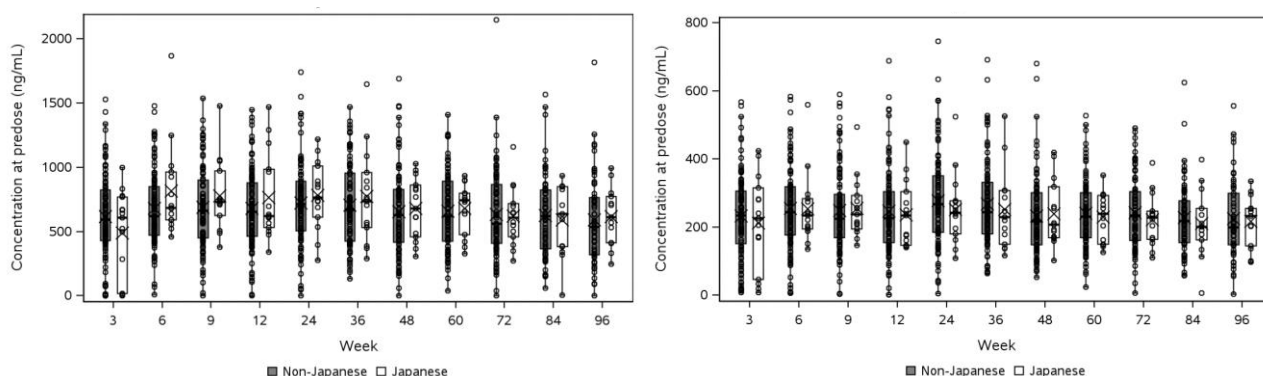


図 1 本薬及び M4 の C_{trough}
(左図：本薬、右図：M4)

- PPK 解析の結果、人種は本薬及び M4 の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.2 参照）

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 本薬の用法・用量の設定について

申請者は、本薬の NSCLC に係る既承認効能・効果に対する用法・用量は 300 mg BID（食事条件無し）としている一方、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者に対する本薬の申請用法・用量を 600 mg BID（食後）と設定した経緯及び根拠について、①投与量及び②本薬の PK に及ぼす食事の影響の観点から、それぞれ以下のように説明している。

① 投与量

NSCLC に係る既承認効能・効果に対する用法・用量は 300 mg BID であり、当該用法・用量は最高用法・用量を 300 mg BID とした国内第 I / II 相試験（AF-001JP 試験）¹³⁾ に基づき設定された。一方、海外における本薬の NSCLC に係る開発では、本薬の忍容性評価¹⁴⁾ に基づき推奨用法・用量は 600 mg BID とされ、海外では 600 mg BID で実施された臨床試験成績に基づき、進行・再発の NSCLC に対する承認用法・用量は 600 mg BID とされている。今般、NSCLC の術後補助療法に係る開発では第 III 相試験に日本人患者も組み入れ、国際共同治験とすることとした。ただし、日本人患者において本薬 600 mg BID の投与経験はなく、PK に関する情報は得られていなかったことから、当該第 III 相試験（ALINA 試験）において、本薬群に登録された日本人患者のうち最初の 6 例を対象として DLT 評価（7.1.2.1 参照）及び PK データの取得（6.2.1.1 参照）を行うこととした。

② 本薬の PK に及ぼす食事の影響

本薬 300 mg を反復投与した際に、食事は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったこと（「アレセンサカプセル 150 mg 添付文書」参照）から、既承認の効能・効果に対する用法・用量（300 mg BID）では食事の摂取状況にかかわらず服用可能としている。一方で、本薬 600 mg 投与においては、海外第 I 相試験（NP28991 試験）の結果、空腹時投与と比較して食後投与で、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は 2.7 及び 2.9 倍に増加した（6.1.1.1 参照）。当該結果等を踏まえ、600 mg 投与時には一律の食事条件を設定することが適切と考え、ALINA 試験における本薬の投与時期を「食後」と規定することとした。

その上で、本薬 600 mg BID 投与時の PK に民族差はないと考えられること（6.2.4 項）から、PK の観点からは、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者に対する申請用法・用量は適切であると考え。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、臨床的な観点からの申請用法・用量の適切性に関する議論は、「7.R.5 本薬の用法・用量について」の項に記載する。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、①軽度及び中等度、並びに②重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（NP29783 試験）の結果から、中等度の肝機能障害は本薬及び M4 の AUC_{inf} に明確な影響を及ぼさないと考えること（「アレセンサカプセル 150 mg 添付文書」参照）、並びに本薬及び M4 の曝露量と有害事象の発現割合との間に明確な関連は認めら

¹³⁾ AF-001JP 試験の第 I 相パートにおける本薬の最高用量は、カプセル製剤中に含まれる添加剤（SLS）の国内使用実績（300 mg/日）を考慮して 300 mg と設定され、第 II 相パートにおける用法・用量は本薬 300 mg BID と設定された。

¹⁴⁾ 海外第 I / II 相試験（NP28761 試験）において、本薬 300～900 mg BID の投与量が検討された。

れなかったこと（6.2.3.2 参照）から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- ② 海外第 I 相試験（NP29783 試験）の結果、健康成人に対する重度の肝機能障害を有する患者の本薬及び M4 の AUC_{inf} の幾何平均値の比¹²⁾ は 1.76 であったこと（「アレセンサカプセル 150 mg 添付文書」参照）、並びに海外第 I / II 相試験（NP28761 試験）で決定された MTD が 900 mg BID 投与であることを踏まえると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬 600 mg BID 投与は注意が必要と考えることから、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する術後補助療法において、重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する際は減量を考慮する旨を添付文書で注意喚起する。なお、海外第 I / II 相試験（NP28673 試験及び NP28761 試験）における外国人患者に対する本薬 600 mg BID 投与の忍容性が確認されていたこと等から、既承認の効能・効果に対する用法・用量（本薬 300 mg BID 投与）においては、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節に係る注意喚起は不要と判断済みであり、今回も変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す 2 試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	ALINA	III	病理病期 I B（腫瘍径 4 cm 以上）～IIIA の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者	257 ①130 ②127	①本薬 600 mg を食後に BID 経口投与（最長 24 カ月） ②Chemo を 3 週間を 1 サイクルとして 4 サイクル静脈内投与	有効性 安全性
	海外	NP28991	I	健康成人	42 ①18 ②24	①本薬 600 mg を空腹時又は食後に単回投与 ②本薬単独又はエソメプラゾールとの併用において、600 mg を単回経口投与	PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、ALINA 試験において用いられた Chemo の用法・用量は、表 4 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 4 ALINA 試験において用いられた Chemo の用法・用量の一覧

	用法・用量*
CDDP/VNR	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに VNR 25 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/GEM	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに GEM 1,250 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CDDP/PEM	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

*：CDDP に対する忍容性がないと判断された場合には、CDDP を CBDCA AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量に変更可能とされた

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 1 試験（NP28991 試験）が提出された（表 3 参照）。当該試験において、試験期間中の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：ALINA 試験＜2018 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：2023 年 6 月 26 日〕＞）

病理病期 I B（腫瘍径 4 cm 以上）～ⅢA¹⁵⁾ の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者（目標症例数：255 例¹⁶⁾）を対象に、本薬と Chemo の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 26 の国又は地域、113 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 600 mg を食後に BID 経口投与することとされ、再発又は投与中止基準に該当するまで最長 24 カ月継続することとされた。Chemo 群では Chemo を 3 週間を 1 サイクルとして 4 サイクル静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 257 例（本薬群 130 例、Chemo 群 127 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 15 例、Chemo 群 20 例）。また、無作為化された 257 例のうち、治験薬が投与されなかった 9 例（本薬群 2 例、Chemo 群 7 例）を除く 248 例（本薬群 128 例、Chemo 群 120 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 15 例、Chemo 群 20 例）。

本試験の本薬群に登録された日本人患者のうち最初の 6 例が忍容性評価の対象とされ、本薬投与開始後 21 日間は DLT 評価期間とされた。その結果、1/6 例に DLT（Grade 3 の便秘）が認められ、日本人患者において本薬 600 mg BID 投与は忍容可能と判断された。

本試験の主要評価項目は、Ⅱ/ⅢA 期集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による DFS¹⁷⁾ とされ、Ⅱ/ⅢA 期集団において約 59 件及び約 89 件の DFS に関するイベントが観察された時点で有効性評価を目的とした 1 回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。また、Ⅱ/ⅢA 期集団における DFS の解析において統計学的な有意差が認められた場合には、ITT 集団における DFS について仮説検定を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、Ⅱ/ⅢA 期集団及び ITT 集団における DFS の中間解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 並びに図 2 及び図 3 のとおりであり、いずれの集団も Chemo 群に対する本薬群の優越性が示された。

¹⁵⁾ 切除検体の病理診断において AJCC/UICC 病期分類（第 7 版）に基づく病理病期 I B（腫瘍径 4 cm 以上）、Ⅱ、又はⅢA に該当する患者が対象とされた。

¹⁶⁾ 主要評価項目の一つとされた治験責任医師判定による病理病期Ⅱ～ⅢA の集団における DFS について、ハザード比を 0.55 と仮定し、本薬群及び Chemo 群への割付比を 1 : 1、有意水準両側 0.05 とした場合に、80%の検出力を確保するために必要となるイベント数は 89 件と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 255 例と設定された。

¹⁷⁾ 無作為化から、再発、新たな原発性 NSCLC 又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。

表 5 DFS の中間解析結果 (治験責任医師判定、2023 年 6 月 26 日データカットオフ)

	II/III A 期集団		ITT 集団	
	本薬群	Chemo 群	本薬群	Chemo 群
例数	116	115	130	127
イベント数 (%)	14 (12.1)	45 (39.1)	15 (11.5)	50 (39.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	44.4 [27.8, —]	— [—, —]	41.3 [28.5, —]
ハザード比 [95%CI]	0.24 [0.13, 0.45] ^{*1, *3}		0.24 [0.13, 0.43] ^{*2, *4}	
p 値 ^{*5}	<0.0001		<0.0001	
(有意水準 (両側))	(0.0118)		(0.0077)	

— : 推定不能、*1 : 人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 病理病期 (I B (腫瘍径 4 cm 以上)、II、III A) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3 : 有意水準に対応した 98.82%CI は [0.11, 0.53] であった、*4 : 有意水準に対応した 99.23%CI は [0.11, 0.53] であった、*5 : 層別 log-lank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)

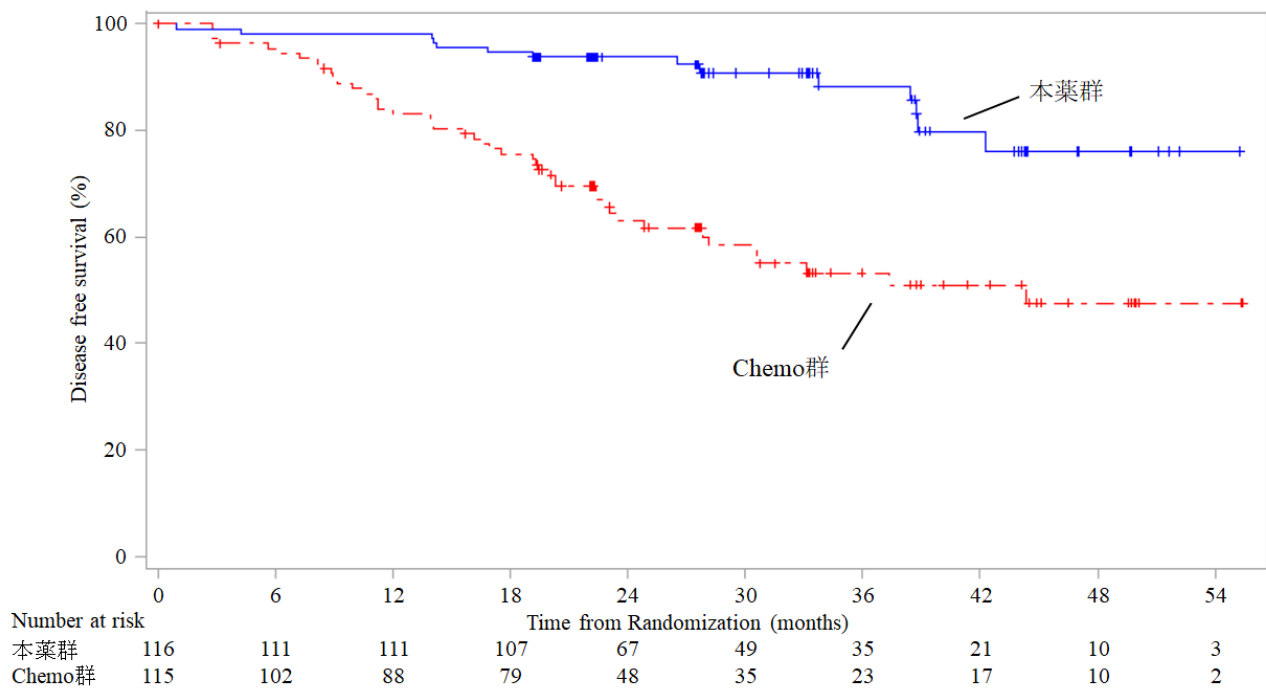


図 2 DFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、II/III A 期集団、2023 年 6 月 26 日データカットオフ)

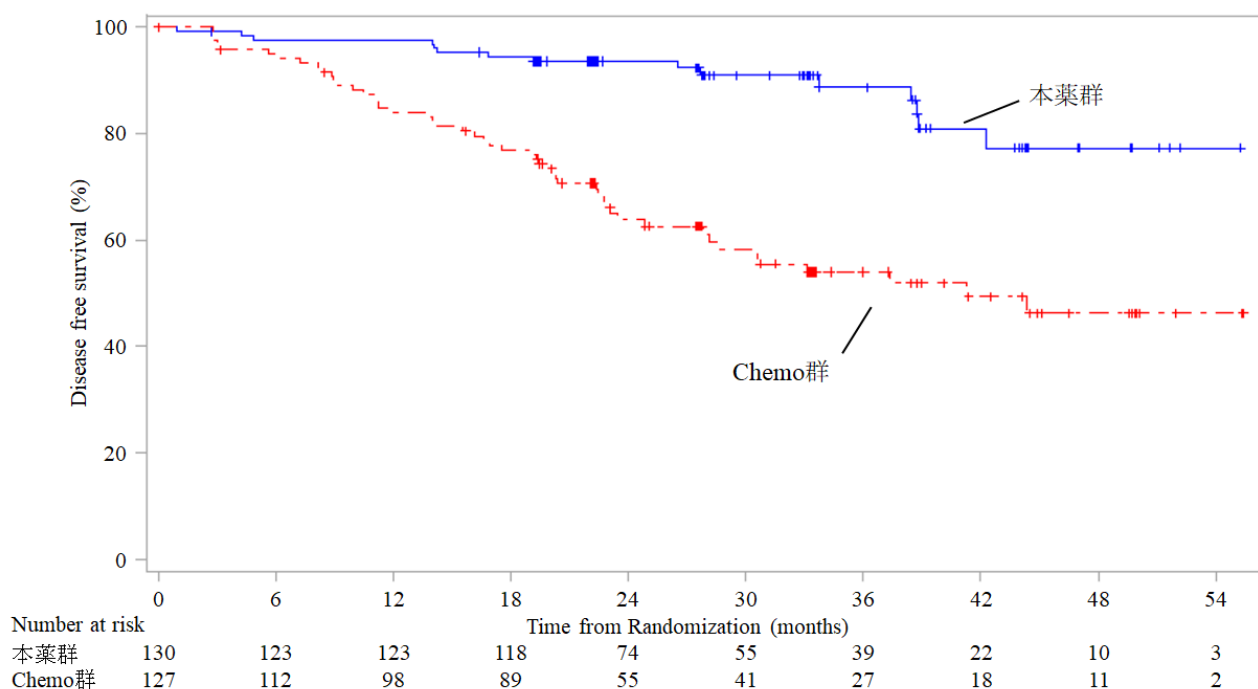


図3 DFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2023年6月26日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日間の死亡は、本薬群で1/128例(0.8%)、Chemo群で0/120例(0%)に認められた(日本人患者における死亡は認められなかった)。認められた本薬群の死亡の死因は疾患進行であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、病理病期IB(腫瘍径4cm以上)～IIIAのALK融合遺伝子陽性のNSCLCの術後患者に対する本薬の有効性及び安全性については、ALINA試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和3年12月10日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、ALINA試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、病理病期IB(腫瘍径4cm以上)～IIIAのALK融合遺伝子陽性のNSCLCの術後患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象患者及び対照群の設定について

申請者は、ALINA試験の対象患者及び対照群について、以下のように説明している。

下記の点を考慮し、ALINA試験の対象患者を病理病期IB(腫瘍径4cm以上)～IIIAのALK融合遺伝子陽性のNSCLCの術後患者とし、対照群としてChemo(CDDP/VNR、CDDP/GEM又はCDDP/PEM)

による術後補助療法を設定した。なお、CDDP に対する忍容性がないと判断された場合には、CDDP を CBDCA に変更可能とした。

- NCCN ガイドライン (v.2.2018) 等の海外の診療ガイドラインにおいて、NSCLC 患者に対する CDDP を含む術後補助療法の有効性がメタアナリシスにより示された旨の報告 (J Clin Oncol 2008; 26: 3552-9) 等に基づき、CDDP/VNR、CDDP/GEM、CDDP/PEM 等による術後補助療法が、再発リスクの高い病理病期 I B の患者、及び病理病期 II 又は IIIA の患者に対して推奨されていたこと
- 国内診療ガイドラインにおいて、病理病期 II 又は IIIA の患者に対する術後補助療法として白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法が推奨されていたこと
- 病理病期 I B の NSCLC 患者における術後補助療法の有効性は腫瘍径によって異なる傾向が認められ、腫瘍径 4 cm 以上の患者においてのみ白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後療法の有効性が期待できることが報告されていたこと (J Clin Oncol 2008; 26: 5043-51、J Clin Oncol 2019; 28: 29-34)
- NCCN ガイドライン (v.2.2018) 等の海外の診療ガイドラインにおいて、NSCLC の術後補助療法に関して、CDDP に対して忍容性のない患者では CBDCA を含む化学療法が治療選択肢とされていたこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、ALINA 試験における主要評価項目として DFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

ALINA 試験の対象患者において DFS が延長することは、再発までの期間を延長させることにより、患者の身体機能及び生活の質の維持につながり、臨床的意義があると考えることから、ALINA 試験の主要評価項目として DFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC の術後患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、ALINA 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における DFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であることから、ALINA 試験における OS の結果も確認した上で、主要評価項目とされた DFS の結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、ALINA 試験の有効性の結果について、以下のように説明している。

ALINA 試験において、主要評価項目とされた II/IIIA 期集団及び ITT 集団における治験責任医師判定による DFS について、Chemo 群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.2.1 参照)。また、ITT 集団における中央判定による DFS の結果は表 6 のとおりであり、治験責任医師判定による DFS の結果と同様であった。

表 6 DFS の中間解析結果（中央判定、2023 年 6 月 26 日データカットオフ）

	ITT 集団	
	本薬群	Chemo 群
例数	130	127
イベント数 (%)	16 (12.3)	39 (30.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [37.4, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.30 [0.17, 0.54]	

—：推定不能、*：病理病期（I B（腫瘍径 4 cm 以上）、II、III A）及び人種（アジア人、非アジア人）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

ALINA 試験において層別割付け因子とされた病理病期別の DFS の解析結果は表 7 のとおりであった。

表 7 病理病期別の部分集団における DFS の解析結果
（治験責任医師判定、2023 年 6 月 26 日データカットオフ）

病理病期	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]
I B	本薬群	14	1 (7.1)	— [—, —]	0.21 [0.02, 1.84]
	Chemo 群	12	5 (41.7)	41.3 [22.9, —]	
II	本薬群	47	5 (10.6)	— [—, —]	0.24 [0.09, 0.65]
	Chemo 群	45	17 (37.8)	— [24.9, —]	
III	本薬群	69	9 (13.0)	— [—, —]	0.25 [0.12, 0.53]
	Chemo 群	70	28 (40.0)	33.1 [23.5, —]	

—：推定不能

ALINA 試験では Chemo 群で用いる薬剤は無作為化後に選択された。無作為化後に選択された薬剤別の Chemo 群と本薬群全体の比較における DFS の解析結果は表 8 のとおりであり、Chemo 群で選択された薬剤間で本薬の有効性の結果解釈に及ぼすと考えられる有効性の差異は認められなかった。

表 8 無作為化後に選択された薬剤別の Chemo 群と本薬群との比較における DFS の解析結果
（治験責任医師判定、2023 年 6 月 26 日データカットオフ）

投与群	患者集団	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
本薬群	全体集団	130	15 (11.5)	— [—, —]	0.25 [0.11, 0.57]
Chemo 群*2	CDDP/VNR 選択集団	23	9 (39.1)	— [20.3, —]	
	CDDP/PEM 選択集団	102	40 (39.2)	41.3 [28.1, —]	0.24 [0.13, 0.44]
	CDDP/GEM 選択集団	1	1 (100)	17.5*3	—

—：推定不能、*1：本薬群の全体集団との比較、*2：無作為割付け後、薬剤選択前に同意撤回された 1 例を除く、*3：当該 1 例における DFS イベントまでの期間

副次評価項目とされた OS について、II/III A 期集団及び ITT 集団における中間解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 並びに図 4 及び図 5 のとおりであった。

表 9 OS の中間解析結果（2023 年 6 月 26 日データカットオフ）

	II/III A 期集団		ITT 集団	
	本薬群	Chemo 群	本薬群	Chemo 群
例数	116	115	130	127
イベント数 (%)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.5)	4 (3.1) *1
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI]	0.96 [0.14, 6.82] *2		0.46 [0.08, 2.52] *3	

—：推定不能、*1：死亡イベントとされた 4 例以外で 1 例死亡が認められているものの、当該症例は死亡日が不明であったため、死亡イベントには含めず生存が確認されている最終日で打ち切りとして取り扱われた。*2：人種（アジア人、非アジア人）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：病理病期（I B（腫瘍径 4 cm 以上）、II、III A）及び人種（アジア人、非アジア人）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

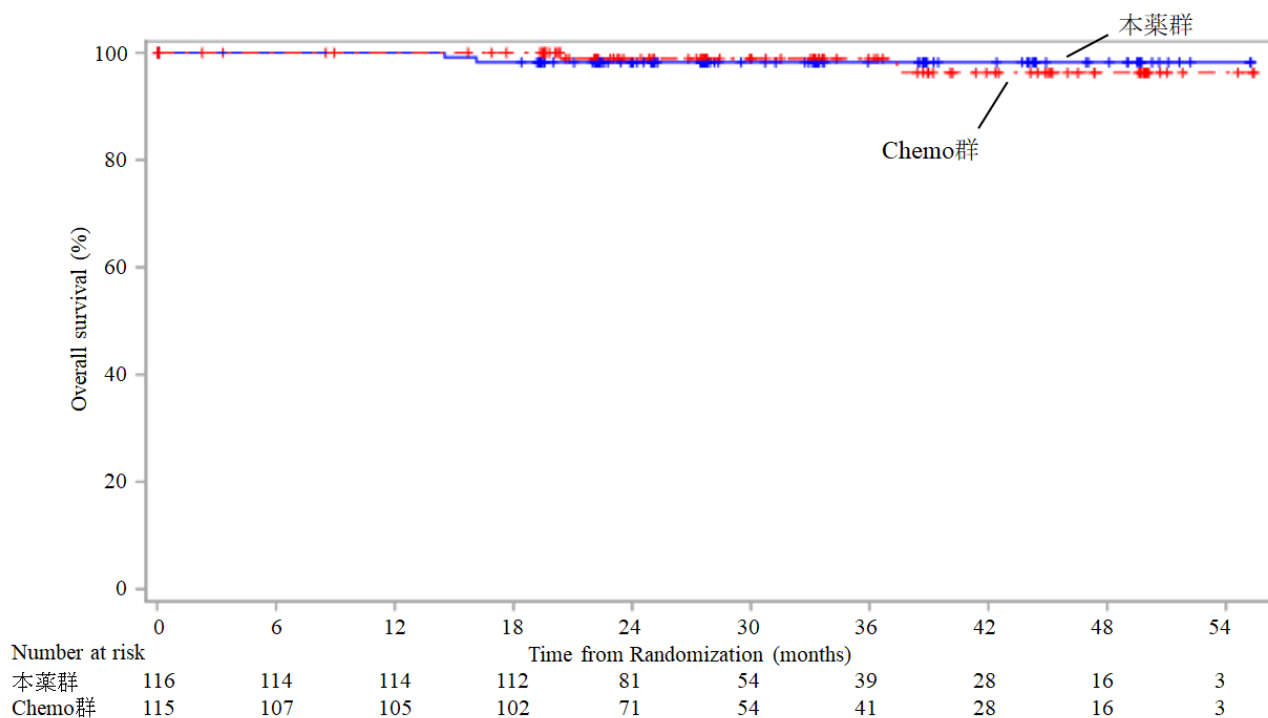


図4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(Ⅱ/ⅢA期集団、2023年6月26日データカットオフ)

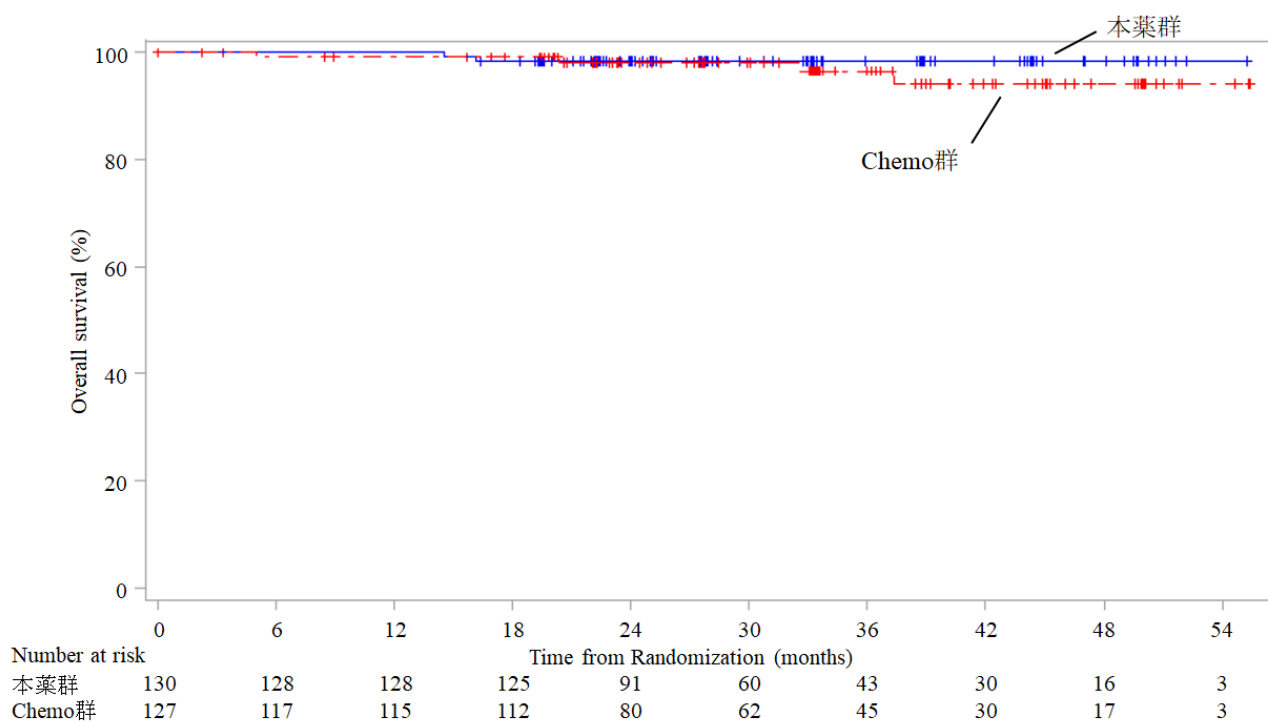


図5 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT集団、2023年6月26日データカットオフ)

加えて、ALINA 試験の日本人患者でのⅡ/ⅢA 期集団及び ITT 集団における DFS の中間解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、表 10 及び図 6 のとおりであった（I B 期（腫瘍径 4 cm 以上）の患者は組入れられず、Ⅱ/ⅢA 期集団と ITT 集団は同一の集団）。

表 10 日本人集団における DFS の中間解析結果
(治験責任医師判定、II/III A 期集団及び ITT 集団、2023 年 6 月 26 日データカットオフ)

	本薬群	Chemo 群
例数	15	20
イベント数 (%)	4 (26.7)	7 (35.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [38.7, —]	— [23.1, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.47 [0.13, 1.67]	

— : 推定不能、*: 病理病期 (I B (腫瘍径 4 cm 以上)、II、III A) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

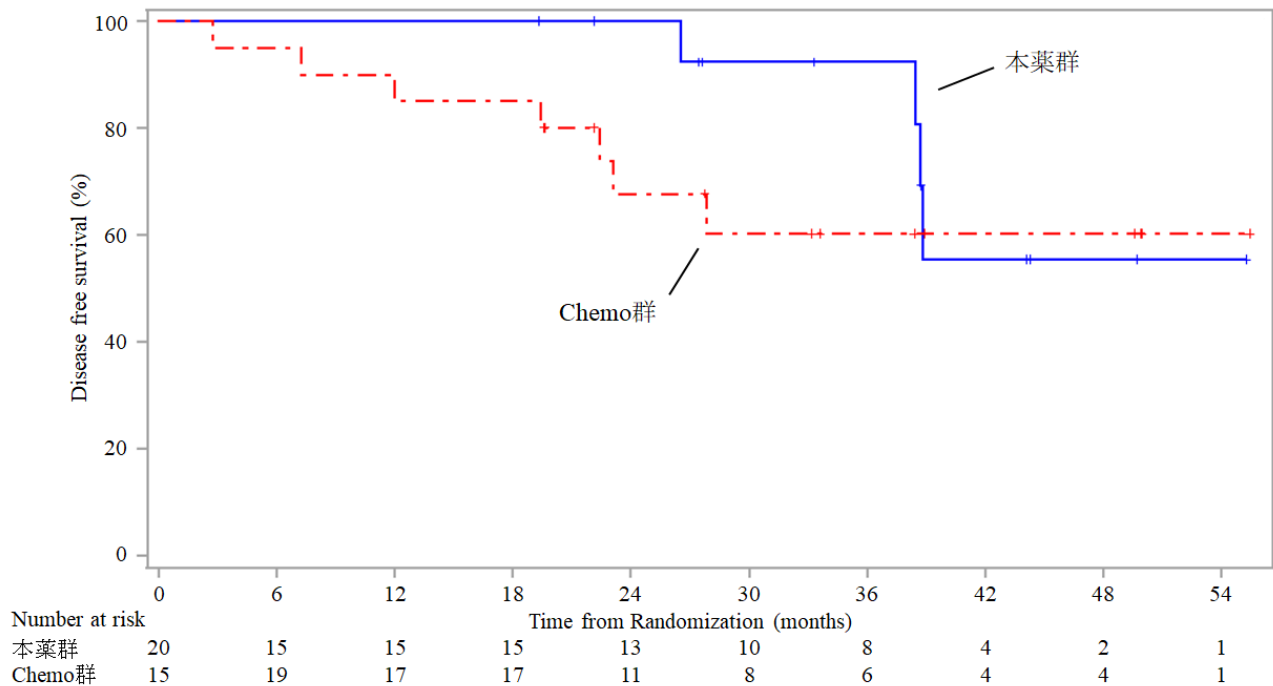


図 6 日本人集団における DFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(治験責任医師判定、II/III A 期集団及び ITT 集団、2023 年 6 月 26 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、病理病期 I B (腫瘍径 4 cm 以上) ~ III A の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ALINA 試験の主要評価項目とされた DFS について、Chemo 群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- ALINA 試験の副次評価項目とされた OS について、Chemo 群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと
- ALINA 試験における日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、ALINA 試験の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象¹⁸⁾に加え、腎機能障害及び溶血性貧血であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、ALINA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

ALINA 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

	表 11 安全性の概要（ALINA 試験、2023 年 6 月 26 日データカットオフ）	
	例数（%）	
	本薬群 128 例	Chemo 群 120 例
全有害事象	126 (98.4)	112 (93.3)
Grade 3 以上の有害事象	38 (29.7)	37 (30.8)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	17 (13.3)	10 (8.3)
投与中止に至った有害事象	7 (5.5)	15 (12.5)
休薬に至った有害事象	35 (27.3)	22 (18.3)
減量に至った有害事象	33 (25.8)	12 (10.0)

ALINA 試験において、Chemo 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 12 のとおりであった。なお、Chemo 群と比較して本薬群で発現割合が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁸⁾ ILD、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、消化管穿孔、血栓塞栓症、徐脈、QT 間隔延長及び視覚障害（「令和 2 年 1 月 8 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 150 mg」等参照）

表 12 Chemo 群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象 (ALINA 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 128 例	Chemo 群 120 例
全 Grade の有害事象*1		
血中 CK 増加	55 (43.0)	1 (0.8)
便秘	54 (42.2)	30 (25.0)
AST 増加	53 (41.4)	6 (5.0)
ALT 増加	43 (33.6)	11 (9.2)
血中ビリルビン増加	43 (33.6)	1 (0.8)
COVID-19	37 (28.9)	1 (0.8)
筋肉痛	36 (28.1)	2 (1.7)
血中 ALP 増加	32 (25.0)	4 (3.3)
咳嗽	19 (14.8)	4 (3.3)
Grade 3 以上の有害事象*2		
血中 CK 増加	8 (6.3)	1 (0.8)
虫垂炎	4 (3.1)	0
重篤な有害事象*3		
虫垂炎	4 (3.1)	0
肺炎	3 (2.3)	1 (0.8)
休薬に至った有害事象*2		
ALT 増加	7 (5.5)	0
血中 CK 増加	7 (5.5)	0
AST 増加	6 (4.7)	0
COVID-19	6 (4.7)	0
血中ビリルビン増加	5 (3.9)	0
減量に至った有害事象*2		
血中 CK 増加	8 (6.3)	0
血中ビリルビン増加	5 (3.9)	0

*1: 本薬群で発現割合が 10%以上高かった事象、*2: 本薬群で発現割合が 3%以上高かった事象、

*3: 本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

また、申請者は、NSCLC の術後患者と、既承認の効能・効果との間の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

下記①～④の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 13 のとおりであった。

- ① ALINA 試験
- ② ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (JO28928 試験)
- ③ ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (AF-001JP 試験)
- ④ 再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ALC-ALCL 試験)

表 13 安全性の概要 (ALINA 試験、JO28928 試験、AF-001JP 試験及び ALC-ALCL 試験)

	例数 (%)			
	①の患者 600 mg BID 128 例	②の患者 300 mg BID 103 例	③の患者 300 mg BID 58 例	④の患者 300 mg BID 8 例
全有害事象	126 (98.4)	101 (98.1)	58 (100)	8 (100)
Grade 3 以上の有害事象	38 (29.7)	38 (36.9)	31 (53.4)	5 (62.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (12.5)
重篤な有害事象	17 (13.3)	28 (27.2)	16 (27.6)	2 (25.0)
投与中止に至った有害事象	7 (5.5)	12 (11.7)	7 (12.1)	0
休薬に至った有害事象	35 (27.3)	35 (34.0)	33 (56.9)	—*1
減量に至った有害事象	33 (25.8)	—*2	—*2	—*2

*1：収集されなかった、*2：減量基準は設定されなかった

また、上記②～④のいずれと比較しても上記①で発現割合が高かった有害事象は表 14 のとおりであった。なお、発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 14 安全性の概要 (ALINA 試験、JO28928 試験、AF-001JP 試験及び ALC-ALCL 試験)

	例数 (%)			
	①の患者 600 mg BID 128 例	②の患者 300 mg BID 103 例	③の患者 300 mg BID 58 例	④の患者 300 mg BID 8 例
全有害事象*				
血中 CK 増加	55 (43.0)	21 (20.4)	17 (29.3)	1 (12.5)
COVID-19	37 (28.9)	0	0	0
貧血	30 (23.4)	10 (9.7)	3 (5.2)	0
無力症	14 (10.9)	0	0	0

*：①の患者において発現割合が 10%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALINA 試験で本薬が投与された NSCLC の術後患者において発現割合が高かった有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があり、注意する必要があるものの、大部分は既知の有害事象であった。また、ALINA 試験の NSCLC の術後患者の結果と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験の結果との比較において、重篤な有害事象等の発現割合に明確な差異は認められていないことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、ALINA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ALINA 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

表 15 国内外の安全性の概要 (ALINA 試験、2023 年 6 月 26 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 15 例	外国人患者 113 例
全有害事象	15 (100)	111 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	5 (33.3)	33 (29.2)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (6.7)	16 (14.2)
投与中止に至った有害事象	0	7 (6.2)
休薬に至った有害事象	3 (20.0)	32 (28.3)
減量に至った有害事象	8 (53.3)	25 (22.1)

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 16 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高く、かつ日本人患者で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 16 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (ALINA 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	日本人患者 15 例	外国人患者 113 例
全 Grade の有害事象*1		
便秘	10 (66.7)	44 (38.9)
味覚不全	6 (40.0)	7 (6.2)
倦怠感	4 (26.7)	2 (1.8)
皮膚乾燥	4 (26.7)	2 (1.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
血中 CK 増加	2 (13.3)	6 (5.3)
減量に至った有害事象*2		
血中 CK 増加	2 (13.3)	6 (5.3)

*1：発現割合が 20%以上高かった事象、*2：発現割合が 5%以上高く、かつ日本人患者で 2 例以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALINA 試験において検討された日本人の患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の休薬、減量等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象はいずれも本薬において既知の有害事象であったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかったこと

機構は、以下の項では、本薬の既承認時に特に注意を要する事象と判断された事象以外で、ALINA 試験において用量調節基準が設定されていた事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 腎機能障害

申請者は、本薬による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ「急性腎不全（狭域）」、MedDRA SOC「腎および尿路障害」、及び MedDRA HLGT「腎尿路系検査および尿検査」に該当する事象を集計した。

ALINA 試験における腎機能障害の発現状況は、表 17 及び表 18 のとおりであった。ALINA 試験の①本薬群及び②Chemo 群における腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①64（4、590）及び②24（4、110）であった。

表 17 いずれかの群で 1%以上に認められた腎機能障害の発現状況（ALINA 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 128 例		Chemo 群 120 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	27 (21.1)	1 (0.8)	17 (14.2)	0
血中クレアチニン増加	19 (14.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
蛋白尿	6 (4.7)	0	2 (1.7)	0
血尿	4 (3.1)	0	3 (2.5)	0
血中尿素増加	2 (1.6)	0	3 (2.5)	0
腎結石症	2 (1.6)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 18 重篤な腎機能障害等の発現状況（ALINA 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 128 例	Chemo 群 120 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.8)	5 (4.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	2 (1.7)
腎 CrCL 減少	0	1 (0.8)
腎機能障害	0	1 (0.8)
腎不全	0	1 (0.8)
休薬に至った有害事象	1 (0.8)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0
腎 CrCL 減少	0	1 (0.8)
減量に至った有害事象	2 (1.6)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.6)	0

また、本薬を用いたすべての臨床試験及び製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の腎機能障害の発現が認められた患者の詳細は、表 19 のとおりであった。

表 19 本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の腎機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	事象名	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
MO29750	6	男	450 mg BID	急性腎障害	3	108	9	中止	回復
BO28984	6	男	600 mg BID	急性腎障害	4	133	33	中止	回復
	4	男	600 mg BID	急性腎障害	3	91	12	中止	回復
	5	男	600 mg BID	血中クレアチニン増加	4	37	50	休薬	回復
	4	男	600 mg BID	急性腎障害	3	112	7	休薬	回復
BO41932	8	女	600 mg BID	急性腎障害	3	138	27	休薬	回復
ML29453	8	女	600 mg BID	急性腎障害	3	37	6	中止	回復
ML39452	5	男	600 mg BID	血中クレアチニン増加	4	745	不明	休薬	不明
ML41233	不明	不明	不明	急性腎障害	3	不明	不明	不明	回復
ML42906	6	女	不明	血中クレアチニン増加	4	571	16	減量	回復
YO29449	6	女	600 mg BID	急性腎障害	4	27	253	減量	回復
	6	男	600 mg BID	急性腎障害	3	736	12	減量	回復
観察研究	7	男	300 mg BID	腎機能障害	4	8	不明	休薬	軽快
	8	男	600 mg QD	血中クレアチニン増加	3	6	8	休薬	回復
	9	女	600 mg QD	血中クレアチニン増加	3	346	141	中止	回復
	6	男	600 mg BID	急性腎障害	3	36	8	減量	回復
	6	男	150 mg BID	急性腎障害	3	26	6	減量	回復
	7	男	600 mg BID	急性腎障害	4	67	14	休薬	回復
	6	男	600 mg QD	急性腎障害	3	4	9	不変	回復
	7	男	不明	腎不全	不明	不明	不明	非該当	死亡
	7	女	不明	腎不全	不明	不明	不明	非該当	死亡
	不明	男	不明	尿閉	不明	38	不明	非該当	死亡
	8	男	150 mg BID	腎不全	5	14	不明	中止	死亡
	7	男	300 mg BID	血中クレアチニン増加	3	611	7	休薬	回復
	8	女	300 mg BID	腎機能障害	3	不明	不明	不変	未回復
	不明	不明	600 mg BID	血中クレアチニン増加	3	不明	不明	不明	不明
製造販売後	5	女	600 mg BID	腎不全	5	32	不明	中止	死亡
	7	男	600 mg BID	急性腎障害	4	5 週以内	不明	休薬	回復
				腎尿細管壊死	4	5 週以内	不明	休薬	回復
	7	男	600 mg BID	急性腎障害	5	10	9	非該当	死亡
	8	女	600 mg BID	腎機能障害	4	13	不明	不明	回復
	8	男	600 mg BID	急性腎障害	5	21	不明	不明	死亡
	不明	女	不明	腎不全	3	不明	不明	中止	不明
	7	女	不明	腎不全	不明	不明	不明	中止	死亡
	7	男	600 mg BID	腎不全	不明	6	不明	中止	死亡
	5	女	不明	急性腎障害	3	不明	不明	不明	不明
	不明	女	150 mg 1 日 8 回	腎不全	重症	58	7	不明	回復
	7	男	不明	腎不全	不明	1	不明	不明	死亡
	不明	女	600 mg BID	血中クレアチニン増加	3	不明	不明	不明	不明
	6	女	1200 mg QD	急性腎障害	不明	32	不明	中止	死亡
	9	男	600 mg BID	急性腎障害	3	不明	不明	減量	不明
	不明	女	不明	腎不全	3	不明	不明	中止	不明
	不明	男	不明	腎機能障害	重症	不明	不明	不明	回復

MO29750、BO28984、BO41932、ML29453、ML39542、ML41233、ML42906 及び YO29449 : 進行 NSCLC 患者等を対象とした臨床試験、ML29453 : 進行 NSCLC 患者を対象としたコンパッションネートユース

なお、ALK 阻害剤の投与に伴う血中クレアチニン増加の多くは可逆的であることから尿細管からのクレアチニンの分泌に関連している可能性があり、シスタチン C の測定が鑑別に有用である可能性が指摘されている (Cancer 2014; 120: 664-74、Clin Kidney J 2022; 15: 1475-82)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALINA 試験において重篤な腎機能障害等の発現は限定的であるものの、本薬を用いた他の臨床試験及び製造販売後の使用において本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な腎機能障害が複数例に認められていることから、本薬の投与に際しては腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 溶血性貧血

申請者は、本薬による溶血性貧血について、以下のように説明している。

溶血性貧血として、MedDRA SMQ の「溶血性障害（広域）」に該当する事象を集計した。

ALINA 試験において、溶血性貧血は本薬群 1 例（0.8%：溶血）に認められた（Chemo 群はなし）。死亡に至った溶血性貧血、重篤な溶血性貧血、Grade 3 以上の溶血性貧血、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った溶血性貧血は、いずれも認められなかった。

また、本薬の前回の承認申請の承認以降（2020 年 2 月 21 日から 2024 年 2 月 29 日の間に報告された事例を集計）に、本薬を用いたすべての臨床試験及び製造販売後の使用において本薬との因果関係が否定できない重篤な溶血性貧血が 95 例（溶血性貧血 45 例、溶血 40 例、自己免疫性溶血性貧血 5 例、ハプトグロビン減少 2 例、冷式溶血性貧血、クームス試験陰性溶血性貧血及び微小血管症性溶血性貧血各 1 例）に認められた。上記のうち、本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の溶血性貧血の発現が認められた患者の詳細は、表 20 のとおりであった。

表 20 本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の溶血性貧血を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	事象名	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
観察研究 製造販売後	6■	男	600 mg BID	溶血性貧血	3	65	39	不変	回復
	7■	女	300 mg BID	溶血性貧血	4	1095	1 カ月	中止	回復
	7■	女	300 mg BID	溶血性貧血	3	41	不明	中止	軽快
	不明	男	不明	溶血性貧血	3	不明	不明	中止	不明
	3■	女	不明	溶血性貧血	3	不明	不明	減量	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALINA 試験において Grade 3 以上の溶血性貧血及び重篤な溶血性貧血の発現は認められなかった。本薬を用いた臨床試験等において新たに報告された重篤かつ Grade 3 以上の溶血性貧血の発現が認められているものの、当該事象の発現が認められた患者は限られていること、本薬投与との関連を検討する上での情報が限られていることから、現時点で本薬投与と溶血性貧血との関連について明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験における溶血性貧血の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、今後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 徐脈

申請者は、本薬による徐脈について、以下のように説明している。

徐脈として、MedDRA PT の「徐脈」、「洞性徐脈」、「中枢性徐脈」、「心拍数減少」、「徐脈性不整脈」、「房室ブロック」、「完全房室ブロック」、「第一度房室ブロック」及び「第二度房室ブロック」に該当する事象を集計した。

ALINA 試験における徐脈の発現状況は、表 21 及び表 22 のとおりであった。ALINA 試験の本薬群における徐脈の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 64（15、589）、Chemo 群において徐脈が認められた 1 例における徐脈の初回発現時期は 42 日であった。

表 21 徐脈の発現状況（ALINA 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 128 例		Chemo 群 120 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
徐脈*	15 (11.7)	0	1 (0.8)	0
徐脈	10 (7.8)	0	0	0
洞性徐脈	6 (4.7)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.8)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 22 重篤な徐脈等の発現状況（ALINA 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 128 例	Chemo 群 120 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	0	0
減量に至った有害事象	3 (2.8)	0
洞性徐脈	2 (1.6)	0
徐脈	1 (0.8)	0

また、本薬の前回の承認申請の承認以降に、本薬を用いたすべての臨床試験及び製造販売後の使用において本薬との因果関係が否定できない重篤な徐脈が 147 例（徐脈 122 例、洞性徐脈 12 例、心拍数減少 8 例、完全房室ブロック 3 例、房室ブロック及び第一度房室ブロック各 1 例）に認められた。上記のうち、本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の徐脈の発現が認められた患者の詳細は、表 23 のとおりであった。

表 23 本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の徐脈を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	事象名	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
観察研究	6■	女	600 mg BID	徐脈	3	565	7	不変	回復
	不明	不明	不明	徐脈	3	不明	不明	不明	不明
製造販売後	5■	男	300 mg BID	洞性徐脈	4	772	不明	中止	回復 後遺症
	7■	女	600 mg BID	房室ブロック	3	不明	5	不変	回復
	不明	不明	不明	徐脈	不明	120	15	休薬	死亡

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALINA 試験において Grade 3 以上の徐脈及び重篤な徐脈の発現は認められなかった。本薬を用いた臨床試験等において新たに報告された本薬との因果関係の否定できない重篤かつ Grade 3 以上の徐脈の発現が認められているものの、当該事象の発現が認められた患者は限られていること、本薬投与との関連を検討する上での情報が限られていることから、現時点において本薬投与による徐脈の重大なリスクがあると結論付けることは困難である。ただし、ALINA 試験では徐脈発現時の用量調節基準が設定されていたこと、ALINA 試験において徐脈の発現割合は Chemo 群と比較して本薬群で高い傾向が認められ

ていることを踏まえ、臨床試験における徐脈の発現状況及び徐脈発現時の用量調節基準について添付文書等を用いて情報提供するとともに、引き続き徐脈の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 横紋筋融解症

申請者は、本薬による横紋筋融解症について、以下のように説明している。

横紋筋融解症として、MedDRA SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）」並びに MedDRA PT「筋肉痛」、「筋骨格痛」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「筋炎」、「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」、「筋酵素上昇」、「筋酵素異常」及び「関節痛」に該当する事象を集計した。

ALINA 試験における横紋筋融解症の発現状況は、表 24 及び表 25 のとおりであった。ALINA 試験の①本薬群及び②Chemo 群における横紋筋融解症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①15（3、506）及び②8（2、90）であった。

表 24 横紋筋融解症の発現状況（ALINA 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 128 例		Chemo 群 120 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
横紋筋融解症*	72 (56.3)	8 (6.3)	5 (4.2)	1 (0.8)
血中 CK 増加	55 (43.0)	8 (6.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
筋肉痛	36 (28.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
関節痛	10 (7.8)	0	2 (1.7)	0
筋炎	1 (0.8)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 25 重篤な横紋筋融解症等の発現状況（ALINA 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 128 例	Chemo 群 120 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	10 (7.8)	0
血中 CK 増加	7 (5.5)	0
筋肉痛	3 (2.3)	0
関節痛	2 (1.6)	0
減量に至った有害事象	9 (7.0)	0
血中 CK 増加	8 (6.3)	0
筋肉痛	2 (1.6)	0

また、本薬を用いたすべての臨床試験及び製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない横紋筋融解症が 158 例（血中 CK 増加 78 例、筋肉痛 48 例、横紋筋融解症 28 例、筋炎 8 例、関節痛 12 例、ミオパチー 2 例、中毒性ミオパチー 1 例、血中ミオグロビン増加 1 例（重複あり））に認められた。上記のうち、本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の横紋筋融解症の発現が認められた患者の詳細は、表 26 のとおりであった。

表 26 本薬との因果関係が否定できない重篤かつ Grade 3 以上の横紋筋融解症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	事象名	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
BRIGATINIB3001	不明	不明	600 mg BID	血中 CK 増加	3	不明	不明	不明	不明
BO29554	8■	男	600 mg BID	横紋筋融解症	3	14	16	減量	回復
	6■	男	900 mg BID	血中 CK 増加	4	14	12	減量	回復
BO41929	6■	男	600 mg BID	筋肉痛	3	46	2	休薬	回復
ML39452	5■	男	600 mg BID	血中 CK 増加	4	745	不明	中止	不明
				筋肉痛	4	745	不明	中止	不明
MO29750	5■	女	600 mg BID	血中 CK 増加	4	15	7	休薬	回復
NP28673	6■	女	600 mg BID	血中 CK 増加	3	14	11	休薬	回復
YO29449	4■	男	600 mg BID	血中 CK 増加	4	2190	371	中止	回復
MO29499	5■	男	不明	横紋筋融解症	3	14	29	休薬	回復
	4■	男	600 mg BID	血中 CK 増加	4	13	190	中止	回復
	不明	不明	300 mg BID	血中 CK 増加	重症	20	不明	中止	不明
ML40066	5■	男	600 mg BID	血中 CK 増加	3	26	13	休薬	回復
MAP-CA-11463	不明	男	600 mg BID	筋肉痛	重症	不明	不明	不変	未回復
観察研究	8■	女	300 mg BID	血中 CK 増加	3	13	不明	休薬	軽快
	4■	男	300 mg BID	血中 CK 増加	4	5	10	休薬	回復
	7■	女	300 mg BID	血中 CK 増加	4	30	不明	休薬	軽快
	6■	男	600 mg QD	血中 CK 増加	4	12	不明	休薬	軽快
	5■	女	600 mg BID	血中 CK 増加	4	17	11	減量	回復
製造販売後	3■	女	300 mg BID	筋肉痛	重症	25	不明	休薬	軽快
	8■	女	300 mg BID	筋肉痛	重症	30	不明	不変	不明
	5■	女	300 mg BID	血中 CK 増加	4	不明	253	中止	回復
	7■	男	300 mg BID	筋炎	3	730	1 カ月	中止	回復
	4■	女	450 mg BID	血中 CK 増加	重症	12	15	休薬	回復
	8■	女	600 mg QD	血中 CK 増加	3	14	15	中止	回復
	4■	女	600 mg QD	筋炎	3	1470	59	不明	回復
	5■	男	600 mg QD	血中 CK 増加	3	不明	不明	減量	回復
	不明	不明	600 mg BID	血中 CK 増加	3	不明	不明	減量	未回復
	4■	不明	600 mg BID	血中 CK 増加	4	30	不明	休薬	不明
	不明	不明	600 mg BID	血中 CK 増加	3	不明	不明	不明	軽快
	不明	不明	不明	血中 CK 増加	4	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	不明	血中 CK 増加	3	不明	不明	中止	未回復
	5■	女	450 mg BID	血中 CK 増加	4	不明	不明	休薬	回復
	2■	男	不明	筋肉痛	重症	不明	不明	減量	不明
	6■	女	不明	血中 CK 増加	4	240	不明	不明	不明
	8■	女	不明	血中 CK 増加	3	14	36	中止	回復
	不明		300 mg QD	関節痛	重症	不明	不明	中止	未回復

BRIGATINIB3001、BO29554、BO41929、ML39452、MO29750、NP28673 及び YO29449：進行 NSCLC 患者等を対象とした臨床試験、MO29499、ML40066 及び MAP-CA-11463：進行 NSCLC 患者を対象としたコンパッションネートユース等

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALINA 試験において認められた事象の多くは血中 CK 増加及び筋肉痛であり、重篤な事象は認められなかった。また、本薬を用いた他の臨床試験及び製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症が認められているものの、認められた事象は主に血中 CK 増加の検査値異常及び筋肉痛であり、大部分は休薬により速やかに改善していること、横紋筋融解症と診断されている患者では、本薬投与との関連を検討する上での情報が限られており、本薬以外の影響も考えられることから、現時点において本薬投与による横紋筋融解症の重大なリスクがあると結論付けることは困難である。ただし、ALINA 試験では血中 CK 増加発現時の用量調節基準が設定されていたこと、ALINA 試験において MedDRA PT の血中 CK 増加、筋肉痛等の発現割合は Chemo 群と比較して本薬群で高い傾向が

認められていることを踏まえ、臨床試験における横紋筋融解症に関連する事象の発現状況及び血中 CK 増加が認められた場合の用量調節基準について添付文書等を用いて情報提供する必要があると判断した。

なお、本薬の用量調節基準については「7.R.5.2 本薬の用量調節基準について」の項に記載する。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、NSCLC に係る本薬の効能・効果は下表のように設定されていた（現行の内容から下線部追加）。また、効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より下表のように設定する旨が説明された（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<u>ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC</u>	<u>〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉</u> - 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て測定すること。 本薬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。 <u>〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉</u> - 術後補助療法として本薬を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
<u>ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法</u>	

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<u>ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC</u>	- 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。 - 本薬の術前後補助化学療法における安全性及び有効性は確立していない。 <u>術後補助療法として本薬を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>
<u>ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法</u>	

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後補助療法に関する本薬の記載はなかった。

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

ALINA 試験の結果、病理病期 IB（腫瘍径 4 cm 以上）～IIIA の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は当該患者に対する術後補助療法として推奨できると考える。

また、ALINA 試験の対象患者は上記のとおり病理病期 IB（腫瘍径 4 cm 以上）～IIIA の NSCLC の術後患者であり、ALINA 試験の対象とされなかった病期の患者に対する術後補助療法としての本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。加えて、ALINA 試験の対象患者は、過去 5 年以内の抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者を組入れ対象としていた。当該治療歴のある患者に対する本薬投与を妨げるものではないが、ALINA 試

験では過去5年以内の抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者が除外されていたことを認識した上で、本薬の投与対象を選択することが適切と考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、ALINA 試験では過去5年以内の抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者は除外されていたこと、及びALINA 試験の対象とされた患者の病理病期¹⁵⁾について情報提供し、効能・効果に関連する注意の項においてNSCLCに係る注意喚起として下記の旨を追加した上で、本一変申請に係る本薬の効能・効果を「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」と設定とした。

- 術後補助療法として本薬を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、既承認の*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに係る効能・効果に関連する注意の項で設定されている、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は削除する。

また、病理病期IB（腫瘍径4cm以上）～IIIAの*ALK* 融合遺伝子陽性のNSCLCの術後患者に対して使用可能な既承認の化学療法と、本薬との使い分けについては下記のように考える。

- テガフル・ウラシル配合剤について、NSCLC患者に対する術後補助療法として、テガフル・ウラシル配合剤はCBDCA/PTXと同様のRFS及びOSであったことが報告されていること（J Thorac Oncol 2018; 13: 699-706）を踏まえると、テガフル・ウラシル配合剤よりも本薬が優先され则认为る。
- アテゾリズマブについて、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後のNSCLC患者を対象とした第III相試験において、*ALK* 融合遺伝子陽性の部分集団におけるプラセボ群に対するアテゾリズマブ群のDFSのハザード比[95%CI]が1.05[0.32, 3.45]であったと報告されていること（Lancet 2021; 398: 1344-57）を踏まえると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後のアテゾリズマブ投与よりも、術後補助療法としての本薬投与が優先され则认为る。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。国内外の診療ガイドラインにおいてNSCLCに対する術前補助療法が推奨されている一方、本薬の術前補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前補助療法における本薬投与は推奨されず、術前補助療法に係る注意喚起を設定する必要があると考える。なお、ALINA 試験において過去5年間以内の抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者が除外されていたことについて、申請者の説明を踏まえると、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起する必要性は低く、臨床成績の項に記載して医療現場に情報提供することで差し支えないと考える。

以上より、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり設定した上で、効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

- 本薬の術前補助療法における安全性及び有効性は確立していない。

- 術後補助療法として本薬を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。なお、本一変申請に伴い、既承認の用法・用量に関連する注意の項に以下の内容が追加された。

＜用法・用量＞（既承認の効能・効果に対する用法・用量は記載省略）

〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉

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

＜用法・用量に関連する注意＞

〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL〉

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

〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞（既承認の効能・効果に対する用法・用量は記載省略）

〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉

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

＜用法・用量に関連する注意＞

〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL〉

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

〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者に係る本薬の用法・用量について、以下のよう

に説明している。

「6.R.1 本薬の用法・用量について」の項に示した経緯から、ALINA 試験では用法・用量を、600 mg BID 食後投与と設定した。また、本薬の投与期間は、ALINA 試験計画時には、他の TKI を術後補助療法

として使用する場合に概ね2～3年間の投与が検討されており、2年間の投与で有効性が確認されていた状況等を考慮し、最長投与期間を2年間（24カ月）と設定した。

上記の設定でALINA試験を実施した結果、日本人患者において当該用法・用量の忍容性が確認されたこと（7.1.2.1参照）、日本人患者を含むNSCLCの術後患者において本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、当該試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、本一変申請に係る用法・用量について、「通常、成人にはアレクチニブとして1回600mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切と判断した。

7.R.5.2 本薬の用量調節基準について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

ALINA試験では、ALK融合遺伝子陽性のNSCLCの術後患者に対して、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、ALINA試験の設定に基づき用法・用量に関連する注意の項において、本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定した。ただし、①肝機能障害、②徐脈、③血中CK増加、及び④腎機能障害に関する用量調節基準については、下記のようにALINA試験の設定から変更した。なお、ALINA試験において、徐脈の発現時に、徐脈の副作用を有する併用薬等の影響が想定される場合には、当該併用薬の中止又は減量を踏まえて本薬の減量・中止の可否を判断することとしていたことから、当該内容についても設定する。

- ① 肝機能障害に係る用量調節基準について、海外における既承認の効能・効果に対する本薬600mg BID投与時と同一の方法により管理可能と考え、以下のように変更する。
 - ALINA試験においては、Grade3に該当する肝機能検査値異常が認められ、休薬後10日以内に、Grade1以下又はベースライン値に回復した場合は、同一用量又は1用量レベル減量して再開としていたが、ビリルビンが基準値上限の2倍以下でALT又はASTが基準値上限の5倍を超える上昇が認められ、回復後に投与再開する場合は、1用量レベル減量する設定とする。
 - ALINA試験においては以下の場合に投与中止としていたが、当該基準は設定しない。
 - ALT又はASTが基準値上限の8倍を超える上昇
 - ALT又はASTの基準値上限の5倍を超える上昇が14日を超えて継続
 - ALT又はASTが基準値上限の3倍を超える上昇、かつに黄疸、倦怠感等の症状を合併
- ② ALINA試験においては、Grade2以上の徐脈が認められた場合、本薬休薬後21日を超えて回復しない場合には投与を中止する規定としていたものの、ALINA試験において徐脈により本薬を休薬した患者は認められなかったこと、21日を超えて休薬した場合でも投与再開により本薬の有効性が期待できる場合があると考えること等から、当該規定は設定しない。
- ③ ALINA試験においては、血中CK増加が認められた場合にはそのGradeに応じて、投与継続、休薬又は減量の対応を下記のように規定していたが、外因性（打撲、運動等）の血中CK増加の場合があること、臨床試験における本薬投与による横紋筋融解症の発現頻度は低いことを考慮し、休薬後、回復までの期間に関わらずGrade3（基準値上限の5倍超）の血中CK増加が認められた場合に、回復後は同一用量で再開可能、Grade4（基準値上限の10倍超）の血中CK増加の場合に、回復後は1用量レベル減量して再開可能と設定する。
 - Grade3の血中CK増加が認められた患者において、10日以内に回復した場合には、1用量レベ

ル減量又は同一用量で再開、10 日を超えてから回復した場合には 1 用量レベル減量して再開可能

- Grade 4 の血中 CK 増加が認められた場合には 21 日以内に回復した場合に 1 用量レベル減量して再開

④ ALINA 試験においては、Grade 3 以上の腎機能障害が認められた場合の減量、休薬及び中止の基準が設定されていたものの、ALINA 試験で認められた Grade 3 以上の腎機能障害は 1 例（0.3%）であったことから、腎機能障害に係る用量調節基準は設定しない。

なお、本薬の既承認の効能・効果に対する本薬の用法・用量（300 mg BID）に対する用量調節基準は添付文書において設定されていなかった。今般、本一変申請で、本薬 600 mg BID 投与（NSCLC 患者の術後患者に対する投与）時に上記のとおり用量調節基準を設定することに伴い、既承認の効能・効果における用量調節の考え方について医療現場で混乱を招かないよう、既承認の効能・効果に対する本薬 300 mg BID 投与の承認根拠となった臨床試験の設定に準じて、副作用の発現による本薬休薬後に回復し忍容可能な場合には同一用量で再開し、忍容性が確認できない場合には投与を中止する旨を明示して注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、上記の徐脈及び血中 CK 増加に係る用量調節基準については、それぞれ下記のように考える。

- 徐脈に関する用量調節基準について、当該基準自体は本薬による副作用が認められた場合の基準であることから、併用薬等の他の要因が想定される場合の対応を本基準に明記する必要性は乏しいと考える。また、ALINA 試験においては、本薬による Grade 2 又は 3 の徐脈が認められた場合には、回復後に本薬を減量して再開する規定であったことから、当該設定とすることが適切と考える。
- 血中 CK 増加について、ALINA 試験においては、Grade 3 の血中 CK 増加が認められた場合、本薬の休薬及び回復後に同一用量での再開に加えて、1 用量レベル減量して再開することも選択肢であったことから、当該事象発現時には 1 用量レベル減量又は同一用量で再開可能とする旨を設定することが適切と考える。

以上より、本薬の用量調節基準について、ALINA 試験の設定等を踏まえ、下記のように設定することが適切と判断した。

〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL〉

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

〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉

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

減量の目安

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

副作用発現時の用量調節基準

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

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者における本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ALINA 試験の本薬群（600 mg BID）の安全性プロファイルについて、本薬の用法・用量が 300 mg BID とされた既承認の効能・効果に係る臨床試験の本薬群と比較して発現割合が高かった有害事象が認められたものの（表 14 参照）、当該事象の大部分は Grade 2 以下であり、重篤な有害事象等の発現割合に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、既承認時と本一変申請時との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）
- ALINA 試験において日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）
- NSCLC 患者を含む既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査¹⁹⁾において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は十分に収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

¹⁹⁾ ①ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る使用成績調査（終了）：2015 年 6 月 30 日までに登録された 1,251 例のうち、1,229 例の調査票が収集され、安全性解析対象外とされた症例（転院による重複症例、本薬未投与）を除く 1,221 例に対して安全性解析が実施された。

②再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL に係る使用成績調査：2023 年 7 月 3 日までに登録された 7 例のうち、5 例の調査票が収集され、全 5 例に対して安全性解析が実施された。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（ALINA 試験）

有害事象は本薬群で 126/128 例（98.4%）、Chemo 群で 112/120 例（93.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 120/128 例（93.8%）、Chemo 群で 107/120 例（89.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現割合が 20%以上の発現状況（ALINA 試験）

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 128 例		Chemo 群 120 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	126 (98.4)	38 (29.7)	112 (93.3)	37 (30.8)
胃腸障害				
悪心	10 (7.8)	0	87 (72.5)	5 (4.2)
便秘	54 (42.2)	1 (0.8)	30 (25.0)	1 (0.8)
嘔吐	9 (7.0)	0	30 (25.0)	2 (1.7)
臨床検査				
AST 増加	53 (41.4)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
血中 CK 増加	55 (43.0)	8 (6.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
ALT 増加	43 (33.6)	2 (1.6)	11 (9.2)	0
血中ビリルビン増加	43 (33.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
血中 ALP 増加	32 (25.0)	0	4 (3.3)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	7 (5.5)	0	35 (29.2)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	30 (23.4)	0	31 (25.8)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	36 (28.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	0

重篤な有害事象は本薬群で 17/128 例（13.3%）、Chemo 群で 10/120 例（8.3%）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 7/128 例（5.5%）、Chemo 群で 15/120 例（12.5%）で認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 7 月 10 日

申請品目

[販 売 名] アレセンサカプセル 150 mg
[一 般 名] アレクチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 15 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、病理病期 IB（腫瘍径 4 cm 以上）～IIIA の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ALINA 試験) において、主要評価項目とされた DFS について、Chemo 群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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

- ALINA 試験の OS の最終解析の結果を確認することが重要と考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、中間解析において、Chemo 群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められてはいないものの、本薬群及び Chemo 群のいずれについても OS のイベント数は限定的であることを踏まえ、ALINA 試験の OS の最終解析²⁰⁾の結果が得られた際には、当該結果を臨床現場に情報提供することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記の点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

²⁰⁾ 最終被験者の組入れ時点から約 5 年後に OS の最終解析が計画されている（統計解析計画書 2022 年 11 月 24 日付第 2 版）。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²¹⁾に加え、腎機能障害及び溶血性貧血であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のとおり設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能進行・再発の NSCLC	- 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、<i>ALK</i> 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。 - 本薬の術前後補助化学療法における安全性及び有効性は確立していない。 - 術後補助療法として本薬を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
<u><i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法</u>	

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

なお、本薬の投与対象となる患者選択のために、*ALK* 融合遺伝子変異を確認することとされている。申請者は、ALINA 試験では *ALK* 融合遺伝子変異の確認のために本邦で既承認のベンタナ OptiView *ALK* (D5F3) と同一の VENTANA *ALK* (D5F3) IHC Assay（又はその同等品）が使用されており、本申請効能・効果で用いる際には、*ALK* 融合遺伝子変異を確認のためにベンタナ OptiView *ALK* (D5F3)（又は承認されている同等のコンパニオン診断薬等）を用いることが適切と考える旨を説明している。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のとおり設定することが適切と判断した。

²¹⁾ ILD、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、消化管穿孔、血栓塞栓症、徐脈、QT 間隔延長及び視覚障害（「令和 2 年 1 月 8 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 150 mg」等参照）

＜用法・用量＞（既承認の効能・効果に対する用法・用量は記載省略）

〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉

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

＜用法・用量に関連する注意＞

〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL〉

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

〈ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法〉

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

減量の目安

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

副作用発現時の用量調節基準

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

*：Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の術後患者における、本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後

調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- ILD - 肝機能障害 - 好中球減少及び白血球減少 <u>腎機能障害</u>	- 徐脈 - QT 間隔延長 - 視覚障害 - 消化管穿孔 - 血栓塞栓症 <u>溶血性貧血</u>	該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、本一変申請に係る効能・効果に対して再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果] （下線部追加）

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

[用法及び用量] （下線部追加）

＜*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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

＜ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法＞

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

＜再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫＞

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜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 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法＞

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等又は医療機器を用いて測定すること。
2. 本剤の術前後補助化学療法における安全性及び有効性は確立していない。
3. 術後補助療法として本剤を投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞性リンパ腫＞

34. 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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

＜ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、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＞

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

＜ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法＞

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

減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

* : Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
C _{avg}	average serum concentration	平均血清中濃度
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CDDP/VNR		CDDP と VNR との併用
Chemo		NSCLC に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む標準的な化学療法
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DFS	disease-free survival	無病生存期間
D1	duration of zero-order input	0 次インプットの持続時間
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
k _a	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
K _{form}	first-order formation rate constant	1 次生成速度定数
LDH		乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTX	paclitaxel	パクリタキセル

QD	quaque die	1 日 1 回
RFS	relapse free survival	無再発生存期間
SLS	Sodium lauryl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
UICC	Union for International Cancer Control	
VNR	vinorelbine ditartrate	ビノレルビン酒石酸塩
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
ALINA 試験		BO40336 試験
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン又はシスプラチン
本薬		アレクチニブ塩酸塩