アレセンサカプセル 150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

[*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]

第2部　（モジュール2）： CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

中外製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.1.1 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 3
2.4.4 毒性試験 3
2.4.4.1 SLS の安全性評価 3
2.4.4.2 *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法を支持するための安全性評価 4
2.4.5 総括及び結論 9
2.4.6 参考文献 9

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under plasma concentration–time curve from time 0 to 24 hours	投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	bis in die	1日2回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EFD	embryofetal development	胚・胎児発生
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
MHRD	maximum human recommended dose	ヒト最大推奨用量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
SLS	sodium lauryl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
SPM	second primary malignancies	二次原発腫瘍
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

アレクチニブ塩酸塩（以下，原薬）は，未分化リンパ腫キナーゼ（*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（以下，NSCLC）を効能・効果とし，平成27年9月2日付にて承認されたアレセンサカプセル150 mg（以下，本剤）に含有される有効成分である。また，令和2年2月21日付にて再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫の効能・効果への追加が承認されている。上記の効能・効果に対し，今回，*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追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）を行う。

本申請における本剤の用法・用量は600 mg を1日2回（以下，BID）経口投与であり，既承認の用法・用量である300 mg BID よりも一日最大投与量が2倍となる。本剤の成分及び分量又は本質には変更がないものの，本剤に含まれる添加剤の一日最大投与量も2倍となることから，各添加剤の使用前例情報等を基に新添加剤への該当性の確認が必要となる。添加剤の一つであるラウリル硫酸ナトリウム（以下，SLS）についても，一日最大投与量（本剤600 mg BID）では[redacted] mg を投与することになり（体重60 kg の患者では[redacted] mg/kg の投与量），医薬品添加物事典（2021年）の一日最大使用量300 mg を超える[1)]。更に，SLS は消化管粘膜に対する刺激物質であることが知られている。これらの点を踏まえて，SLS の安全性を評価するため，SLS 含有製剤及び過去の4週間毒性試験の溶媒を用いたアレクチニブのラット4週間経口投与毒性試験を実施した。

本適応を支持する非臨床試験パッケージについては，「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q＆A）（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡，平成31年3月27日）（以下，ICH S9 Q&A）に基づき，抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（薬食審査発0604第1号，平成22年6月4日）（以下，ICH S9）に原則として従っている。既に実施済みの毒性試験の結果に加えて，新たに得られた臨床安全性データも含めると，本適応を支持するための本剤の毒性プロファイルが明らかにされていると考えられることから，毒性試験の追加実施は必要ないと判断した（2.4.4.2）。

2.4.1.1　医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

厚生労働省の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して，SLS 含有製剤及び過去の4週間毒性試験の溶媒を用いたアレクチニブのラット4週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）を実施した。

2.4.2　薬理試験

該当なし。

2.4.3　薬物動態試験

該当なし。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　SLS の安全性評価

SLS の安全性を評価するため，SLS 含有製剤及び過去の4週間毒性試験の溶媒を用いたアレクチニブのラット4週間経口投与毒性試験を実施した（4.2.3.2-1）。本試験では，[redacted] mg/kg の SLS を含有する製剤及び過去の4週間毒性試験の溶媒（10% w/v HPCD，10 mmol/L メタンスルホン酸，1 mmol/L 塩酸）を用いたアレクチニブを雄ラットにいずれも20 mg/kg/日の用量で4週間反復経口投与し，毒性学的プロファイル及び全身曝露レベルを比較した。その結果，SLS 含有製剤を用いたアレクチニブ投与群おいて新たな毒性所見は認められず，二つのアレクチニブ

投与群の間に毒性及びトキシコキネティクス（TK）プロファイルに顕著な差は認められなかった。また，[redacted] mg/kg の SLS を同様に4週間反復経口投与した結果，毒性学的な影響は認められなかった。

SLS は，食品成分及び化粧品中の様々な医薬品剤形の機能性賦形剤として世界中で使用されている。Texapon K12 P PH は，医薬品グレードの SLS 粉末であり，米国食品医薬品局（FDA）により栄養補助食品として最大30 mg/日までの1日2回投与で GRAS（Generally Recognized As Safe：一般に安全と認められている）物質とされている。SLS は，最大52 mg/日の投与量で30種類を超える既承認の経口薬について米国 FDA の非活性成分の一覧に含まれており，日本では最大300 mg の投与が許容されている[1)]。強制経口投与後の主な有害作用は，消化管への局所刺激に関連している[2)]。ヒトにおける SLS の用量を適格とするための動物における SLS の安全レベルは，ラットの4週間及び13週間試験（無毒性量［NOAEL］：100 mg/kg/日）[2),3)] 及びイヌの1%までの混餌試験（ヒト等価用量［HED］：>1000 mg/60 kg）[4)] の結果に基づいて，HED が[redacted] mg/60 kg までと算出された[2)]。一般に，混餌投与では，強制経口投与と比較して有意に高濃度の SLS が忍容され，結果として，標的臓器は，消化器から，アルキル硫酸の代謝及び排泄に関連する臓器である肝臓（臓器重量及び肝酵素の増加）又は一部の症例では腎臓（臓器重量の増加）に移る[2)]。更に，上述の通り，今回の追加適応の一日最大投与量（本剤600 mg BID）における SLS 投与量である[redacted] mg に相当する[redacted] mg/kg（体重60 kg の患者に投与するとして）の SLS 又は[redacted] mg/kg の SLS を含むアレクチニブをラットに4週間投与した際に毒性学的な影響は認められなかった。SLS は，遺伝毒性，がん原性及び生殖発生毒性のいずれについても明確な影響は認められていない[5)]。以上の点から，SLS を本剤の添加物として使用するにあたり，安全性上の懸念は低いと考えられた。

2.4.4.2 *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC における術後補助療法を支持するための安全性評価

本適応の申請にあたり，既に実施済みの毒性試験及び既存の臨床試験結果をはじめとした本剤の臨床データからから，慢性毒性，がん原性及び生殖発生毒性の評価を行った（4.2.3.7.7-1）。

2.4.4.2.1 慢性毒性

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠したラット及びカニクイザルを用いた最長13週間の亜慢性反復投与毒性試験において，アレクチニブの毒性を検討した（初回承認申請の2.6.6毒性試験の概要文を参照）。ラット及びカニクイザルを用いた最長13週間の反復投与試験により，アレクチニブの非臨床安全性プロファイルが確立された。ラット及びカニクイザルを用いた13週間を超える反復投与毒性試験は実施していない。

入手可能かつ新たな臨床データは，アレクチニブの一般毒性プロファイルの評価に最も重要な安全性情報を提供する。ICH S9 Q&A に示されているように，既承認適応の患者集団で得られた臨床安全性データは，未承認適応の患者集団の安全性計画に関する情報を得る上で最も意義がある。したがって，アレクチニブの長期安全性をモニタリングするにあたり，患者の臨床安全性データを用いた。

アレクチニブの安全性プロファイルに関する長期データは，医薬品安全性報告（5.3.5.4-1）に記載されている。この報告では，主要な第 III 相臨床試験である ALEX（BO28984試験）から蓄積された安全性データを分析している。これには，慢性毒性試験の期間を超えて最長5年間（データカットオフ日:2019年11月29日）にわたってアレクチニブの投与を受けた合計152例の安全性データが含まれている。

これらのデータを ALEX の主要解析データと比較した（データカットオフ日:2017年2月9日）。全体として，最長5年間の投与データを含む主要な ALEX（BO28984試験）から得られ

た累積安全性データのレビューでは，アレクチニブの長期投与に起因する新たな安全性の懸念は特定されなかった。アレクチニブの安全性プロファイルは，様々な情報源，すなわち臨床試験及び市販後の使用経験から得られた既知のデータと一致している。

2.4.4.2.2 がん原性

ICH S9 Q&A に概説されている内容に沿って行われたアレクチニブの非臨床及び臨床安全性データ全体の評価，並びにアレクチニブの術後補助療法下での治癒率及び再発率がまだ明らかになっていないという背景を踏まえて，これまでにアレクチニブのがん原性試験は実施していない。

アレクチニブ投与中の二次原発腫瘍のリスクは，以下に基づき評価されている。

1. ラット及びカニクイザルにアレクチニブを最長13週間反復投与したときの毒性データ
2. アレクチニブの異数性誘発性及び腫瘍促進の原因又は一因となるリスク
3. その他の潜在的因子（アレクチニブ投与後のホルモン変動など）
4. アレクチニブの造腫瘍性に関する長期臨床安全性データ

2.4.4.2.2.1 アレクチニブの反復投与毒性試験結果

ラット及びカニクイザルに反復投与したときの毒性データ（初回承認申請の2.6.6毒性試験の概要文を参照）を用いて，前腫瘍性及び腫瘍性変化の徴候について評価した。

最長13週間のアレクチニブ投与により，ラット及びカニクイザルの胃及び腸粘膜の増殖帯の軽微から軽度の伸長が認められた。ラットではこの変化に伴って粘膜の変性及び炎症が認められた。また，13週間試験では，いずれの動物種においても軽微な胆管増生が報告された。消化管や胆管における同様の変化はセリチニブ[6)] やロルラチニブ[7)] といった他の *ALK* 阻害剤でも報告されている。

消化管上皮は，連続的に再生する様々な細胞型から構成される。生理的条件下では，細胞は約3~5日ごとにアポトーシスを受け，管腔に排出され，直ちに増殖コンパートメントの細胞に置き換わる[8)，9)]。化学療法薬等の薬物は，この高感受性かつ増殖性の上皮を損傷することがある。げっ歯類における消化管上皮の反応性又は再生性増殖は，しばしば化学物質の投与又は放射線照射[10)] の結果として認められる。

アレクチニブの毒性試験における胃及び腸の増殖帯の伸長は，細胞ターンオーバーの加速の結果と考えられる。ラットの胃及び腸で腺上皮の変性及び炎症性細胞浸潤を伴う上皮の剥離／配列不整が認められたことから，上皮の増殖帯の伸長は反応性変化であることが示唆された。カニクイザルを用いた試験では明らかな変性及び炎症は認められなかったが，粘膜における増殖帯の軽微な伸長は，細胞のターンオーバー及び再生の加速と一致すると考えられる。両動物種を用いた13週間反復投与毒性試験では，4週間反復投与毒性試験と比較して，増殖帯の伸長の重症度の悪化は認められなかった。また，この所見はカニクイザルを用いた試験では休薬期間後に完全に回復し，ラットを用いた試験では回復傾向が認められた。この所見の重症度は軽度であり，経時的な増悪は認められず，可逆的であることから，より長期の試験ではこの所見の進行は予測されない。

胆管上皮増生（胆管過形成）は加齢ラットによくみられる所見であるが[11)]，薬物投与に対する反応としても認められる。初期反応は胆管上皮の損傷とそれに続く胆管の増殖である[12)]。アレクチニブを用いて実施した試験では，胆管増生は軽微であり，投与13週間後にのみ認められ，完全に回復した。顕著な胆管増生を誘発する多くの化学物質は胆管新生物の形成を引き起こさないことが知られている[13)]。13週間試験におけるこの所見の重症度は軽微であったことから，2年間試験で新生物に進行する可能性は非常に低いと考えられる。

腫瘍形成におけるチロシンキナーゼの役割及び意義に関する多数の公表文献が利用可能であるが，これらの文献／データベースの調査からは，アレクチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤が毒性試験で投与された際に腫瘍を引き起こす報告は確認されなかった。また，非臨床デー

タからは，アレクチニブ投与後のホルモンの変動が示唆されておらず，これは腫瘍増殖に対する明確なリスクを示唆するものではない。

ラット及びカニクイザルを用いた最長13週間の反復投与毒性試験で報告された病理組織学的データを検討した結果，認められた変化は細胞ターンオーバーの加速，消化管粘膜の再生及び胆管上皮の再生と一致すると結論付けられる。これらの所見は軽微であり，経時的な増悪はなく，可逆的であることから，より長期の試験ではこれらの所見の進行は予測されない。

2.4.4.2.2.2 アレクチニブの異数性誘発性及び腫瘍促進の原因又は一因となるリスク

アレクチニブの遺伝毒性試験

アレクチニブの初回販売承認申請に伴い，以下を含む包括的な一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験成績を提出した。

- 細菌を用いた復帰変異試験（エームス試験）：陰性（4.2.3.3.1-1）。
- 培養チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験：染色体構造異常は陰性であったが，倍数性細胞の軽度増加，即ち数的異常が認められた（4.2.3.3.1-2）。
- TK6細胞を用いた in vitro 小核試験（機序解明）：陽性かつ異数性誘発性であった（4.2.3.3.1-3）
- ラットを用いた *in vivo* 小核試験：55800 ng·h/mL に相当する500 mg/kg/日以上で陽性であった（4.2.3.3.2-1）。
- ラットを用いた *in vivo* 小核試験（機序解明）：74900 ng·h/mL に相当する500 mg/kg/日以上で陽性かつ異数性誘発性であった（4.2.3.3.2-2）。

これらの試験から，アレクチニブは遺伝子突然変異や染色体の構造異常を誘発しないが，異数性誘発作用により増殖細胞に小核を誘発することが示された。これらの *in vivo* 小核試験では，500 mg/kg/日以上で小核発現頻度の軽微な増加が認められたが，NOEL は200 mg/kg/日と判断された。NOEL における血漿中曝露量（最高血漿中濃度［C_{max}］ 1850 ng/mL；投与後24時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積［AUC］ 36700 ng·h/mL）は，本剤600 mg BID 投与におけるヒト血漿中曝露量（定常状態における $C_{ss,\ max}$［665 ng/mL］及び $AUC_{ss,\ 24h}$［14900 ng·h/mL］の幾何平均値に基づく）の2～3倍の安全域を示した。ワーストケースとして想定したヒト平均 $C_{ss,\ max}$ 及び $AUC_{ss,\ 24h}$ の95パーセンタイルにおける値（それぞれ，1300 ng/mL 及び30000 ng·h/mL）と比較した場合においても，アレクチニブの曝露量は小核試験で得られた NOEL における曝露量を下回る（ヒト血漿中曝露量については米国初回申請の当局レビュー資料参照[14)]）。

全体として，これらのデータは，小核誘発の機序が，直接的な DNA 反応性ではなく，異数性誘発作用であることを明確に示している。両 *in vivo* 試験における小核誘発の程度は500 mg/kg/日で軽度であり，対照群と比較して平均値が3倍を超えることはなく，各投与動物における小核を有する赤血球の最大発現率は0.65%であった。

異数性誘発性によるがん原性の可能性

異数性はがん細胞の顕著な特徴であるが，異数性誘発経路はヒトの発がん過程において主要な原因とはならないとのコンセンサスが専門家の間で得られている[15)]。ほとんどの発がん物質は，非遺伝毒性（例:ホルモン）経路を介して，あるいは遺伝子突然変異や染色体構造異常の誘発を通じて作用する。細胞増殖の促進も発がん過程において重要な役割を果たす。一方，異数性誘発物質は，通常，有糸分裂紡錘体又は細胞周期の構成要素を標的とし，一般に細胞増殖の阻害物質である。

異数性誘発能を有する既知のヒト発がん物質は全て，異数性誘発作用の他に，発がん性を説明し得る別の作用機序を有する[15)]。したがって，異数性誘発作用は発がんの主要な原因にはならないと考えられるが，これらの発がん作用機序と関連する，あるいは相乗的に作用する可能性を完全には除外できない。

異数性誘発物質の規制上の認識

異数性誘発物質の用量反応曲線の形状は（ほとんどの変異原物質や染色体構造異常誘発物質とは対照的に）非線形であること，また，異数性誘発物質は間接的な作用機序により遺伝毒性を発現することが，現在では広く認められている。DNA への作用は，異数性誘発物質の主要な標的タンパク質が十分に飽和／阻害された後に，いわゆる「閾値」を超えてのみ起こる[16)]。したがって，仮に異数性誘発性とがん原性に関連があると仮定した場合においても，閾値未満の曝露は安全と考えられる。しかし，異数性誘発物質への患者及び／又は健康被験者の曝露に関する具体的な安全域を定義する規制ガイダンス文書は現在存在しない。

アレクチニブの異数性誘発性及び腫瘍促進の原因又は一因となるリスクの総合評価

アレクチニブの初回申請の承認後，異数性誘発性がヒトのがん原性の主要な原因であるという証拠はない，とのコンセンサスが専門家の間で得られ，公表されている[15)]。他の遺伝毒性評価項目とは対照的に，異数性誘発物質の分子標的はタンパク質であり，DNA に対する作用は間接的なものにすぎないことから，異数性誘発物質には閾値を伴う非線形の用量反応関係があることが一般に認められている。

証拠の重み付けに基づいた考察（文献データ，小核誘発能が低い，変異原性／染色体構造異常誘発性がない）から，アレクチニブの異数性誘発能に由来するがん原性リスクはないことが示唆される。

上記の考察に基づき，アレクチニブについて現在得られている知見は以下のとおりである。

- 異数性誘発作用
- 小核誘発の閾値とヒト曝露量との間の許容可能な安全域
- 異数性誘発物質とヒトのがん原性との関連性を示す明確なエビデンスがない，及びアレクチニブのヒトのがん原性を示すエビデンスがない（2.4.4.2.2.4参照）

したがって，遺伝毒性に関連する現在の非臨床安全性データパッケージは，アレクチニブの術後補助療法の適応を支持するために十分に頑健であると考えられる。

2.4.4.2.2.3 アレクチニブ治療後のホルモン変動のリスク評価

アレクチニブの非臨床データからは，腫瘍の増殖又は進行を引き起こす可能性のある明確なホルモン変動は示されていない。同様に，アレクチニブの臨床安全性データでは術後のホルモン変動に関連する所見は示されていない。

2.4.4.2.2.4 造腫瘍性に関する臨床安全性データ

術後補助療法を受けた患者集団，及びアレクチニブの特定の臨床試験で5年を超える追跡調査データが得られているという状況下で，入手可能な臨床データのレビューを行い，二次原発腫瘍（SPM）の発現に関し [redacted] 社により分析・評価された。企業の臨床データベース及び安全性データベースから得られたデータの統合解析，並びに NSCLC 集団における SPM の発現率に関する文献疫学データと臨床データとの比較を含むアレクチニブ投与後の SPM の解析を，医薬品安全性報告（5.3.5.4-2）において実施した。

これまでのところ，アレクチニブを投与した *ALK* 陽性患者では，SRM 発現率の不均衡によって示されるような造腫瘍性の可能性は認められていない。アレクチニブ投与患者における SPM の発現率は，NSCLC 集団における SPM の背景発現率の範囲内であった。アレクチニブと SPM の発現との関連を示唆する所見は認められなかった。

2.4.4.2.3 生殖発生毒性

初回承認申請時に，ラット及びウサギを用いたアレクチニブの予備的な GLP 胚・胎児発生（EFD）に関する試験を ICH S9に従って実施し，評価した。これらの試験及びアレクチニブの異数性誘発能に基づき，妊娠可能な患者に対するアレクチニブ曝露中の避妊は引き続き必要

である。

アレクチニブの術後補助療法の適応に際して，医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（薬食審査発0219第4号，平成22年2月19日）（以下，ICH M3(R2)），医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン（薬生薬審発0129第8号 令和3年1月29日）（以下，ICH S5(R3)）及び ICH S9に基づいて非臨床生殖発生毒性試験の必要性を検討した。以下に詳述するように，アレクチニブの術後補助療法の適応を支持するための追加の生殖発生毒性試験は不要であると結論された。

2.4.4.2.3.1 アレクチニブの生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いたアレクチニブの予備的な GLP EFD 試験（アレクチニブの初回販売承認申請：4.2.3.5.2-1，4.2.3.5.2-2）では，いずれの動物種においても臨床的に意義のある曝露量で胚致死及び形態異常の発生が認められた（初回承認申請の2.4.4.8項 動物からヒトへの外挿［曝露量のまとめ，臨床との関連性］を参照）。予備試験で発生に対する明らかな危険性が確認されていることから，主要な EFD 試験は不要と考えられた。受胎能及び着床までの初期胚発生（FEED）に関する試験，並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（PPND）に関する試験は，ICH S9ガイドラインでは要求されておらず，既に明示されている生殖発生リスクに加えて，有益なリスクコミュニケーションに寄与しないと判断して実施していない（2.4.4.2.3.4）。

2.4.4.2.3.2 異数性誘発性の規制認識における最近の変化

現在では，異数性誘発薬には遺伝毒性を誘発しない閾値用量があることが広く受け入れられている[16)，17)]。このような閾値の原則は遺伝子突然変異誘発機序には適用されない。異数性誘発能に関する NOEL での曝露量が，ヒト最大推奨用量（MHRD）での曝露量を上回る薬物については，避妊に対する注意は不要であることが最近提案された[18)]。この原則は，2015年時点では FDA によって採用されなかったが，2017年に欧州医薬品庁（EMA）によってアレクチニブに適用され，男性患者に対する避妊の必要性が否定された。「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（薬生薬審発0216第1号 薬生安発0216第1号，令和5年2月16日）」では，異数性誘発性のみを示す医薬品は，DNA に直接作用する医薬品とはリスク管理が異なり，医薬品の精液移行（男性）や血中濃度から発生毒性及び卵子への無毒性量（女性）を介した影響を考慮する必要があるが，根拠となるデータに基づき，避妊期間の設定あるいは避妊を不要と判断することも許容されることが記載されている。アレクチニブの in vivo 小核試験での NOEL における曝露量との比較から，MHRD での曝露量において2～3倍のマージンが確保されている。

2.4.4.2.3.3 アレクチニブのヒト妊娠データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に [redacted] 社安全性データベースにアレクチニブ服用中の患者の妊娠症例が59件報告された。内24件の妊娠の転帰は不明であった。転帰が判明している35例のうち，18例が異常のない生児を出産した。2例は早産児であった。2例の新生児に先天異常が報告された（それぞれ心室中隔欠損及び後鼻孔閉鎖）。1件の選択的流産では，更なる記述のない胎児欠損が報告された。胎児欠損のない7件の選択的流産と3件の流産があった。2件の妊娠は継続中であった。

また，アレクチニブ服用中に妊娠した患者の症例報告がいくつか文献で公表されている。1例の小さな側頸管瘻を除き，妊娠は先天異常のない出産に至った[19)-23)]。限られた数の妊娠患者から得られたデータに基づくと，妊娠患者における NSCLC の治療では，化学療法に代わるより安全な選択肢はチロシンキナーゼ阻害剤であると考えられる[24)]。

2.4.4.2.3.4 術後補助療法適応のための非臨床生殖発生毒性試験の再評価

ICH S5(R3)では，ヒト用医薬品に対する非臨床生殖発生毒性試験の要件が定義されている。本ガイドラインはアレクチニブが承認された後に改訂された。改訂されたガイドラインでは，予備的な EFD 試験等の in vivo EFD 試験において臨床曝露量に相当する曝露量での形態異常又は胚・胎児致死性が明確に予測されるのであれば，その化合物を EFD リスクがあるものと判断する上で十分であり，通常，主要な EFD 試験等の追加の試験は不要であるとされている。

ICH M3(R2)及び ICH S5(R3)によると，FEED 及び PPND 試験は通常，要求される試験である。しかし，アレクチニブでは，以下の理由から PPND 試験及び雌受胎能試験の実施は必要ないと考えられる。アレクチニブの添付文書には，胚・胎児毒性が報告されている点が記載されており，妊娠又は妊娠している可能性がある女性への投与が禁忌とされている。また，ヒト乳汁中への移行が報告されている[23)]。アレクチニブの添付文書では，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としている。アレクチニブの一般毒性及び発生毒性プロファイルを考慮すると，添文の記載内容が緩和の方向に変更される可能性は低いことから，母乳栄養児に対する影響を検出する目的で PPND 試験を実施する必要はないと考えられた。受胎能に特化した試験は実施していないが，最長13週間の反復投与試験で生殖器を検査した結果，被験物質に関連した毒性所見は認められなかった。

要約すると，過去に実施された非臨床生殖発生毒性試験は，アレクチニブの術後補助療法の適応を支持するのに十分であると考えられる。

2.4.4.2.4 小括

既に実施済みの毒性試験の結果に加えて，新たに得られた臨床試験の結果も含めると，本適応を支持するための本剤の毒性プロファイルが明らかにされていると考えられた。したがって，毒性試験の追加実施は必要ないと判断した。

2.4.5 総括及び結論

SLS は，食品成分及び化粧品中の様々な医薬品剤形の機能性賦形剤として世界中で使用されている。SLS は，最大52 mg/日の投与量で30種類を超える既承認の経口薬について米国 FDA の非活性成分の一覧に含まれており，日本では最大300 mg の投与が許容されている。強制経口投与後の主な有害作用は，消化管への局所刺激に関連している。ヒトにおける SLS の用量を適格とするための動物における SLS の安全レベルは，ラットの4週間及び13週間試験（無毒性量［NOAEL］：100 mg/kg/日）及びイヌの1%までの混餌試験（ヒト等価用量［HED］：>1000 mg/60 kg）の結果に基づいて，HED が[redacted] mg/60 kg までと算出された。更に，上述の通り，今回の追加適応の一日最大投与量（本剤600 mg BID）における SLS 投与量である[redacted] mg に相当する[redacted]mg/kg（体重60 kg の患者に投与するとして）の SLS 又は[redacted] mg/kg の SLS を含むアレクチニブをラットに4週間投与した際に毒性学的な影響は認められなかった。SLS は，遺伝毒性，がん原性及び生殖発生毒性のいずれについても明確な影響は認められていない。以上の点から，SLS を本剤の添加物として使用するにあたり，安全性上の懸念は低いと考えられた。

本適応を支持する非臨床試験パッケージについては，ICH S9 Q&A に基づき，ICH S9に原則として従っている。既に実施済みの毒性試験の結果に加えて，新たに得られた臨床安全性データも含めると，本適応を支持するための本剤の毒性プロファイルが明らかにされていると考えられることから，毒性試験の追加実施は必要ないと判断した。

2.4.6 参考文献

1） ラウリル硫酸ナトリウム，医薬品添加物事典2021 日本医薬品添加剤協会 編集 2021年.

2） Toxicological assessment to support high content of SLS ([redacted] of API) in the clinical tablet formulation that is being used in Roche phase I/II clinical trials with RO5424802 for registration in

NSCLC patients who failed for Crizotinib treatment. [redacted] Report 1055385, [redacted] 20[redacted].
3) ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY 40 CFR Part 18 0 [EPA HQ OPP 2008 0041; FRL 8430 5] Sodium Lauryl Sulfate; Exemption From the Requirement of a Tolerance. Federal Register /Vol. 74, No. 154, 2009.
4) Final Report on the Safety Assessment of Sodium Lauryl Sulfate and Ammonium Lauryl Sulfate. J Am Coll Toxicol 1983:2(7):127-81.
5) ECHA, Sodium dodecyl sulphate. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/2126/7/8
6) ジカディアカプセル錠150mg，審議結果報告書，2016年.
7) ローブレナ錠25mg／ローブレナ錠100mg，審議結果報告書，2018年.
8) Delgado ME, Grabinger T, Brunner T. Cell death at the intestinal epithelial front line. FEBS J. 2016;283(14):2701-19.
9) Rees WD, Tandun R, Yau E, Zachos NC, Steiner TS. Regenerative intestinal stem cells induced by acute and chronic injury: The saving grace of the epithelium?. Front Cell Dev Biol. 2020;8:583919.
10) Nolte T, Brander-Weber P, Dangler C, Deschl U, Elwell MR, Greaves P, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse. J Toxicol Pathol. 2016;29(1 Suppl):1S-124S.
11) Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. Toxicol Pathol. 2010;38(7 Suppl):5S-81S.
12) Gopinath C, Mowat V. Atlas of toxicological pathology. 1st ed. Humana Press. 2014.
13) Cattley RC, Cullen JM. Fundamentals of toxicologic pathology. 3rd ed. Academic Press. 2018. Chapter 8: The Liver; 125-51.
14) Alecensa Capsule, FDA Clinical Pharmacology and biopharmaceutical(s) review, Application No.: 208434 Approval Date: 12/11/2015.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000TOC.cfm
15) Tweats D, Eastmond DA, Lynch AM, Elhajouji A, Froetschl R, Kirsch-Volders M, et al. Role of aneuploidy in the carcinogenic process: Part 3 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2019;847:403032.
16) Lynch AM, Eastmond D, Elhajouji A, Froetschl R, Kirsch-Volders M, Marchetti F, et al. Targets and mechanisms of chemically induced aneuploidy. Part 1 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2019;847:403025.
17) EMA CHMP. SWP/NcWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug. March 2023. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug_en.pdf.
18) Bowman CJ, Becourt-Lhote N, Boulifard V, Cordts R, Corriol-Rohou S, Enright B, et al. Science-based approach to harmonize contraception recommendations in clinical trials and pharmaceutical labels. Clin Pharmacol Ther. 2023;113(2):226-45.
19) Scarfone G, Fumagalli M, Imbimbo M, Ceruti T, Cribiù FM, Di Loreto E, et al. First case report of pregnancy on alectinib in a woman with metastatic ALK-rearranged lung cancer: A case report. J Thorac Oncol. 2021;16(5):873-7.
20) Carlier S, Carestia L, Marot JC, Wieërs G. Unplanned pregnancy in an HIV positive woman undergoing alectinib treatment for metastatic non-small-cell lung carcinoma. BMJ Case Rep. 2022;15(7):e247530.

21）Weidenbaum C, Cann CG, Osmundson S, Iams WT, Osterman T. Two uncomplicated pregnancies on alectinib in a woman with metastatic ALK-rearranged NSCLC: A case report. JTO Clin Res Rep. 2022;3(8):100361.
22）De Smedt F, Dessy F, Carestia L, Baldin P, Nana FA, Clapuyt P, et al. A pregnant patient with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with alectinib: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2022;25(2):54.
23）Shang M, Luo X, Wu J, Wang Z, Chen Q, Zhou Y. The safety and efficacy for the treatment of alectinib in a women with ALK-positive lung cancer delivered a healthy male neonate throughout Pregnancy: A case report. Lung Cancer. 2023;180:107188.
24）Boudy AS, Grausz N, Selleret L, Gligorov J, Thomassin-Naggara I, Touboul C, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer. 2021;161:68-75.