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）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

中外製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 3
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 3
2.6.6.3.1 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 3
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 4
2.6.6.8 その他の毒性試験 4
2.6.6.9 考察及び結論 4
2.6.6.10 参考文献 5

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	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
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
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
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

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 NSCLC 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。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1　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

資料番号：4.2.3.3.2-1

[redacted]mg/kg の SLS を含有するアレクチニブ製剤（製剤組成［[redacted] mg あたり］：アレクチニブ塩酸塩 [redacted] mg，乳糖 [redacted] mg，ヒドロキシプロピルセルロース [redacted] mg，SLS [redacted] mg，カルメロースカルシウム [redacted] mg，ステアリン酸マグネシウム [redacted]mg）を塩酸溶液で調製した懸濁液（最終 pH2.9）及び過去の 4 週間毒性試験の溶媒（10% w/v HPCD［ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン］，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懸濁液を雄 RccHan™:WIST ラットにいずれも 20 mg/kg/日の用量で 4 週間強制経口投与し，毒性学的プロファイル及び全身曝露レベルを比較した。塩酸溶液（pH2.9），[redacted]mg/kg の SLS 塩酸溶液（pH2.9）及び過去の毒性試験に用いた溶媒の対照群も設定した。各群 10 匹の雄を使用した。1，14 及び 28 日目の血漿中薬物濃度を測定するため，トキシコキネティクス（TK）群として，別の雄 5 匹／群に投与した。

投与に関連した一般状態の変化及び剖検所見は認められなかった。

SLS 含有製剤を用いたアレクチニブ投与群及び過去の 4 週間毒性試験の溶媒を用いたアレクチニブ投与群のいずれにおいても，投与に関連した以下の変化が認められた。

- ✓ Day 11~28 における平均体重の低値，Day 4~28 における体重増加量の低値
- ✓ 投与期間を通じた摂餌量の減少
- ✓ 血液学的検査：網状赤血球数及び網状赤血球比の高値
- ✓ 血液生化学検査：アルカリフォスファターゼ（以下，ALP）分画 2（肝型）及び 3（骨型）の上昇による総 ALP の高値，血清グルコース及び総コレステロールの増加
- ✓ 病理組織学的検査：肺胞の泡沫マクロファージ浸潤，腺胃の増殖帯伸長及び腺上皮変性，

膵腺房細胞のアポトーシス小体の増加（二つのアレクチニブ投与群で発現率が同程度）

過去の 4 週間毒性試験の溶媒を用いたアレクチニブ投与群のみで認められた変化は以下のとおりであった。

- ✓ 病理組織学的検査：十二指腸のマクロファージ浸潤及び炎症性細胞浸潤，肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大及び胆管上皮の空胞化，並びに副腎重量増加を伴う副腎皮質網状帯細胞の肥大

Day 28 における SLS 含有製剤を用いたアレクチニブ投与群及び過去の 4 週間毒性試験の溶媒を用いたアレクチニブ投与群の最高血漿中濃度（以下，C_{max}）はそれぞれ 2000 及び 2140 ng/mL，投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下，$AUC_{0\text{-}24h}$）はそれぞれ 34700 及び 38700 ng･h/mL であり，二つのアレクチニブ投与群の間に血漿中濃度推移の顕著な差は認められなかった。反復投与により曝露量の増加が認められたが，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の初回投与時に対する最終投与時の比率は投与群間で同程度であり，反復投与による曝露量の違いは示唆されなかった。

以上の結果から，いずれのアレクチニブ投与群においても忍容性は良好であった。過去の 4 週間毒性試験の溶媒を用いたアレクチニブ投与群のみで認められた所見はあったものの，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 TK プロファイルに顕著な差は認められなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当なし。

2.6.6.9 考察及び結論

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。本試験では，■ 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 TK プロファイルに顕著な差は認められなかった。両群における毒性及び TK プロファイルは，過去の4週間毒性試験の同じ投与量の結果とも同様であった。また，■ 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。

2.6.6.10 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 180 [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

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 7
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 8
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 10
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 10
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 10
2.6.7.10 がん原性試験 10
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 10
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 10
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：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 10
2.6.7.15 新生児を用いた試験 10
2.6.7.16 局所刺激性試験 10
2.6.7.17 その他の毒性試験 11

表一覧

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧表 3
表 2.6.7.2-1 トキシコキネティクス試験の一覧表 4
表 2.6.7.3-1 トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
表 2.6.7.4-1 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（SLS 含有製剤を用いたアレクチニブ） 6
表 2.6.7.4-2 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（アレクチニブ） 6
表 2.6.7.6-1 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 8

略語一覧

略語	英名	和名
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	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
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
SLS	sodium lauryl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧表

表 2.6.7.1-1 毒性試験一覧表

被験物質：アレクチニブ塩酸塩

試験の種類	種／系統	投与方法	投与期間	投与量(mg/kg/日)	GLP 適合性	試験施設	試験番号（スポンサー／受託施設）	資料番号
反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験								
4週間経口投与毒性試験，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	雄性ラット／RccHan™：WIST	経口	4週間	0（塩酸溶液［pH2.9］），0（[redacted] mg/kg SLS 塩酸溶液［pH2.9］），0（毒性溶媒[a]），20 （[redacted] mg/kg SLS を含む製剤[b]を塩酸溶液で調製した懸濁液［最終 pH2.9］），20 （毒性溶媒[a]）	適	[redacted]	TOX[redacted]-0127／[redacted]	4.2.3.2-1

SLS：ラウリル硫酸ナトリウム

[a] 10% w/v HPCD（ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン），10 mmol/L メタンスルホン酸，1 mmol/L 塩酸

[b] 製剤組成（[redacted]mg あたり）：アレクチニブ塩酸塩 [redacted]mg，乳糖 [redacted] mg，ヒドロキシプロピルセルロース [redacted] mg，SLS [redacted]mg，カルメロースカルシウム [redacted] mg，ステアリン酸マグネシウム [redacted]mg

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

表 2.6.7.2-1 トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：アレクチニブ塩酸塩

試験の種類	種	投与方法	投与量 (mg /kg/日)	GLP 適合性	試験番号 (スポンサー／受託施設)
4週間経口投与毒性試験, 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	雄性ラット	経口	0（塩酸溶液［pH2.9］）, 0（SLS 塩酸溶液［pH2.9］）, 0（毒性溶媒[a]）, 20 （[redacted] mg/kg SLS を含む製剤[b]を塩酸溶液で調製した懸濁液［最終 pH2.9］）, 20 （毒性溶媒[a]）	適	TOX[redacted]-0127／[redacted]

SLS：ラウリル硫酸ナトリウム

[a] 10% w/v HPCD（ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン）, 10 mmol/L メタンスルホン酸, 1 mmol/L 塩酸

[b] 製剤組成（[redacted]mg あたり）：アレクチニブ塩酸塩 [redacted] mg, 乳糖 [redacted] mg, ヒドロキシプロピルセルロース [redacted] mg, SLS [redacted] mg, カルメロースカルシウム [redacted] mg, ステアリン酸マグネシウム [redacted]mg

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 2.6.7.3-1 トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：アレクチニブ塩酸塩

投与量 (mg/kg/日)	定常状態時における C_{max} (ng/mL)	
	雄ラット [c]	ヒト [d]
20 （[redacted]mg/kg SLS を含む製剤 [a] を塩酸溶液で調製した懸濁液）	2000	
20 （毒性溶媒 [b]）	2140	
600 mg/body BID		738.83
投与量 (mg/kg/日)	定常状態時における AUC_{0-24h} (ng•h/mL)	
	雄ラット [c]	ヒト [d]
20 （[redacted] mg/kg SLS を含む製剤 [a] を塩酸溶液で調製した懸濁液）	34700	
20 （毒性溶媒 [b]）	38700	
600 mg/body BID		14004.58

AUC_{0-24h} ：投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}: 最高血漿中濃度，SLS：ラウリル硫酸ナトリウム

[a] 製剤組成（[redacted] mg あたり）：アレクチニブ塩酸塩 [redacted]mg，乳糖 [redacted] mg，ヒドロキシプロピルセルロース [redacted] mg，SLS [redacted]mg，カルメロースカルシウム [redacted] mg，ステアリン酸マグネシウム [redacted] mg

[b] 10% w/v HPCD（ヒドロキシプロピルーβーシクロデキストリン），10 mmol/L メタンスルホン酸，1 mmol/L 塩酸

[c] 投与28日

[d] 5.3.5.1-1 t_pkp_ppalc より引用した。AUC_{0-24}は投与後12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-12}）を2倍して算出した。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

表 2.6.7.4-1 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（SLS 含有製剤を用いたアレクチニブ）

被験物質：アレクチニブ塩酸塩 [a]

ロット番号	アレクチニブの純度 (%)	特定されていない不純物 (%)	不純物の総量 (%)	試験番号	試験の種類
R2F01	99.9	≤ 0.05	≤ 0.05	TOX[redacted]-0127	4週間経口投与毒性試験, 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

SLS：ラウリル硫酸ナトリウム

[a] 製剤組成（[redacted] mg あたり）：アレクチニブ塩酸塩 [redacted] mg，乳糖 [redacted] mg，ヒドロキシプロピルセルロース [redacted] mg，SLS [redacted]mg，カルメロースカルシウム [redacted] mg，ステアリン酸マグネシウム [redacted]mg

表 2.6.7.4-2 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（アレクチニブ）

被験物質：アレクチニブ塩酸塩 [a]

ロット番号	アレクチニブの純度 (%)	特定されていない不純物 (%)	不純物の総量 (%)	試験番号	試験の種類
121418	99.9	≤ 0.04	≤ 0.04	TOX[redacted]-0127	4週間経口投与毒性試験, 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

SLS：ラウリル硫酸ナトリウム

[a] 過去の4週間毒性試験の溶媒（10% w/v HPCD［ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン］，10 mmol/L メタンスルホン酸，1 mmol/L 塩酸）を用いた群のアレクチニブとして使用した。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.6-1 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

被験物質：アレクチニブ塩酸塩

種／系統，（試験番号）	投与方法	投与期間	投与量 [a] (mg/kg/日)	性別，動物数	平均 C_{max} (ng/mL) 雄	平均 AUC_{0-24h} (ng·h/mL) 雄	特記すべき所見
ラット／RccHan™：WIST，（TOX[redacted]-0127／[redacted]）	経口	4週間	0（塩酸溶液［pH2.9］）	毒性：雄10匹 トキシコキネティクス：雄5匹	検出されず	検出されず	死亡例なし 異常所見なし
			0（SLS 塩酸溶液［pH2.9］）				
			0（毒性溶媒 [a]）				
			20 （[redacted] mg/kg SLS 塩酸溶液［pH2.9］）		Day 28：2000	Day 28：34700	死亡例なし 一般状態：異常なし 体重：低値（Day 15～28，-5～-8%） 体重増加量：低値（Day 4～8，Day 11～15，Day 18～22，Day 25～28，-14～-23%） 摂餌量：低値（Day 8～15，-8%） 血液学的検査：網赤血球増加 血液生化学検査：ALP（肝臓，骨），グルコース，総コレステロール増加 病理組織検査：肺胞の泡沫マクロファージ浸潤，腺胃の増殖帯伸長及び腺上皮変性，及び膵腺房細胞のアポトーシス小体増加

			20（毒性溶媒[a]）		Day 28：2140	Day 28：38700	死亡例なし 一般状態：異常なし 体重：低値（Day 11～28，-5～-9%） 体重増加量：低値（Day 4～15，Day 18～22，Day 25～28，-16～-23%） 摂餌量：低値（Day 1～15，Day 25～28，-7～-9%） 血液学的検査：網赤血球増加 血液生化学検査：ALP（肝臓，骨），グルコース，総コレステロール増加 器官重量（体重比）：増加，肝臓及び副腎 病理組織検査：肺胞の泡沫マクロファージ浸潤，腺胃の増殖帯伸長及び腺上皮変性，膵腺房細胞のアポトーシス小体増加，十二指腸の粘膜のマクロファージ及び炎症性細胞浸潤，肝臓の肝細胞肥大及び胆管上皮空胞化，副腎皮質網状帯細胞の肥大。

ALP：alkaline phosphatase，$AUC_{0\text{-}24h}$：投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，SLS：ラウリル硫酸ナトリウム

[a] 10% w/v HPCD（ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン），10 mmol/L メタンスルホン酸，1 mmol/L 塩酸

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験
該当なし

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験
該当なし

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験
該当なし

2.6.7.10 がん原性試験
該当なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験
該当なし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：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

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験
該当なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：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

2.6.7.15 新生児を用いた試験
該当なし

2.6.7.16 局所刺激性試験
該当なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当なし