

審議結果報告書

令和 8 年 4 月 28 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 7 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 4 月 27 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 5 年 10 カ月とされた。

[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. 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、非小細胞肺癌及び炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を除く *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例、並びに小児の *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告書

令和8年4月14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7年6月26日
[剤形・含量] 1カプセル中にアレクチニブ塩酸塩 161.33 mg (アレクチニブとして 150 mg) を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[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* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、小児患者における使用、間質性肺疾患、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、腎機能障害、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔、血栓塞栓症及び溶血性貧血、並びに *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌及び炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を除く）患者に対する使用実態下における有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
- 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、取消線部削除)

[用法及び用量]

〈*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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。

通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量 (朝/夕)
6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg
15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg
25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg
35 kg 以上	600 mg	300 mg/300 mg

~~〈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。~~

(下線部追加、取消線部削除)

[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. 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、非小細胞肺癌及び炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を除く ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例、並びに小児の ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 3 月 13 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 7 年 6 月 26 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
- ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の固形癌

(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。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。

<ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の固形癌>

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、16 歳未満の患者にはアレクチニブとして体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与する。

<u>体重</u>	<u>1 日量</u>	<u>1 回投与量</u> <u>(朝/夕)</u>
<u>7 kg 以上 15 kg 未満</u>	<u>150 mg</u>	<u>150 mg/0 mg</u>
<u>15 kg 以上 25 kg 未満</u>	<u>300 mg</u>	<u>150 mg/150 mg</u>
<u>25 kg 以上 35 kg 未満</u>	<u>450 mg</u>	<u>300 mg/150 mg</u>
<u>35 kg 以上</u>	<u>600 mg</u>	<u>300 mg/300 mg</u>

(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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	6
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	31
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	31

[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」、2024 年 8 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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する臨床開発として、国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院等により、医師主導治験として、生後 7 カ月以上の ALK 遺伝子異常を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした第 II 相試験（TACKLE 試験）が 2018 年 7 月から実施された。

なお、2026 年 1 月時点において、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、TACKLE 試験を主要な試験成績として、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る効能・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。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤としてカプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された。①国内第 I 相試験（PANDA 試験）及び②国内第 II 相試験（TACKLE 試験）では、それぞれ①150 mg カプセル並びに②20 及び 150 mg カプセルがそれぞれ用いられた。なお、TACKLE 試験の特別コホート及び追加コホートにおいて、カプセル剤の服用が困難な 2 歳未満及び 2 歳以上の患者には、それぞれ 20 及び 150 mg カプセルを懸濁して本薬が投与された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : PANDA 試験<2018 年 6 月~2025 年 11 月>)

3 歳以上 18 歳以下の *ALK* 遺伝子異常を有する標準的な治療選択肢のない悪性腫瘍患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、本薬及び M4 (主代謝物) の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、試験登録時点の体重区分別に、第 1 用量群及び第 2 用量群でそれぞれ以下のとおりとされた。第 1 用量群には体重 15 kg 以上 25 kg 未満の患者 3 例が組み入れられた。なお、PK 解析対象に体重 15 kg 未満の患者は含まれなかった。

- 第 1 用量群
 - 第 1 日目に体重 15 kg 以上 35 kg 未満の患者には本薬 150 mg を単回経口投与
 - 第 4 日目から体重 15 kg 以上 35 kg 未満の患者には本薬 150 mg を BID 反復経口投与
- 第 2 用量群
 - 第 1 日目に体重 25 kg 未満の患者には本薬 150 mg、25 kg 以上の患者には本薬 300 mg を単回経口投与
 - 第 4 日目から体重 15 kg 未満の患者には本薬 150 mg を QD、15 kg 以上 25 kg 未満の患者には本薬 150 mg を BID、25 kg 以上 35 kg 未満の患者には朝及び夕方それぞれ本薬 300 及び 150 mg、35 kg 以上の患者には本薬 300 mg を BID 反復経口投与

単回及び反復投与時における本薬及び M4 の PK パラメータは表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1 単回投与時 (第 1 日目) における本薬及び M4 の PK パラメータ

体重区分	用量	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg	本薬	5 ^{*2}	199±139	3.98 (1.00, 4.00)	2,460±1,830	14.8±2.34
		M4	5 ^{*2}	91.6±49.2	4.00 (3.97, 10.2)	2,090±1,250	20.2±2.50
25 kg 以上 35 kg 未満	300 mg	本薬	1	106	4.03	1,090	11.8
		M4	1	40.0	4.03	869	14.6
35 kg 以上	300 mg	本薬	3	119±55.9	3.93 (3.88, 6.00)	2,200±1,690	14.2±2.78
		M4	3	42.6±27.3	5.78 (3.93, 6.00)	845±327	17.9±0.54

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 第 1 用量群に組み入れられた患者 3 例及び第 2 用量群に組み入れられた 2 例

表 2 反復投与時 (第 21 日目^{*1}) における本薬及び M4 の PK パラメータ^{*2}

体重区分	用法・用量	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*3} (h)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)
15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg BID	本薬	5	314±119	4.00 (0.92, 6.03)	2,630±529 ^{*4}
		M4	5	186±73.4	6.02 (3.93, 6.03)	1,860±593 ^{*4}
35 kg 以上	300 mg BID	本薬	3	235±110	4.00 (4.00, 4.25)	1,970±793
		M4	3	116±70.1	6.12 (4.00, 6.15)	1,040±605

平均値±標準偏差、*1: 反復投与開始からの日数、*2: 25 kg 以上 35 kg 未満の患者 1 例については、21 日目の採血が実施されなかったことから、PK パラメータは算出されなかった、*3: 中央値 (最小値, 最大値)、*4: 4 例

6.2.1.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：TACKLE 試験＜2018年7月～実施中〔データカットオフ日：2023年10月19日〕＞）

生後7カ月以上のALK遺伝子異常を有する進行・再発の固形癌患者26例（PK解析対象は5例¹⁾）を対象に、本薬及びM4のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬の用法・用量は表3のとおりとされた。なお、PK解析対象に16歳以上の患者は含まれなかった。

表3 TACKLE試験の本薬の用法・用量^{*1}

年齢区分	体重区分	第1日目の用量 ^{*2}	第4日目以降の用法・用量
7カ月以上13カ月未満	—	20 mg	20 mg QD
13カ月以上20カ月未満		20 mg	20 mg BID
20カ月以上2歳未満		40 mg	40 mg BID
2歳以上16歳未満	体重15 kg未満	150 mg	150 mg QD
	体重15 kg以上25 kg未満	150 mg	150 mg BID
	体重25 kg以上35 kg未満	300 mg	朝及び夕方にそれぞれ300及び150 mg
	体重35 kg以上	300 mg	300 mg BID
16歳以上	—	—	300 mg BID

—：設定せず、*1：試験登録時に7カ月以上2歳未満の患者においては、28日を1サイクルとして第4サイクル以降、月齢に応じて設定された用法・用量に変更して本薬が投与された。試験登録時に2歳以上16歳未満の患者においては、試験期間中に成長に伴う体重増加が認められ、以下の基準をいずれも満たした場合に体重に応じて設定された用法・用量への変更が許容された。

- 同一用量で本薬が6カ月以上投与されている。
- 1サイクルの間隔をあけて連続する2回の体重測定において、1段階上の体重区分の範囲内であることが確認されている。

*2：特別コホートに登録された患者又は体重15 kg未満かつPK評価用採血が可能な小児患者において、第1日目に単回投与が行われた。

単回及び反復投与時における本薬及びM4のPKパラメータは表4及び表5のとおりであった。

表4 単回投与時（第1日目）における本薬及びM4のPKパラメータ

年齢区分	体重区分	用量	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
7カ月以上 13カ月未満	—	20 mg	本薬	1	12.9	4.13	130	10.9
			M4	1	6.84	5.97	91.9	— ^{*2}
20 mg		本薬	1	27.9	3.53	341	9.20	
		M4	1	7.87	3.53	92.9	10.4	
2歳以上16歳未満	15 kg以上 25 kg未満	150 mg	本薬	3	183±40.3	3.83 (3.82, 9.70)	2,700±1,640	8.93±1.02
			M4	3	73.7±14.6	3.83 (3.68, 5.77)	1,620±433	15.7±1.80

平均値±標準偏差（1例の場合は個別値）、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：算出せず

表5 反復投与時（第28日目^{*1}）における本薬及びM4のPKパラメータ

年齢区分	体重区分	用法・用量	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)
7カ月以上 13カ月未満	—	20 mg QD	本薬	1	27.3	4.03	158
			M4	1	17.5	6.22	140
20 mg BID		本薬	1	79.7	5.75	602	
		M4	1	33.4	5.75	267	
2歳以上16歳未満	15 kg以上 25 kg未満	150 mg BID	本薬	3	545±175	3.92 (3.85, 4.00)	4,170±1,730
			M4	3	252±49.4	3.92 (3.85, 5.95)	2,240±672

平均値±標準偏差（1例の場合は個別値）、*1：反復投与開始からの日数、*2：中央値（最小値、最大値）

¹⁾ 特別コホートに組み入れられた患者、及び体重15 kg未満かつPK評価用採血が可能な患者がPK解析対象とされた。PK解析対象の全例でカプセル剤を懸濁して本薬が投与された。

本試験の用量決定コホートにおける用法・用量は、表7のとおりとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

表7 本薬の用法・用量 (PANDA 試験、用量決定コホート)

	体重区分	用法・用量*	
		第1日目	第4日目以降
第1用量	15 kg 以上 35 kg 未満	150 mg 単回経口投与	150 mg BID 経口投与
第2用量	15 kg 未満	150 mg 単回経口投与	150 mg QD 経口投与
	15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg 単回経口投与	150 mg BID 経口投与
	25 kg 以上 35 kg 未満	300 mg 単回経口投与	300 mg (朝) 及び 150 mg (夕) 経口投与
	35 kg 以上	300 mg 単回経口投与	300 mg BID 経口投与

*：食後2時間以後に投与し、投与後1時間は絶食することとされた

本試験の用量決定コホートに登録された9例(第1用量3例、第2用量6例)全例に本薬が投与され、FAS、安全性の解析対象及びDLT評価対象とされた。

本薬投与開始後24日間がDLT評価期間とされた。その結果、DLTは認められず、本試験の第2用量がRP2Dと決定された。

有効性について、FASにおける奏効率は0% (0/9例)であった。なお、本試験にALK融合遺伝子陽性の患者は組み入れられなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内若しくは後治療開始日のいずれか早い日までの死亡は認められなかった。

なお、本試験の開始時点では、用量決定コホートで決定されたRP2Dを用いて、拡大コホートにおいて探索的にがん種ごとの有効性等を検討する予定であったが、成人のALK遺伝子異常を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国内第II相試験(TACKLE試験)が実施中であったことから、拡大コホートへの患者の組入れは実施せず、TACKLE試験の対象年齢を拡大し小児患者を組み入れることとされた(治験実施計画書第■版(20■年■月■日付け))。

7.1.1.2 国内第II相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : TACKLE 試験<2018年7月~実施中 [データカットオフ日 : 2023年10月19日] >)

生後7カ月以上のALK遺伝子異常³⁾を有する進行・再発の固形癌患者⁴⁾(目標症例数:最大36例⁵⁾)を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦の4施設において実施された。

試験開始時点で、本試験の対象は16歳以上の患者と設定されていたが、国内第I相試験(PANDA試験)において、16歳未満の患者に対する本薬のRP2Dが決定されたこと(7.1.1.1参照)から、治験実施計画書第■版(20■年■月■日付け)において、対象が2歳以上の患者に変更され、それに伴い、本薬のカプセル製剤を投与する本体コホートに加えて、カプセル製剤の簡易懸濁投与の安全性、PK等を検

³⁾ 中央検査機関において腫瘍組織検体を用いたFoundationOne CDx (臨床試験用)により、既知のALK融合遺伝子、ALK活性化型変異(G1128A、F1174L、F1174I、F1174S、R1192Q、F1245C、F1245L、Y1278S、M1166R、I1171N、R1275Q)又はALK遺伝子コピー数増加が陽性と判定された患者が対象とされた。なお、未知のALK融合遺伝子又は事前に設定されていないALK遺伝子変異が検出された場合は、MASTER KEY レジストリ研究内の附随研究委員会又は症例検討委員会で、試験登録の適格性について判断された。また、FoundationOne CDx 検査以外の検査によりALK遺伝子異常が検出され、検体量不足等の理由でFoundationOne CDx 検査が実施できない場合には、治験調整事務局により試験登録の可否が判断された。

⁴⁾ 有効性が期待できる一次治療がない患者、若しくは一次治療に不応又は不耐の患者が対象とされた。

⁵⁾ 本試験の本体コホート、特別コホート及び追加コホートの目標症例数は、それぞれ15~20、1~6及び1~10例と設定された。

討することを目的とした特別コホートが設定された。さらに、本薬の PK のシミュレーション結果に基づき、生後 7 カ月以上 2 歳未満の患者における用法・用量が決定されたことから、治験実施計画書第 ■ 版 (20■■年 ■ 月 ■ 日付け) において、対象が生後 7 カ月以上の患者に変更された。また、本体コホート及び特別コホートの患者登録終了後、試験実施計画書第 ■ 版 (20■■年 ■ 月 ■ 日付け) において、より多くの小児患者において有効性、安全性及び PK を検討することを目的に、生後 7 カ月以上 15 歳以下の患者を対象とした追加コホートが設定された。

用法・用量は、表 3 のとおりとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 26 例 (本体コホート 18 例、特別コホート 4 例、追加コホート 4 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本体コホートに登録された 18 例のうち、有効性評価が可能であった 16 例⁶⁾ が有効性の解析対象とされた。

主要評価項目は、有効性の解析対象における RECIST ver.1.1 に基づく画像中央判定による奏効率とされ、ベイズ流接近法の枠組みである Thall and Simon が提案したベイズ流デザイン (Biometrics 1994; 50: 337-49) に基づき評価することとし、事前に設定した閾値奏効率 (10%) を超える事後確率が 95% 以上となる場合に試験成功⁷⁾ と判断することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく画像中央判定による奏効率は表 8 のとおりであり、事前に設定した閾値奏効率 (10%) を超える事後確率は >99.9% であった。なお、奏効が認められた 7 例は、いずれも ALK 融合遺伝子陽性の患者であった。

表 8 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、画像中央判定、有効性の解析対象、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	16 例
CR	1 (6.3)
PR	6 (37.5)
SD	3 (18.8)
PD	4 (25.0)
NE	2 (12.5)
奏効 (CR+PR)	7
(奏効率 [95%CI*] (%))	(43.8 [19.8, 70.1])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中若しくは投与終了後 30 日以内又は後治療開始日のいずれか早い日までの死亡は、本体コホートで 1/18 例 (5.6%)、特別コホートで 0/4 例 (0%)、追加コホートで 0/4 例 (0%) に認められた。認められた本体コホートの死亡の死因は疾患進行であった。

⁶⁾ 本体コホートに登録された 18 例のうち 2 例は、画像中央判定による画像評価に不適格であった。

⁷⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく画像中央判定による奏効率について、本試験の対象である標準的治療が存在しない又は標準的治療後に増悪した進行・再発の固形癌に対して既存の抗悪性腫瘍剤の有効性は限定的と考えられること、及び進行固形癌患者を対象とした 54 の第 I 相試験の統合解析における奏効率は 6.2% であったこと (J Clin Oncol 2015; 33: 2051-61) を踏まえ、閾値奏効率を 10% と仮定した。また、臨床的意義の観点から、期待奏効率を 40% と仮定した。閾値奏効率 10% に対応する事前分布として 5% 点と 95% 点の距離が 0.05 であるベータ分布 Be (38.7, 348.3)、期待奏効率 40% に対応する事前分布としてエフェクティブサンプルサイズが 2 であるベータ分布 Be (0.8, 1.2) を設定し、目標症例数が 15~18 又は 19~20 例の場合に、閾値奏効率 10% を超える事後確率が 95% 以上となるために必要な最小奏効例数はそれぞれ 4 又は 5 例と算出された。本試験の本体コホートにおける目標症例数を 15~20 例とした場合の動作特性を 10,000 回のシミュレーションにより評価した結果、第一種の過誤確率及び検出力に相当する確率は、それぞれ 9.88 及び 96.85% と算出された。

また、上記の診療ガイドラインにおいて本薬に係る記載があるがん種以外にも、ALK 融合遺伝子を有する複数のがん種において、本薬投与による腫瘍縮小が認められた旨が報告されている¹³⁾ (表 10)。

表 10 ALK 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者を対象に、本薬投与の有効性が検討された公表論文*

文献番号	標題	公表論文等	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
1	A Novel ALK Fusion in Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma	Thyroid 2019; 29: 1704-7	甲状腺髄様癌	1	350 mg/m ² BID	腫瘍の縮小が認められた。
2	EML4-ALK, a potential therapeutic target that responds to alectinib in ovarian cancer	Jpn J Clin Oncol 2020; 50: 1470-4	卵巣癌	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
3	Impressive clinical response to anti-PD-1 therapy in epithelioid mesothelioma with high clonal PD-L1 expression and EML4-ALK rearrangement	Lung Cancer 2020; 142: 47-50	悪性胸膜中皮腫	1	600 mg BID	疾患進行が認められた。
4	Acquired multiple mutations ALK I1171N, L1196M and G1202R mediate lorlatinib resistance in EML4-ALK-rearranged malignant pleural mesothelioma: a case report	Ther Adv Respir Dis 2020; 14: 1753466620935770	悪性胸膜中皮腫	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
5	Clinical Responses to Crizotinib, Alectinib, and Lorlatinib in a Metastatic Colorectal Carcinoma Patient With ALK Gene Rearrangement: A Case Report	JCO Precis Oncol 2021; 5: PO.20.00534	CRC	1	600 mg BID	症状の軽快が認められた。
6	Successful Alectinib Treatment for Carcinoma of Unknown Primary with EML4-ALK Fusion Gene: A Case Report	Curr Oncol 2021; 28: 1938-45	原発不明癌	1	600 mg/day	腫瘍の縮小が認められた。
7	ALK Rearrangement-Positive Pancreatic Cancer with Brain Metastasis Has Remarkable Response to ALK Inhibitors: A Case Report	Front Oncol 2021; 11: 724815	膵癌	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
8	Uterine Leiomyosarcoma with FN1-Anaplastic Lymphoma Kinase Fusion Responsive to Alectinib and Lorlatinib	Case Rep Oncol 2021; 14: 812-9	子宮平滑筋肉腫	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
9	Alectinib-responsive infantile anaplastic ganglioglioma with a novel VCL-ALK gene fusion	Pediatr Blood Cancer 2021; 68: e29122	退形成性神経節膠腫	1	150 mg QD	腫瘍の縮小及び症状の改善が認められた。
10	Remarkable response to alectinib for metastatic papillary thyroid cancer with STRN-ALK fusion: A case report	Front Oncol 2022; 12: 1009076	甲状腺乳頭癌	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
11	Case Report of CCDC149-ALK Fusion: A Novel Genetic Alteration and a Clinically Relevant Target in Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma	Thyroid 2022; 32: 1580-5	甲状腺乳頭癌	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
12	Exceptional Clinical Response to Alectinib in Pancreatic Acinar Cell Carcinoma With a Novel ALK-KANK4 Gene Fusion	JCO Precis Oncol 2022; 6: e2100400	膵腺房細胞癌	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
13	Significant response to targeted treatment with alectinib for intramedullary pediatric spinal high-grade glioma with ALK fusion	Pediatr Blood Cancer 2023; 70: e30312	脊髄高悪性度神経膠腫	1	150 mg QD	腫瘍の縮小が認められた。
14	Exceptional response to alectinib for duodenal carcinoma with ALK fusion: A case report and literature review	Front Oncol 2023; 12: 1064944	十二指腸癌	1	300 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
15	High-grade intraductal carcinoma of the parotid gland harboring CTNNA1::ALK rearrangement: Changes in genetic status using genetic testing during treatment with an ALK inhibitor	Head Neck 2024; 46: E26-E31	耳下腺高悪性度導管内癌	1	300 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。

¹³⁾ 公表論文の検索条件は、PubMed (2026年1月27日時点)を用いて、「Alectinib XX」(XXにはがん種を入力)とされた。

文献番号	標題	公表論文等	対象患者	例数	用法・用量	有効性に係る主な結果
16	Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors Show Activity in Colorectal Cancer With ALK Rearrangements: Case Series and Literature Review	Oncologist 2025; 30: oyae020	CRC	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
17	Case Report: Metastatic colorectal cancer with ALK-CEP44 fusion and rapid resistance development	Front Oncol 2025; 15: 1613235	CRC	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
18	First Report of SPECC1L::ALK Fusion in Medullary Thyroid Carcinoma with Remarkable Response to Alectinib	Thyroid 2025; 35: 701-5	甲状腺髄様癌	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。
19	Alectinib for the treatment of papillary thyroid carcinoma harbouring STRN—ALK fusion	Eur J Cancer 2025; 216: 115193	甲状腺乳頭癌	1	600 mg BID	腫瘍の縮小が認められた。

* : 用法・用量が不明の公表論文は除外した

申請者は、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の臨床的位置付け及び有効性について、以下のように説明している。

本薬の既承認の効能・効果に係る NSCLC を除く *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌の陽性数及び陽性率は表 11 のとおりであり、各がん種における *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は希少である。*ALK* 融合遺伝子は、複数のがん種で発癌に重要な原因遺伝子 (oncogenic driver) であること (Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 19893-7、Am J Pathol 2018; 188: 2654-61、Cancer Discov 2012; 2: 495-502)、及び多くのがん種で検出されることが報告されていることから、がん種横断的に oncogenic driver として機能していると考えられていること (Cancer Discov 2012; 2: 495-502) を踏まえると、がん種横断的に *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌として本薬の有効性を評価することは可能と考える。

表 11 C-CAT データベースで報告されている
各がん種における *ALK* 融合遺伝子の陽性数及び陽性率 (20 年 月 日検索)

がん種	検査数	陽性数 (陽性率 (%))	がん種	検査数	陽性数 (陽性率 (%))
大腸癌 (腺癌)	6,191	14 (0.2)	汗腺癌/アポクリン・エクリン癌	53	1 (1.9)
IMT	20	6 (30.0)	腹膜中皮腫	107	1 (0.9)
肝内胆管癌	2,922	5 (0.2)	胃癌 (高悪性度神経内分泌癌)	128	1 (0.8)
直腸癌 (腺癌)	4,300	5 (0.1)	原発不明神経内分泌癌 NOS	152	1 (0.7)
甲状腺癌 (乳頭癌)	423	4 (0.9)	悪性黒色腫	196	1 (0.5)
原発不明癌	1,783	3 (0.2)	CRC (粘液腺癌)	215	1 (0.5)
前立腺癌 (腺癌)	5,148	3 (0.1)	肉腫 NOS	221	1 (0.5)
膵神経内分泌腫瘍	333	2 (0.6)	小腸癌	387	1 (0.3)
虫垂癌 (腺癌)	448	2 (0.4)	十二指腸癌 (腺癌)	434	1 (0.2)
十二指腸乳頭部癌	457	2 (0.4)	卵巣明細胞癌	888	1 (0.1)
子宮平滑筋肉腫	469	2 (0.4)	肝門部胆管癌	1,121	1 (0.1)
原発不明癌 (腺癌) NOS	617	2 (0.3)	胆嚢癌 (腺癌) NOS	1,207	1 (0.1)
膵癌 (腺癌)	11,868	2 (0.02)	食道癌 (扁平上皮癌)	1,467	1 (0.1)
膀胱 IMT	1	1 (100)	神経膠腫 NOS	1,757	1 (0.1)
多層ロゼット性胎児性腫瘍	2	1 (50.0)	膠芽腫	1,757	1 (0.1)
腎癌 (髄様癌)	2	1 (50.0)	高悪性度神経膠腫 NOS	1,757	1 (0.1)
線維形成性乳児神経節膠腫	3	1 (33.3)	胃癌 (腺癌)	2,118	1 (0.05)
組織球形樹状細胞肉腫	10	1 (10.0)	胆管癌	5,534	1 (0.02)
多形黄色星細胞腫	15	1 (6.7)	前立腺癌	5,647	1 (0.02)
胎児型横紋筋肉腫	35	1 (2.9)	CRC (腺癌)	11,666	1 (0.009)

なお、神経芽腫、甲状腺未分化癌等では、*ALK* 融合遺伝子に加えて *ALK* 活性化変異又は *ALK* 遺伝子コピー数増加の存在が報告されており、当該遺伝子異常も発癌に寄与することが示唆されている (Cancer

Discov 2012; 2: 495-502、Nat Rev Cancer 2013; 13: 397-411) ことに加えて、*ALK* 活性化変異又は *ALK* 遺伝子コピー数増加を有する固形癌患者も希少であることから、TACKLE 試験の対象は、がん種を問わず、*ALK* 融合遺伝子、*ALK* 活性化変異又は *ALK* 遺伝子コピー数増加を有する患者とした。

TACKLE 試験の対象患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されていること (Jpn J Clin Oncol 2017; 47: 1189-92 等) から、TACKLE 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、TACKLE 試験の有効性の解析対象における奏効率 [95%CI] (%) は 43.8 [19.8, 70.1] であった (7.1.1.2 参照)。また、*ALK* 遺伝子異常の種類別の奏効率の解析結果は表 12 のとおりであり、*ALK* 遺伝子異常を有する患者のうち、*ALK* 融合遺伝子陽性の患者においてのみ奏効が認められた。なお、TACKLE 試験の特別コホート及び追加コホートにおいて、*ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団の奏効率は、それぞれ 75.0% (3/4 例) 及び 100% (3/3 例) であった。

表 12 *ALK* 遺伝子異常の種類別の最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、画像中央判定、有効性の解析対象集団、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者 10 例	<i>ALK</i> 活性化変異を有する患者 4 例	<i>ALK</i> 遺伝子コピー数増加を有する患者 2 例
CR	1 (10.0)	0	0
PR	6 (60.0)	0	0
SD	1 (10.0)	2 (50.0)	0
PD	1 (10.0)	2 (50.0)	1 (50.0)
NE	1 (10.0)	0	1 (50.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	7 (70.0 [34.8, 93.3])	0 (0 [0, 60.2])	0 (0 [0, 84.2])

* : Clopper-Pearson 法

各がん種における *ALK* 融合遺伝子陽性の患者数は極めて少ないこと (表 11) から、臨床試験においてがん種ごとに有効性を評価することには限界があるものの、TACKLE 試験のすべてのコホートに組み入れられた *ALK* 融合遺伝子陽性の患者 17 例 (本体コホート : 10 例、特別コホート : 4 例、追加コホート 3 例) におけるがん種別の RECIST ver.1.1 に基づく画像中央判定による奏効率は表 13 のとおりであり、退形成性星細胞腫、上皮型悪性中皮腫及び子宮上皮性・間葉性混合性腫瘍 (ミューラー管混合性腫瘍) を除いて、奏効例が認められた。

表 13 TACKLE 試験に組み入れられた ALK 融合遺伝子陽性の患者におけるがん種別の最良総合効果及び奏効率 (RECIST ver.1.1、画像中央判定、すべてのコホート、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

がん種	例数 17 例	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
IMT	6	1	5	0	0	0	6 (100)
間葉系腫瘍	2	1	1	0	0	0	2 (100)
EIMS	2	0	1	0	1	0	1 (50.0)
退形成性星細胞腫	1	0	0	1	0	0	0
線維形成性乳児神経節膠腫	1	1	0	0	0	0	1 (100)
皮膚付属器癌 (アポクリン腺癌)	1	0	1	0	0	0	1 (100)
肝・肝内胆管上皮性腫瘍	1	0	1	0	0	0	1 (100)
小腸上皮性腫瘍 (腺癌 NOS)	1	0	1	0	0	0	1 (100)
上皮型悪性中皮腫	1	0	0	1	0	0	0
子宮上皮性・間葉性混合性腫瘍 (ミューラー管混合性腫瘍)	1	0	0	0	0	1	0

なお、TACKLE 試験のすべてのコホートの ALK 融合遺伝子陽性患者における RECIST ver.1.1 に基づく画像中央判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は図 1 のとおりであった。また、RECIST ver.1.1 に基づく画像中央判定による奏効期間¹⁴⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は未達 [9.2, 推定不能] であった。

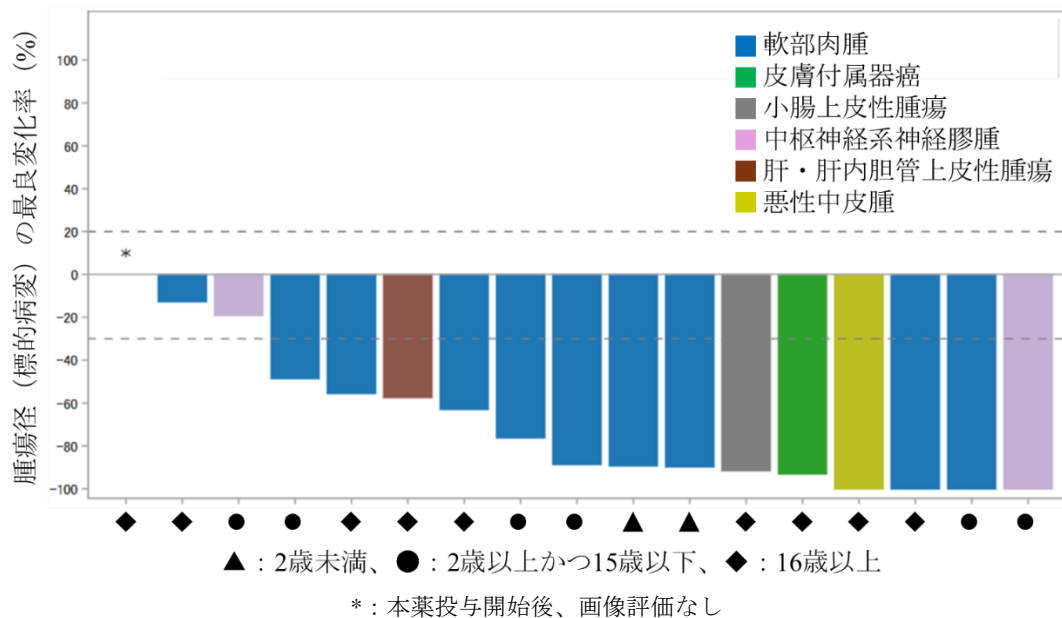


図 1 ALK 融合遺伝子陽性患者における腫瘍径 (標的病変) の最良変化率 (TACKLE 試験のすべてのコホート、RECIST ver.1.1、画像中央判定、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

上記の臨床試験成績に加え、下記の点を考慮すると、TACKLE 試験に組み入れられなかった ALK 融合遺伝子を有する固形癌に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

- ALK 遺伝子と他の遺伝子との融合により産生された ALK 融合タンパクにおける恒常的な ALK キナーゼの活性化を介して MAPK 等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されていること (Cancers (Basel) 2019; 11: 275、Nature 2007; 448: 561-6 等)

¹⁴⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定された患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。

- ALK 融合遺伝子は NSCLC の発癌に重要な原因遺伝子 (oncogenic driver) であると考えられること (「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」参照) に加え、あらゆるがん種で ALK 融合遺伝子の癌化への寄与は共通しており癌のドライバーとして働いている可能性があると考えられること (Cancer Discov 2012; 2: 495-502)
- ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした iMATRIX 試験のパート 1 におけるがん種別の最良総合効果及び奏効率の結果は表 14 のとおりであり、TACKLE 試験と本薬の用法・用量が異なるものの、中枢神経系腫瘍に対する RANO 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率、及び中枢神経系腫瘍以外のがん種に対する RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は、それぞれ 100% (5/5 例) 及び 81.8% (9/11 例) であったこと (7.2.1.1 参照)

表 14 iMATRIX 試験のパート 1 に組み入れられた ALK 融合遺伝子陽性の患者における
がん種別の最良総合効果及び奏効率
(中枢神経系腫瘍：RANO 基準、中枢神経系腫瘍以外のがん種：RECIST ver.1.1、
治験担当医師判定、有効性の解析対象、2024 年 7 月 16 日データカットオフ)

がん種	例数 16 例	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
IMT	5	0	4	1	0	0	4 (80.0)
高悪性度神経膠腫	4	0	4	0	0	0	4 (100)
腎細胞癌	2	0	2	0	0	0	2 (100)
中皮腫	1	0	1	0	0	0	1 (100)
腎芽腫	1	0	1	0	0	0	1 (100)
その他の中枢神経系腫瘍	1	0	1	0	0	0	1 (100)
EIMS	1	0	1	0	0	0	1 (100)
異型メラノサイト系腫瘍	1	0	0	1	0	0	0

- ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした TAPISTRY 試験のコホート C におけるがん種別の最良総合効果及び奏効率の結果は表 15 のとおりであり、TACKLE 試験と本薬の用法・用量が異なるものの、RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は 52.4% (11/21 例) であったこと (7.2.1.2 参照)

表 15 TAPISTRY 試験のコホート C に組み入れられた ALK 融合遺伝子陽性の患者における
がん種別の最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ)

がん種	例数 21 例	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
肉腫	5	1	2	1	0	1	3 (60.0)
CRC	4	0	3	1	0	0	3 (75.0)
膵癌	3	0	1	2	0	0	1 (33.3)
卵巣癌	3	0	0	3	0	0	0
子宮頸癌	1	0	0	0	1	0	0
子宮体癌	1	0	0	0	1	0	0
腎臓癌	1	0	1	0	0	0	1 (100)
悪性黒色腫	1	0	1	0	0	0	1 (100)
神経内分泌・副腎腫瘍	1	0	1	0	0	0	1 (100)
原発不明癌	1	0	1	0	0	0	1 (100)

- ALK 遺伝子異常を有する進行固形癌患者を対象とした海外第 II a 相試験 (MyPathway 試験) において、TACKLE 試験と本薬の用法・用量が異なる (600 mg BID 経口投与) もの、ALK 融合遺伝子陽性の患者におけるがん種別の RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果及び奏効率は表 16 のとおりであったこと (Cancer Res 2022; 82: Abstract CT032)

表 16 MyPathway 試験に組み入れられた ALK 融合遺伝子陽性の患者におけるがん種別の最良総合効果及び奏効率 (RECICT ver 1.1、治験担当医師判定、2021 年 11 月 18 日データカットオフ)

がん種	例数 10 例	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
		CR	PR	SD	PD	NE	
結腸癌 (腺癌)	3	0	1	1	1	0	1 (33.3)
悪性中皮腫	1	0	1	0	0	0	1 (100)
乳頭状尿路上皮癌	1	0	1	0	0	0	1 (100)
子宮平滑筋肉腫	1	0	0	1	0	0	0
膵癌 (腺癌)	1	0	0	1	0	0	0
食道癌 (腺癌)	1	0	0	0	1	0	0
子宮漿液性癌	1	0	0	0	1	0	0
子宮 IMT	1	0	0	0	0	1	0

- ALK 融合遺伝子を有する複数のがん種において、本薬投与による腫瘍縮小が認められた旨が報告されていること (表 10)

また、化学療法歴のない患者における本薬の有効性について、申請者は以下のように説明している。TACKLE 試験のすべてのコホートの ALK 融合遺伝子陽性の患者のうち、化学療法歴のない患者集団 (8 例) における画像中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、87.5 [47.4, 99.7] であった。単純な比較は困難であるものの、当該結果は TACKLE 試験に組み入れられた各がん種に対する既存の一次治療の奏効率 (表 17) を概ね上回っており、TACKLE 試験では標準的治療が存在しない患者も対象とされていたこと等を踏まえると、化学療法歴のない患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

表 17 TACKLE 試験に登録された各がん種における既存の一次治療の奏効率

がん種	治療薬	奏効率	文献
軟部肉腫	ドキシソルビシン	14%	Lancet Oncol 2014; 15: 415-23
	ドキシソルビシン/イホスファミド	26%	
神経膠腫 (退形成性星細胞腫)	テモゾロミド、ベバシズマブ等	11~32%	癌と化学療法 2006; 33: 1279-85 等
皮膚付属器癌 (アポクリン腺癌)	ニボルマブ	19.4%	令和 6 年 1 月 12 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴 静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同 点滴静注 240 mg
小腸上皮性腫瘍	mFOLFOX6	45%	Int J Clin Oncol 2017; 22: 905-12
悪性中皮腫 (腹膜・精巣鞘膜中皮腫)	ニボルマブ	35.7%	Oncology 2023; 101: 257-61
子宮上皮性・間葉性 混合性腫瘍	カルボプラチン/パクリタキセル等	16.3~54%	J Clin Oncol 2010; 28: 2727-31 等

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TACKLE 試験を主要な臨床試験とした ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性の評価には、下記の点から限界があると考ええる。

- ALK 融合遺伝子陽性の患者集団は、TACKLE 試験の有効性の解析対象の部分集団であること
- TACKLE 試験に組み入れられた IMT 以外の各がん種の患者数は極めて限られており、複数例で有効性の評価ができなかったがん種も一定数存在していること

しかしながら、ALK 融合遺伝子は複数のがん種において腫瘍細胞の増殖・生存に寄与している (Cancer Discov 2012; 2: 495-502 等) との腫瘍生物学的な背景等を踏まえると、異なるがん種を纏めて評価することは許容可能と考える。

また、TACKLE 試験で組み入れられた複数のがん種で奏効が認められていること（表 13）に加え、本薬の作用機序を含めた下記の点を踏まえると、がん種にかかわらず *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 本薬は腫瘍細胞の増殖の本体（oncogenic driver）である *ALK* 融合遺伝子により生じる *ALK* 融合タンパクを標的とした薬剤であること
- 本薬は、活性化した *ALK* 融合キナーゼにおける ATP-binding pocket への ATP の結合を競合的に阻害することで、キナーゼ活性を抑制し、細胞増殖抑制作用を示すこと
- *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の一定の有効性が示されていること（「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」参照）
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、複数のがん種に対して本薬投与が治療選択肢の一つとして推奨されていること
- 本薬の用法・用量は異なるものの、海外の臨床試験においても *ALK* 融合遺伝子陽性の複数のがん種において、本薬投与による奏効が認められていること
- *ALK* 融合遺伝子陽性の複数のがん種において、本薬投与による腫瘍縮小が認められた旨が報告されていること
- *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における診断・治療体系について、明確な国内外差はないと考えること
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 6 年 7 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 150 mg」参照）

ただし、NSCLC 及び IMT 以外のがん種に対する有効性については、製造販売後の一定期間、本薬が投与された患者の全例を対象とした情報収集を行い、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した（7.R.7 参照）。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 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* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象¹⁵⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、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、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

¹⁵⁾ ILD、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、腎機能障害、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔、血栓塞栓症及び溶血性貧血（「令和 6 年 7 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 150 mg」等参照）

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、TACKLE 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。

TACKLE 試験における安全性の概要は表 18 のとおりであった。

表 18 安全性の概要 (TACKLE 試験、安全性の解析対象、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)
	26 例
全有害事象	25 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	6 (23.1)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)
重篤な有害事象	7 (26.9)
投与中止に至った有害事象	1 (3.8)
休薬に至った有害事象	8 (30.8)

TACKLE 試験において、発現割合が高かった有害事象は表 19 のとおりであった。なお、発現割合が 5%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 19 発現割合が一定以上の有害事象*
(TACKLE 試験、安全性の解析対象、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	26 例
全有害事象	
貧血	8 (30.8)
リンパ球数減少	6 (23.1)
好中球数減少	6 (23.1)
便秘	5 (19.2)
発熱	5 (19.2)
COVID-19	5 (19.2)
頭痛	5 (19.2)
下痢	4 (15.4)
血中クレアチニン増加	4 (15.4)
嘔吐	3 (11.5)
倦怠感	3 (11.5)
上気道感染	3 (11.5)
高ビリルビン血症	3 (11.5)
アレルギー性鼻炎	3 (11.5)
低アルブミン血症	3 (11.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (11.5)
AST 増加	3 (11.5)
血中 CK 増加	3 (11.5)
白血球数減少	3 (11.5)
Grade 3 以上の有害事象	
斑状丘疹状皮疹	2 (7.7)
死亡に至った有害事象	
悪性新生物進行	1 (3.8)
重篤な有害事象	
医療機器関連感染	2 (7.7)
休薬に至った有害事象	
COVID-19	3 (11.5)
斑状丘疹状皮疹	2 (7.7)

*：発現割合が以下に該当する事象を記載した。

全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 3%以上

また、申請者は、TACKLE 試験の安全性情報を基に、年齢区分別の本薬の安全性について、以下のよう
に説明している。

TACKLE 試験における年齢区分別の安全性の概要は表 20 のとおりであった。TACKLE 試験において、
16 歳以上の集団と比較して、2 歳未満又は 2 歳以上 16 歳未満の集団のいずれかにおいて発現割合が高
かった事象は表 21 のとおりであった。なお、2 歳未満又は 2 歳以上 16 歳未満の集団で発現割合が 10%
以上高く、かつ 2 例以上で発現した Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、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 20 年齢区分別の安全性の概要 (TACKLE 試験、安全性の解析対象、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	2 歳未満 2 例	2 歳以上 16 歳未満 10 例	16 歳以上 14 例
全有害事象	2 (100)	10 (100)	13 (92.9)
Grade 3 以上の有害事象	0	3 (30.0)	3 (21.4)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (7.1)
重篤な有害事象	0	3 (30.0)	4 (28.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (7.1)
休薬に至った有害事象	0	4 (40.0)	4 (28.6)

表 21 16 歳以上の集団と比較して、2 歳未満又は 2 歳以上 16 歳未満の集団で発現割合が一定以上高かった有害事象*
(TACKLE 試験、安全性の解析対象、2023 年 10 月 19 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)		
	2 歳未満 2 例	2 歳以上 16 歳未満 10 例	16 歳以上 14 例
全有害事象			
好中球数減少	1 (50.0)	4 (40.0)	1 (7.1)
上気道感染	0	3 (30.0)	0
嘔吐	0	3 (30.0)	0
上咽頭炎	0	2 (20.0)	0
蛋白尿	0	2 (20.0)	0
重篤な有害事象			
医療機器関連感染	0	2 (20.0)	0

*：全有害事象は 20%以上高く、かつ 2 例以上で発現した事象、それ以外は 10%以上高く、かつ 2 例以上で発現した
事象

さらに、申請者は、TACKLE 試験と、既承認の効能・効果に対する承認時にされた臨床試験で本薬が
投与された患者集団との間の安全性プロファイルの差異について、以下のよう説明している。

TACKLE 試験の安全性解析対象のうち、300 mg BID 投与集団と、下記①の臨床試験の本薬群及び下記
②の臨床試験の 300 mg BID 投与集団における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 22 のとおりで
あった。

- ① ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (JO28928 試験)
- ② 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)

上記①の本薬群及び②の 300 mg BID 投与集団のいずれかと比較して TACKLE 試験の 300 mg BID 投
与集団で発現割合が高かった有害事象は表 23 のとおりであった。なお、上記①の本薬群及び②の 300 mg
BID 投与集団のいずれかと比較して、TACKLE 試験の 300 mg BID 投与集団で発現割合が 5%以上高く、

かつ2例以上で発現した死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 22 本薬 300 mg BID 投与における既承認の効能・効果の対象患者と比較した安全性の概要

	例数 (%)		
	TACKLE 試験 16 例	JO28928 試験 103 例	ALC-ALCL 試験 8 例
全有害事象	15 (93.8)	100 (97.1)	8 (100)
Grade 3 以上の有害事象	4 (25.0)	27 (26.2)	5 (62.5)
死亡に至った有害事象	1 (6.3)	0	1 (12.5)
重篤な有害事象	4 (25.0)	15 (14.6)	2 (25.0)
投与中止に至った有害事象	1 (6.3)	9 (8.7)	0
休薬に至った有害事象	5 (31.3)	25 (24.3)	0

表 23 本薬 300 mg BID 投与における既承認の効能・効果の対象患者と比較して ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者で発現割合が一定以上高かった有害事象*

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)		
	TACKLE 試験 16 例	JO28928 試験 103 例	ALC-ALCL 試験 8 例
全有害事象			
貧血	5 (31.3)	6 (5.8)	0
リンパ球減少	4 (25.0)	1 (1.0)	0
COVID-19	3 (18.8)	0	0
低アルブミン血症	3 (18.8)	0	0
顎骨壊死	2 (12.5)	0	0
高ビリルビン血症	2 (12.5)	0	0
Grade 3 以上の有害事象			
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5)	3 (2.9)	0
休薬に至った有害事象			
斑状丘疹状皮疹	2 (12.5)	3 (2.9)	0

*：全有害事象は10%以上、それ以外は5%以上高く、かつ2例以上で発現した事象

また、TACKLE 試験の安全性解析対象のうち、150 mg BID 投与集団と、上記②の150 mg BID 投与集団における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 24 のとおりであった。

上記②の150 mg BID 投与集団では発現せず、TACKLE 試験の150 mg BID 集団で発現した有害事象は表 25 のとおりであった。なお、上記②の150 mg BID 投与集団では発現せず、TACKLE 試験の150 mg BID 集団で発現した死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 24 本薬 150 mg BID 投与における既承認の効能・効果の対象患者と比較した安全性の概要

	例数 (%)	
	TACKLE 試験 6 例	ALC-ALCL 試験 2 例
全有害事象	6 (100)	2 (100)
Grade 3 以上の有害事象	1 (16.7)	0
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (16.7)	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	2 (33.3)	0

表 25 本薬 150 mg BID 投与において既承認の効能・効果の対象患者では発現せず本一変申請の対象患者で発現した有害事象*

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)
	TACKLE 試験 6 例
全有害事象	
好中球数減少	3 (50.0)
COVID-19	2 (33.3)
リンパ球数減少	2 (33.3)
上咽頭炎	2 (33.3)
白血球数減少	2 (33.3)
貧血	2 (33.3)
Grade 3 以上の有害事象	
好中球数減少	1 (16.7)
脱水	1 (16.7)
重篤な有害事象	
ウイルス感染	1 (16.7)
脱水	1 (16.7)
休薬に至った有害事象	
COVID-19	2 (33.3)
ウイルス感染	1 (16.7)
ジスキネジア	1 (16.7)
脱水	1 (16.7)

*：全有害事象は 2 例以上、それ以外は 1 例以上で発現した事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

TACKLE 試験の安全性の解析対象とされた患者において認められ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。しかしながら、TACKLE 試験において一定以上の発現が認められた有害事象のうち、本薬との因果関係が否定できない事象は、原疾患の影響が否定できない低アルブミン血症を除きすべて既知の有害事象であったこと、TACKLE 試験で認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象について、重篤な医療機器関連感染 1 例を除く 7 例はいずれも本薬との因果関係が否定されていること、及び TACKLE 試験の安全性の解析対象と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験との比較において、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、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対しても本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の効能・効果及び効能・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（既承認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
ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の固形癌 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	〈ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の固形癌 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 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉 <ul style="list-style-type: none"> 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。 〈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〉 <ul style="list-style-type: none"> 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した（既承認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
ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 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	〈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〉 (現行の内容から変更なし) <u>〈ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌を除く）〉</u> <ul style="list-style-type: none"> <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。</u> <u>臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、各がん種における国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に本薬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。</u> <u>本薬の手術の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> 〈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〉 (現行の内容から変更なし)

7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

TACKLE 試験において確認された本薬の有効性 (7.R.2 参照) 及び安全性 (7.R.3 参照) を考慮すると、本薬は、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、下記の点等を踏まえると、化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対しても本薬は治療選択肢となる可能性はあると考える (7.R.2.1 参照)。

- TACKLE 試験で示された化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の各がん種に対する本薬の奏効率は、それぞれの既存の一次治療と比較して良好又は同程度であったこと
- 軟部肉腫、原発不明癌等、ALK 融合遺伝子が認められるがん種において、標準的な治療が確立していないがん種もあること
- CRC、前立腺癌等の ALK 融合遺伝子が認められる各がん種に対する標準的な治療として推奨される一次治療の奏効率は約 30～60%程度 (Lancet Oncol 2013; 14: 1278-86、J Clin Oncol 2008; 26: 242-5 等) であり、TACKLE 試験の化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の患者集団における本薬の奏効率 (87.5%) と明確な差異は認められていないこと

以上より、本一変申請に係る本薬の効能・効果を「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」と設定した。なお、既承認の効能・効果である「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」は「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」に含まれると考えることから、切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果は削除する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である *ALK* 融合遺伝子により生じる *ALK* 融合タンパクを標的とした薬剤であり、TACKLE 試験で組み入れられた複数のがん種で奏効が認められていること等から、がん種にかかわらず *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の臨床的有用性が期待できること (7.R.2.1 参照) 等も考慮し、本薬の効能・効果に関する上記の申請者の説明を了承した。

ただし下記の点等を踏まえると、TACKLE 試験における本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等も参考に本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する旨を注意喚起することが適切と考える。

- 化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する臨床試験成績は限られていること
- 本一変申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報は得られていないこと
- 標準的治療が確立しているがん種において、本薬と当該治療の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと

また、本薬の手術の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、手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起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、TACKLE 試験におけるがん種ごとの奏効率の結果を情報提供した上で、本一変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について、以下のように設定することが適切と判断した。

<効能・効果>

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、各がん種における国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に本薬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。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 *ALK* 融合遺伝子検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *ALK* 融合遺伝子検査について、以下のように説明している。

TACKLE 試験の対象は、原則として FoundationOne CDx（臨床試験用）による検査結果に基づき *ALK* 遺伝子異常陽性と判定された患者と規定されていたものの、FoundationOne CDx（臨床試験用）以外の検査により *ALK* 遺伝子異常が検出され、検体量不足等の理由で FoundationOne CDx（臨床試験用）による検査を実施できない患者は、治験調整事務局の判断で組入れ可能であった（7.1.1.2 参照）。その結果、TACKLE 試験に組み入れられた 17 例の *ALK* 融合遺伝子陽性患者のうち、FoundationOne CDx 検査以外の検査法の結果に基づいて組み入れられた患者は 1 例¹⁶⁾であった。また、FoundationOne CDx 検査による検査結果に基づいて組み入れられた患者における奏効率は 75.0%（12/16 例）であり、全体集団における奏効率と明確に異なる傾向は認められなかった。本薬投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、中外製薬株式会社より一変申請された「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」は、FoundationOne CDx（臨床試験用）と測定原理、用いる試薬等が同様であり、*ALK* 融合遺伝子の検出性能も同等である。

以上より、本薬の使用にあたっては「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であり、下記の内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量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（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量			用法・用量に関連する注意
〈<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の固形癌〉 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。 ただし、16 歳未満の患者にはアレクチニブとして体重に合わせて次の用量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与する。			〈<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の固形癌 <u>〈<i>ALK</i> 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 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉</u> ・副作用により休業する場合、回復後は休業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。 〈 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉 ・副作用発現時における本薬の休業・減量・中止の目安について
体重	1 日量	1 回投与量 (朝/夕)	
6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg	
15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg	
25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg	
35 kg 以上	600 mg	300 mg/300 mg	
〈<i>ALK</i> 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。 〈 <i>ALK</i> 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 <i>ALK</i> 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。			

¹⁶⁾ TOP2 癌遺伝子プロファイリング解析によって *ALK* 融合遺伝子が検出された。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」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について、下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追記、取消線部削除）。

用法・用量			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。 通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。			〈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。														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>1日量</th> <th>1回投与量 (朝/夕)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 kg 以上 15 kg 未満</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg/0 mg</td> </tr> <tr> <td>15 kg 以上 25 kg 未満</td> <td>300 mg</td> <td>150 mg/150 mg</td> </tr> <tr> <td>25 kg 以上 35 kg 未満</td> <td>450 mg</td> <td>300 mg/150 mg</td> </tr> <tr> <td>35 kg 以上</td> <td>600 mg</td> <td>300 mg/300 mg</td> </tr> </tbody> </table>				体重	1日量	1回投与量 (朝/夕)	6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg	15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg	25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg	35 kg 以上	600 mg
体重	1日量	1回投与量 (朝/夕)															
6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg															
15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg															
25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg															
35 kg 以上	600 mg	300 mg/300 mg															
〈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。			〈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。														

7.R.5.1 成人患者における本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る成人患者に対する本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

TACKLE 試験において、16歳以上の患者に対する本薬の用法・用量は、既承認の切除不能な進行・再発のNSCLCに係る用法・用量と同一の300 mg BIDと設定された。TACKLE 試験の有効性の解析対象のうち、16歳以上のALK 融合遺伝子陽性の患者における奏効率は66.7%（6/9例）であり、有効性の解析対象全体の奏効率（表8）と明確に異なる傾向は認められなかった。また、TACKLE 試験の安全性解析対象のうち、16歳以上の患者において、忍容可能な安全性プロファイルが示された（7.R.3.1参照）。

以上より、本薬の成人患者に対する用法・用量を300 mg BIDと設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 小児患者における本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る小児患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

① 2歳以上16歳未満の患者における本薬の用法・用量

PANDA 試験における本薬の用法・用量（第2用量）は、PPKモデルを用いて、成人患者に本薬300 mg BIDを反復投与した際の曝露量と同程度以下となるように設定された。その結果、DLTは認められなかったことから、PANDA 試験における第2用量が2歳以上の患者におけるRP2Dと決定された（7.1.1.1参照）。

TACKLE 試験において、2 歳以上 16 歳未満の患者に対する用法・用量は上記の RP2D と設定され、TACKLE 試験の有効性の解析対象のうち、2 歳以上 16 歳未満の ALK 融合遺伝子陽性の患者は 1 例であり、最良総合効果は PR であった。また、特別コホート及び追加コホートに組み入れられた患者のうち、2 歳以上 16 歳未満の ALK 融合遺伝子陽性の患者はそれぞれ 3 例及び 2 例であり、当該 5 例における奏効率は 80.0% (4/5 例) であった。

また、TACKLE 試験の安全性解析対象のうち、2 歳以上 16 歳未満の患者における安全性プロファイルは、16 歳以上の患者及び既承認の効能・効果に係る臨床試験における本薬の安全性プロファイル（「令和 6 年 7 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 150 mg」等参照）と明確な差異は認められなかった（7.R.3.1 参照）。

② 2 歳未満の患者における本薬の用法・用量

TACKLE 試験では、2 歳未満の患者に対する本薬の用法・用量として、年齢区分別に 1 回用量が 150 mg を超えない用量が設定され、20 mg カプセルが用いられていたものの、当該カプセル剤は現在製造販売されていないこと等から、150 mg カプセルで設定可能な用法・用量を PPK 解析¹⁷⁾ 及び臨床試験成績に基づき検討した。

PPK モデルを用いて、本薬 150 mg を QD 投与した時の曝露量を体重ごとにシミュレーション¹⁸⁾ した結果は図 2 及び表 26 のとおりであり、体重 4 kg 以上の患者に本薬 150 mg を QD 投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC は、既承認の成人の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における術後補助療法に係る用法・用量である本薬 600 mg を BID 投与した際の C_{max} 及び AUC を超えないと推定された。しかしながら、本検討に用いられた PPK モデルは成人患者のデータのみに基づき構築されていること等から PPK 解析の推定精度には懸念があり、当該結果のみに基づき 2 歳未満の患者の用法・用量を設定することは困難であると考えた。

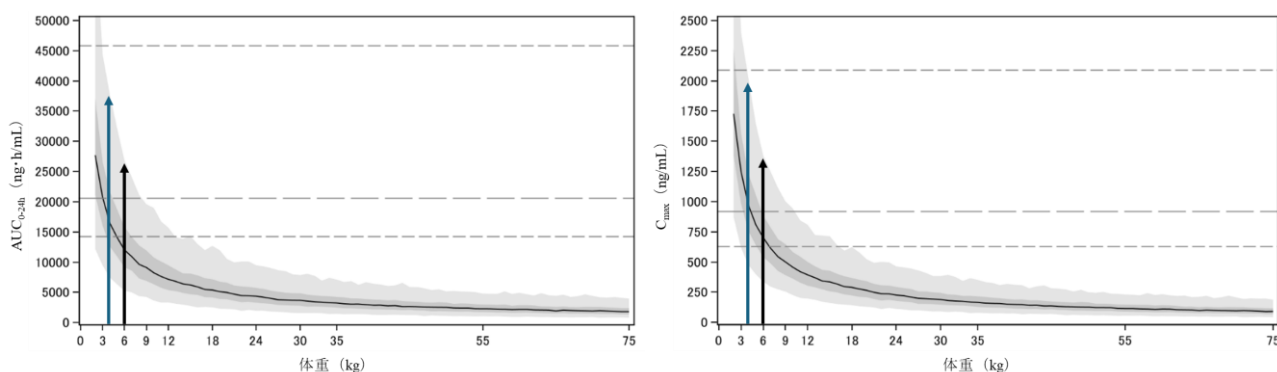


図 2 PPK 解析による曝露量の推定値

左図：AUC_{0-24h}、右図： C_{max} 、実線は推定値の中央値、薄いグレー部分：推定値の 95% 予測区間、濃いグレー部分：推定値の 50% 予測区間、幅広の点線：成人患者に本薬 600 mg を BID 投与した際の中央値（推定値）、幅狭の点線：成人患者に本薬 600 mg を BID 投与した際の推定値の 95 パーセンタイル（上）及び 5 パーセンタイル（下）、矢印：体重 4 kg（青）又は 6 kg（黒）の患者における推定値の 95% 予測区間上限

¹⁷⁾ 成人の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（NP28673 試験及び NP28761 試験）から得られたデータに基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（NONMEM Version 7.4.3）。なお、本試験の PK は、1 次消失過程と 0 及び 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述され、CL/F 及び Vd/F に対して体重が共変量として組み込まれている。

¹⁸⁾ 体重 2~75 kg まで 1 kg 刻みで計 74 グループを設定し、各グループにおいて仮想患者 1,000 例のシミュレーションを実施した。

- PPK 解析で推定された、体重 6 kg の患者に本薬 150 mg を QD 投与した際の本薬の C_{max} の範囲は、ALINA 試験において成人患者に本薬 600 mg を BID 投与した際の本薬の C_{max} の範囲を超えないこと（図 2）
- ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした本薬の特定使用成績調査において、1 歳かつ体重 8.5 kg の患者に対して本薬 150 mg が QD 投与され、有害事象の発現は認められなかった旨が報告されていること
- TACKLE 試験において、2 歳未満かつ体重 6 kg 以上の ALK 融合遺伝子陽性の患者は、特別コホート及び追加コホートにそれぞれ 1 例ずつ組み入れられた。当該 2 例における用法・用量は、本薬 20 mg を QD 又は BID 投与とされ、最良総合効果はいずれも PR であった。2 歳未満かつ体重 6 kg 以上の患者において、150 mg QD 投与による本薬の曝露量は、TACKLE 試験で設定された用法・用量による本薬の曝露量を上回ると想定されることから、2 歳未満かつ体重 6 kg 以上の患者における本薬 150 mg QD 投与の有効性は期待できること

以上より、16 歳未満の患者に対する本薬の用法・用量を表 29 のように設定した。なお、既承認の「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果に係る小児に対する用法・用量は設定されていないものの、NSCLC 患者とその他の固形癌患者との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）等を考慮すると、NSCLC を含む固形癌に対して小児患者に係る用法・用量を設定することは可能と考える。

表 29 小児患者に対する本薬の用法・用量

体重	1 日量	1 回投与量（朝/夕）
6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg
15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg
25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg
35 kg 以上	600 mg	300 mg/300 mg

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

2 歳以上 16 歳未満の患者における本薬の用法・用量について、申請者の説明を了承した。また、iMATRIX 試験等における本薬の投与経験を踏まえた 2 歳未満の患者における本薬の用法・用量に関する申請者の説明について、一定の理解は可能と考える。ただし、PPK 解析に基づく推定には限界があること、及び 2 歳未満の患者に対して本薬 150 mg QD 投与をした経験はなく、当該用量は TACKLE 試験における設定を上回ることから、製造販売後の一定期間、本薬が投与された小児患者全例を対象として安全性情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した（7.R.7 参照）。また、カプセル剤の服用が困難な小児患者に対して、異なる剤形の製剤を開発する必要性について、引き続き検討すべきと考える。

なお、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に係る用法・用量は、成人及び小児を分け、以下のように整備して設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

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。

通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与する。

体重	1 日量	1 回投与量 (朝/夕)
6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg
15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg
25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg
35 kg 以上	600 mg	300 mg/300 mg

7.R.6 RMP (案) について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP²⁰⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.2 本薬の臨床的位置付け及び有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 用法・用量について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP (案) において、有効性に関する検討事項に「ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (NSCLC 及び IMT を除く) における有効性」、重要な不足情報に「小児患者における使用」を追加し、表 30 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 30 RMP (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
<ul style="list-style-type: none"> ILD 肝機能障害 好中球減少及び白血球減少 腎機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> 徐脈 QT 間隔延長 視覚障害 消化管穿孔 血栓塞栓症 溶血性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> 小児患者における使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (NSCLC 及び IMT を除く) 患者に対する使用実態下における有効性 		
下線：本一変申請において追加する事項		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果と NSCLC 以外の ALK 融合遺伝子陽性の固形癌との間に明確な安全性プロファイルの差異は認められていないこと (7.R.3 参照) から、本一変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、現時点では、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における本薬の安全性を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

また、TACKLE 試験において 2 歳以上の患者が 2 例以上登録されたがん種は IMT に限られていたこと等から、NSCLC 及び IMT を除く ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に本薬が投与された全例に対する、製造販売後の使用実態下における本薬の有効性を検討することを目的とした下記の製造販売後調査の実施を計画している。

- 有効性の主要評価項目：使用実態下での ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (NSCLC 及び IMT を除く) 患者における奏効率の算出を設定した。
- 調査予定症例数：ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者は極めて限られていることから、可能な限り多くの患者を登録するために目標症例数は設定せず、本一変申請に対する承認取得から 3 年 8 カ月間に本薬が投与されるすべての ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (NSCLC 及び IMT を除く) 患者を登録することとした。

²⁰⁾ 「令和 7 年 9 月 18 日付け RMP アレセンサカプセル 150 mg」

- 観察期間：TACKLE 試験において、奏効が得られるまでの期間の四分位範囲 75%点が 2.1 カ月であったこと及び実臨床下における評価時点を踏まえ、4 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、製造販売後の一定期間は本薬が投与された小児患者の全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

- 臨床試験において検討された小児の症例数は限られていること
- 2 歳未満の *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬 150 mg QD の投与経験はなく、当該用量は TACKLE 試験における設定を上回ること（7.R.5.2 参照）

本調査の安全性検討事項については、ILD、肝機能障害、好中球減少及び白血球減少、腎機能障害、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔、血栓塞栓症及び溶血性貧血を設定することが適切と判断した。

調査予定症例数については、本薬の投与対象となる小児患者は極めて限られることから、調査予定症例数は設定せずに、再審査期間を考慮した最大期間で設定をした登録期間中に投与が開始された全症例とし、観察期間は安全性検討事項の発現状況を考慮した上で設定することが適切と判断した。

また、本薬の NSCLC 及び IMT を除く *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する有効性に関する調査については、申請者の説明を了承した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間に関して、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国内第 I 相試験（PANDA 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/9 例（88.9%）に認められた。

発現割合が 20%以上の有害事象は、発熱、貧血及び血小板数減少各 5 例（55.6%）、好中球数減少 4 例（44.4%）、上気道感染、四肢痛、リンパ球数減少及び白血球数減少各 3 例（33.3%）、嘔吐及び AST 増加各 2 例（22.2%）であった。

重篤な有害事象は 3/9 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、カテーテル除去、カテーテル留置部位疼痛、気胸及び上気道感染各 1 例（11.1%）であり、うち、気胸及び上気道感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第Ⅱ相試験 (TACKLE 試験)

有害事象は25/26例(96.2%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は19/26例(73.1%)に認められた(一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイルについて」の項参照)。

7.3.3 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (iMATRIX 試験 パート1)

有害事象は20/21例(95.2%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は18/21例(85.7%)に認められた。

発現割合が20%以上の有害事象は、貧血10例(47.6%)、血中CPK増加8例(38.1%)、発熱7例(33.3%)、腹痛、咳嗽、頭痛、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加各6例(28.6%)、便秘、インフルエンザ様疾患、疲労、味覚不全及び血中クレアチニン増加各5例(23.8%)であった。

重篤な有害事象は5/21例(23.8%)に認められた。発現割合が5%以上の重篤な有害事象は、発熱3例(14.3%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は1/21例(4.8%)に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は視神経症1例(4.8%)であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (TAPISTRY 試験 コホートC)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は24/25例(96.0%)に認められた。

発現割合が20%以上の有害事象は、便秘9例(36.0%)、疲労及び貧血各7例(28.0%)、悪心及び筋肉痛各6例(24.0%)、嘔吐、COVID-19、関節痛及び血中ビリルビン増加各5例(20.0%)であった。

重篤な有害事象は7/25例(28.0%)に認められた。発現割合が5%以上の重篤な有害事象は、股関節部骨折2例(8.0%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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 5.3.5.2-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬はALK融合遺伝子陽性の進行・

再発の固形癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項については、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8年4月14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7年6月26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 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、生後7カ月以上の*ALK* 遺伝子異常を有する進行・再発の固形癌患者を対象とした国内第II相試験(TACKLE試験)の本体コホートにおいて、*ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団における奏効率 [95%CI] (%) は70.0 [34.8, 93.3] (7/10例)であったことに加え、以下の点を考慮すると、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 本薬は、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である *ALK* 融合遺伝子により生じる *ALK* 融合タンパクを標的とした薬剤であること
- 本薬は、活性化した *ALK* 融合キナーゼにおける ATP-binding pocket への ATP の結合を競合的に阻害することで、キナーゼ活性を抑制し、細胞増殖抑制作用を示すこと
- *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の一定の有効性が示されていること
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、複数のがん種に対して本薬投与が治療選択肢の一つとして推奨されていること
- 本薬の用法・用量は異なるものの、海外の臨床試験においても *ALK* 融合遺伝子陽性の複数のがん種において、本薬投与による奏効が認められていること
- *ALK* 融合遺伝子陽性の複数のがん種において、本薬投与による腫瘍縮小が認められた旨が報告されていること
- *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における診断・治療体系について、明確な国内外差はないと考えること
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと

ただし、NSCLC 及び IMT 以外のがん種に対する有効性については、製造販売後の一定期間、本薬が投与された患者の全例を対象とした情報収集を行い、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²¹⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、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、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対し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 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（既承認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
ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 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	〈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〉 (現行の内容から変更なし) 〈ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (非小細胞肺癌を除く)〉 ・ <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。</u> ・ <u>臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、各がん種における国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に本薬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。</u> ・ <u>本薬の手術の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> 〈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〉 (現行の内容から変更なし)

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、専門委員からは以下の意見が出されたが、機構は、現時点の固形癌に関する複数の国内診療ガイドラインにおいて周術期の薬物療法は「補助療法」と記載されていること等を踏まえ、上記の設定とすることが適切と判断し、専門委員より了承された。

²¹⁾ ILD、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、腎機能障害、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔、血栓塞栓症及び溶血性貧血（「令和 6 年 7 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 150 mg」等参照）

- 周術期の薬物療法は手術の補助として行われるものではなく、根治等を目的とした治療であると考えられるため、効能・効果に関連する注意における「手術の補助療法」という文言は「術前・術後薬物療法」等とすることが適切である。

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について、下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量			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。 通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。			〈ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉 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 ・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〉 ・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													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>1日量</th> <th>1回投与量 (朝/夕)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 kg 以上 15 kg 未満</td> <td>150 mg</td> <td>150 mg/0 mg</td> </tr> <tr> <td>15 kg 以上 25 kg 未満</td> <td>300 mg</td> <td>150 mg/150 mg</td> </tr> <tr> <td>25 kg 以上 35 kg 未満</td> <td>450 mg</td> <td>300 mg/150 mg</td> </tr> <tr> <td>35 kg 以上</td> <td>600 mg</td> <td>300 mg/300 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	1日量		1回投与量 (朝/夕)	6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg	15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg	25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg	35 kg 以上	600 mg	300 mg/300 mg
体重	1日量	1回投与量 (朝/夕)														
6 kg 以上 15 kg 未満	150 mg	150 mg/0 mg														
15 kg 以上 25 kg 未満	300 mg	150 mg/150 mg														
25 kg 以上 35 kg 未満	450 mg	300 mg/150 mg														
35 kg 以上	600 mg	300 mg/300 mg														
〈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。																

ただし、2歳未満の患者に対して本薬150 mg QD 投与をした経験はなく、当該用量はTACKLE試験における設定を上回ること等から、製造販売後の一定期間、本薬が投与された小児患者全例を対象として安全性情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・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 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬のRMP（案）において、表31に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 31 RMP (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
<ul style="list-style-type: none"> ILD 肝機能障害 好中球減少及び白血球減少 腎機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> 徐脈 QT 間隔延長 視覚障害 消化管穿孔 血栓塞栓症 溶血性貧血 	<ul style="list-style-type: none"> 小児患者における使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (NSCLC 及び IMT を除く) 患者に対する使用実態下における有効性 		

下線：本一変申請において追加する事項

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、本一変申請に係る本薬の RMP (案) において、表 32 及び表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 32 RMP (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
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL の小児患者を対象とした特定使用成績調査 ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 33 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本薬の使用実態下における以下を確認すること <ul style="list-style-type: none"> NSCLC 及び IMT：小児 (16 歳未満) の安全性 NSCLC 及び IMT 以外の固形癌：有効性及び安全性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本一変申請に対する承認取得日から登録期間終了までに本薬を使用予定である以下のすべての患者 <ul style="list-style-type: none"> 小児：ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 成人：ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 (NSCLC 及び IMT を除く)
観察期間	5 カ月
予定症例数	登録期間中に本薬が投与され、上記の対象患者に該当する全例
主な調査項目	有効性に関する検討事項：ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (NSCLC 及び IMT を除く) 患者に対する使用実態下における有効性 (効果判定) 安全性検討事項：小児患者における使用、ILD、肝機能障害、好中球減少、白血球減少、腎機能障害、徐脈、QT 間隔延長、視覚障害、消化管穿孔、血栓塞栓症及び溶血性貧血 上記以外の主な調査項目：患者背景 (年齢、性別、既往歴、前治療歴等)、本薬の投与状況、有害事象等

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、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えない

と判断する。また、本一変申請は希少疾病用医薬品として指定された効能・効果のみを有する医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本一変申請に係る効能・効果の再審査期間は5年10カ月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、取消線部削除)

- ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
- ~~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、取消線部削除)

〈ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

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。

通常、小児にはアレクチニブとして体重に合わせて次の投与量を1日1回又は1日2回経口投与する。

体重	1日量	1回投与量 (朝/夕)
6kg以上15kg未満	150mg	150mg/0mg
15kg以上25kg未満	300mg	150mg/150mg
25kg以上35kg未満	450mg	300mg/150mg
35kg以上	600mg	300mg/300mg

~~〈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。~~

~~〈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。~~

~~〈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。~~

[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. 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、非小細胞肺癌及び炎症性筋線維芽細胞性腫瘍を除く ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例、並びに小児の ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者の全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

[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又は医療機器を用いること。
2. 本剤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。
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 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (非小細胞肺癌を除く)〉

4. 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。
5. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、各がん種における国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に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。
6. 本剤の手術の補助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〉

47. 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、取消線部削除)

〈ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、~~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〉

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	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 Grade 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。

注) 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
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-10h}	AUC from time zero to 10 hours	投与 0 時間後から 10 時間後までの AUC
AUC _{0-24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-72h}	AUC from time zero to 72 hours	投与 0 時間後から 72 時間後までの AUC
BID	bis in die	1 日 2 回
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	国立がん研究センター・がんゲノム情報管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
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
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EIMS	Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma	上皮様炎症性筋線維芽細胞性肉腫
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMT	inflammatory myofibroblastic tumor	炎症性筋線維芽細胞性腫瘍
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFOLFOX6		フルオロウラシル、レボホリナート及びオキサリプラチンの併用投与
NCCN ガイドライン (子宮の悪性新生物)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms	
NCCN ガイドライン (小児中枢神経系腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Central Nervous System Cancers	
NCCN ガイドライン (軟部肉腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma	

略語	英語	日本語
NCI-PDQ (小児肺IMT)	National Cancer Institute - Physician Data Query, Childhood Pulmonary Inflammatory Myofibroblastic Tumors	
NCI-PDQ (小児軟部肉腫)	National Cancer Institute - Physician Data Query, Childhood Soft Tissue Sarcoma	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NOS	not specified	特定不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	quaque die	1日1回
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
軟部悪性腫瘍診療ガイドライン		
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
カルボプラチン/パクリタキセル		カルボプラチンとパクリタキセルとの併用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ALINA 試験		BO40336 試験
iMATRIX 試験		GO42286 試験
MyPathway 試験		PRO 02/ML28897 試験
PANDA 試験		NCCH1708 試験
TACKLE 試験		NCCH1712/MK003 試験
TAPISTRY 試験		BO41932 試験
150 mg BID 投与集団		本薬 150 mg を BID 投与された患者
300 mg BID 投与集団		本薬 300 mg を BID 投与された患者
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
ドキソルビシン/イホスファミド		ドキソルビシンとイホスファミドとの併用
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
ベバシズマブ		ベバシズマブ (遺伝子組換え)
本薬		アレクチニブ塩酸塩