Confidential-秘

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
代謝			高尿酸血症、食欲減退、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低マグネシウム血症、高血糖、高リン酸塩血症	
その他		浮腫、倦怠感	疲労、無力症、体重増加、発熱、インフルエンザ様疾患、中耳炎、回転性めまい、腫脹、体重減少、膀胱炎、細菌性前立腺炎、腫瘍出血	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

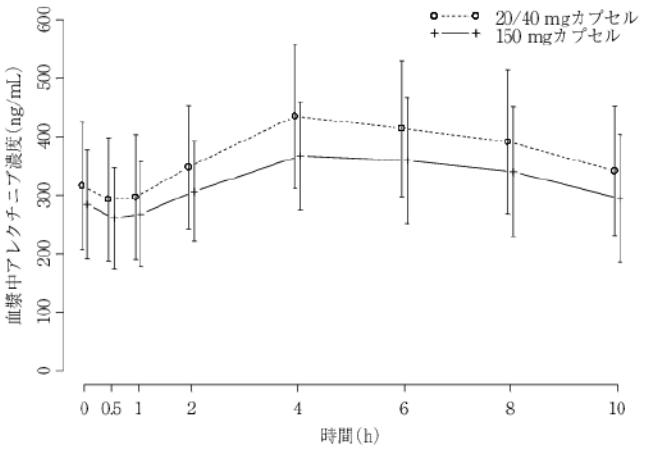
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった[1]。[9.4 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与（300mg1 日 2 回反復経口投与時）

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



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

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

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

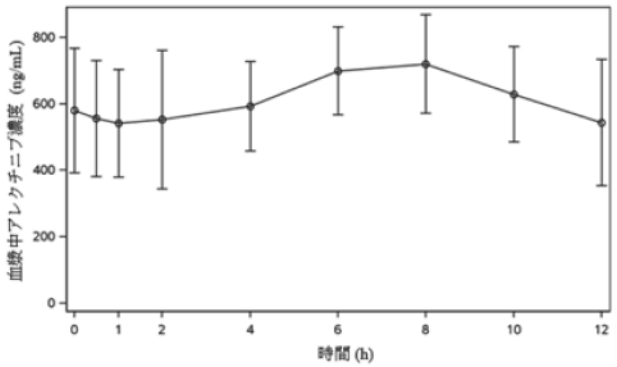
[a)] N=21, [b)] N=23

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

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

16.1.2 反復投与（600mg1 日 2 回反復経口投与時）

150mg カプセルを用いて、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に術後補助療法として 1 回 600mg を食後に 1 日 2 回 3 週間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータを以下に示した[3]。



150mg カプセルを 600mg1 日 2 回反復経口投与時（食後）の血漿中アレクチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）

600mg1 日 2 回反復経口投与時（食後）の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)
150mg カプセル	6	6.83±2.39	739±148	6250±1570

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

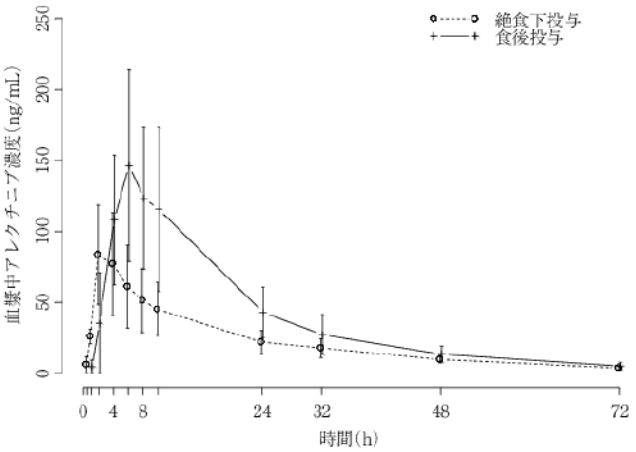
(2) 150mg カプセルを用いて、健康成人 18 例に 1 回 600mg を空腹時（投与前 10 時間、投与後 4 時間以上絶食）又は食後に単回経口投与したとき、T_{max} の中央値は空腹時投与で 4 時間、食後投与で 8 時間であった。また、AUC 及び C_{max} は空腹時投与に比べて食後投与でそれぞれおよそ 2.9 倍及び 2.7 倍に増加した[4]（外国人データ）。

(3) 20/40mg カプセル[注1)] を用いて、*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 6 例に 300mg を絶食下（投与前 10 時

Confidential-秘

Confidential-秘

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



300mg 単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移
（平均値±標準偏差）

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

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

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

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

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

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人6例を対象にアレクチニブとして600mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約37%であった[7)]（外国人データ）。

16.3 分布

In vitro 試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、α_1-酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった[8)]。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった[9)]。

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

16.4 代謝

In vitro 代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主にCYP3A4により代謝されて主要代謝物（M-4、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物）を生成することが示された[11)]。また、M-4は、アレクチニブと同程度のALKチロシンキナーゼ阻害活性が示された[12)]。

20/40mg カプセル[注1)]を用いて*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に1回300mgを空腹時又は食直後に1日2回21日間反復経口投与したときのM-4のAUC_{0-10}（平均値±標準偏差）は、それぞれ1980±596ng・h/mL及び2030±563ng・h/mLであった。未変化体に対するM-4のAUC_{0-10}の比率（平均値±標準偏差）は空腹時及び食直後投与時でそれぞれ47.2±15.8%及び49.8±13.1%であった[5)]。

16.5 排泄

健康成人6例を対象に ^{14}C-標識アレクチニブ600mgを単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄された未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブとして300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[13)]（外国人データ）。［9.3.1、9.3.2 参照］

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

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	1.60	1.05-2.43
	代謝物（M-4）	0.806	0.502-1.30
	未変化体+M-4[注2)]	1.36	0.947-1.96
C_{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88

Confidential-秘

Confidential-秘

	代謝物（M-4）	0.646	0.362-1.15
	未変化体+M-4 注2)	1.16	0.786-1.72

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

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	2.20	1.31-3.69
	代謝物（M-4）	0.656	0.269-1.60
	未変化体+M-4 注2)	1.76	0.984-3.15
C_{max}	未変化体	1.00	0.551-1.83
	代謝物（M-4）	0.608	0.266-1.39
	未変化体+M-4 注2)	0.981	0.517-1.86

16.6.2 小児等

再発又は難治性の*ALK*融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫小児患者（6歳以上15歳未満）4例を対象に、アレクチニブとして1回300mg（体重35kg以上）あるいは150mg（体重35kg未満）を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した[14]。

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

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

*ALK*遺伝子異常を有する悪性腫瘍患者（3歳以上18歳以下）8例を対象に、アレクチニブとして1回300mg（体重35kg以上）あるいは150mg（体重15 kg以上25kg未満）を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した[15]。

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

投与群	1回投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng・h/mL)
体重15kg以上25kg未満	150mg	5	3.75±1.83	314±119	2630±529[a)]
体重35kg以上	300mg	3	4.08±0.14	235±110	1970±793

a) N=4

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A 誘導剤

健康成人24例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブとして600mg単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す[16]（外国人データ）。［10.2 参照］

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

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物（M-4）		1.79	1.58-2.02
	未変化体+M-4 注2)		0.816	0.740-0.901
C_{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	M-4		2.20	1.90-2.55
	未変化体+M-4 注2)		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

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

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

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物（M-4）		0.751	0.644-0.877
	未変化体+M-4 注2)		1.36	1.24-1.49
C_{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	M-4		0.287	0.231-0.355
	未変化体+M-4 注2)		0.933	0.808-1.08

*ALK*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者10例を対象に、アレクチニブとして600mgを1日2回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム（未変化体）のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ0.919［0.648, 1.31］及び0.971［0.717, 1.32］であった[16]（外国人データ）。

健康成人24例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用がアレクチニブとして600mg単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時におけるアレクチニブ（未変化体）のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）［90%CI］は、それぞれ1.16［1.03, 1.32］及び1.22［1.09, 1.36］であった[4]（外国人データ）。

注1）アレセンサカプセル20/40mgは販売中止。

注2）モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

(2) 本剤はCYP2C8、P-gp及びBCRPを阻害した[17]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（AF-001JP試験）

1レジメン以上の化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分（46例）で本剤を1回300mg1日2回空腹時（投与前2時間、投与後1時間絶食）に連日経口投与された患者における奏効率は93.5%（95%信頼区間：82.1～98.6%）であった[18]。

副作用発現頻度は、96.6%（56/58例）であった。主な副

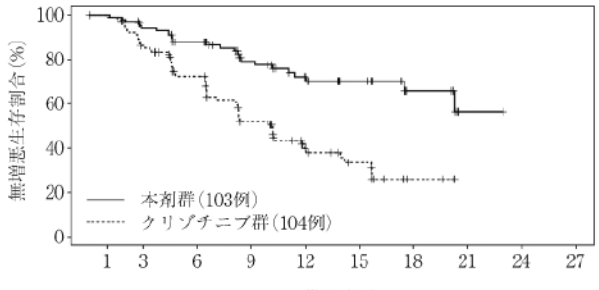
Confidential-秘

Confidential-秘

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

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（J028928 試験）

化学療法未治療又は 1 レジメンの化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌患者 207 例を対象に、クリゾチニブ 1 回 250mg を 1 日 2 回連日経口投与する群と、本剤 1 回 300mg を 1 日 2 回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった[19]。



＜リスク集合の大きさ＞

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

独立判定機関評価による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

無増悪生存期間

無増悪生存期間中央値（月）［95%信頼区間］		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能［20.3-推定不能］（N=103）	10.2［8.2-12.0］（N=104）	0.34［99.6826%信頼区間：0.17-0.71］注 1） p＜0.0001 注 2）

注 1）非劣性マージン：1.2

注 2）層別 Log-rank 検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

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

〈*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）〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（TACKLE 試験）（jRCT2091220354）

7 カ月以上の *ALK* 遺伝子異常（融合遺伝子、活性化型遺伝子変異又は遺伝子コピー数増加）を有する進行・再発の固形癌患者 26 例注 3）を対象に、本剤を 16 歳以上の患者には 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 歳以上 16 歳未満と 2 歳未満の患者には下表の投与量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回連日経口投与した。

2 歳以上 16 歳未満の用量注 4）

体重	1 日量	1 回投与量（朝／夕）
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

2 歳未満の用量注 4）

年齢	1 日量	1 回投与量（朝／夕）
7 カ月以上 13 カ月未満	20mg	20mg／0mg
13 カ月以上 20 カ月未満	40mg	20mg／20mg
20 カ月以上 24 カ月未満	80mg	40mg／40mg

主要評価項目である、有効性の解析対象集団における画像中央判定による奏効率は、43.8%（95%信頼区間：19.8～70.1）注 5）（7/16 例）であった。また、有効性の解析対象のうち、*ALK* 融合遺伝子陽性の部分集団における画像中央判定による奏効率は、70.0%（95%信頼区間：34.8～93.3%）注 5）（7/10 例）であり、特別コホート及び追加コホートにおける *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。なお、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について、がん種別の画像中央判定による奏効率は以下のとおりであった[20]。

がん種	例数 17 例	奏効例数（奏効率（%））
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	6	6（100）
間葉系腫瘍	2	2（100）
上皮様炎症性筋線維芽細胞性肉腫	2	1（50.0）
退形成性星細胞腫	1	0
線維形成性乳児神経節膠腫	1	1（100）
皮膚付属器癌（アポクリン腺癌）	1	1（100）
肝・肝内胆管上皮性腫瘍	1	1（100）
小腸上皮性腫瘍（腺癌特定不能）	1	1（100）
上皮型悪性中皮腫	1	0
子宮上皮性・間葉性混合性腫瘍（ミュラー管混合性腫瘍）	1	0

本剤が投与された 26 例における副作用発現頻度は、73.1%（19/26 例）であった。主な副作用は、リンパ球数減少、好中球数減少各 23.1%（6/26 例）、貧血 19.2%（5/26 例）、血中クレアチニン増加 15.4%（4/26 例）であった。

注 3）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、薬物動態等を検討することを目的とした特別コホート、本体コホート及び特別コホートの患者登録終了後、より多くの小児患者において有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした追加コホートが設定され、本体コホートに 18 例、特別コホートに 4 例、追加コホートに 4 例が組み入れられた。

注 4）本剤の承認された用量は、年齢にかかわらず、体重が 6kg 以上 15kg 未満の患者には、1 日量 150mg、1 回投与量（朝/夕）150mg/0mg である。

注 5）二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）で算出した信頼区間。

〈*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〉

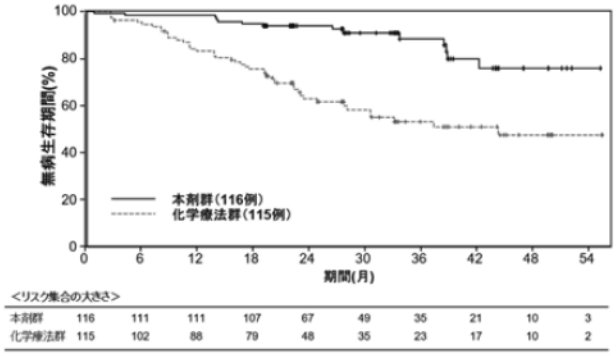
17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（B040336 試験）

病理病期 IB（腫瘍径≧4cm）～ⅢA 注 6）の *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の術後患者 257 例（日本人 35 例を含む）を対象に、術後補助療法における本剤と化学療法（シスプラチン又はカルボプラチン＋ゲムシタビン又はビノレルビン又はペメトレキセド）の有効性及び安全性を比

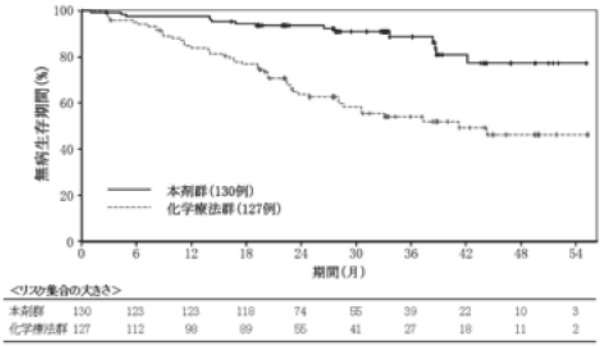
Confidential-秘

Confidential-秘

較することを目的とした第Ⅲ相試験を実施した[注7)] [注8)]。主要評価項目である治験責任医師判定による無病生存期間は、Ⅱ/ⅢA 期集団及び ITT 集団において、それぞれ以下のとおりであり、化学療法群に対する本剤群の優越性が検証された。本剤が投与された 128 例（日本人 15 例を含む）における副作用発現頻度は、93.8%（120/128 例）であった。主な副作用は、血中 CK 増加 40.6%（52/128 例）、AST 増加 39.1%（50/128 例）、ALT 増加 32.8%（42/128 例）、便秘 31.3%（40/128 例）、血中ビリルビン増加 31.3%（40/128 例）、筋肉痛 24.2%（31/128 例）、血中 ALP 増加 19.5%（25/128 例）、貧血 19.5%（25/128 例）、血中クレアチニン増加 14.1%（18/128 例）、発疹 13.3%（17/128 例）、味覚不全 10.2%（13/128 例）であった[21)]。



治験責任医師判定による無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（Ⅱ/ⅢA 期集団）



治験責任医師判定による無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

無病生存期間（Ⅱ/ⅢA 期集団及び ITT 集団）

	無病生存期間中央値（月）［95%信頼区間］		ハザード比
	本剤群	化学療法群	
Ⅱ/ⅢA 期集団	未達［推定不能-推定不能］（N＝116）	44.4［27.8-推定不能］（N＝115）	0.24［95%信頼区間：0.13-0.45］p＜0.0001 [注9)] [注10)]
ITT 集団	未達［推定不能-推定不能］（N＝130）	41.3［28.5-推定不能］（N＝127）	0.24［95%信頼区間：0.13-0.43］p＜0.0001 [注9)] [注11)]

注 6）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 IB（腫瘍径 4cm 以上）、Ⅱ、又はⅢA に該当する患者を対象とした。

注 7）本剤は 1 回 600mg を 1 日 2 回、最大 24 カ月間連日経口投与した。

注 8）過去 5 年以内の抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者が組み入れられた。

注 9）Ⅱ/ⅢA 期集団における無病生存期間の解析において統計学的な有意差が認められた場合、ITT 集団における無病生存期間について仮説検定を実施することとされた。

注 10）層別 Log-rank 検定、有意水準両側 0.0118

注 11）層別 Log-rank 検定、有意水準両側 0.0077

〈再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験（ALC-ALCL 試験）

6 歳以上の再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫患者 10 例を対象に、本剤を体重 35kg 以上の患者には 1 回 300mg、体重 35kg 未満の患者には 1 回 150mg をそれぞれ 1 日 2 回連日経口投与した。主要評価項目である中央判定委員会による奏効率は 80.0%（両側 90%信頼区間：56.2～95.9%）[注12)] であった[22)]。なお、事前に設定された閾値は 50%であった。

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

注 12）逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 法）で算出した 90%信頼区間は 49.3%～96.3%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ALK 融合遺伝子陽性の固形癌及び未分化大細胞リンパ腫では、ALK チロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。アレクチニブは、ALK チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、*ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する[23)]。

18.2 抗腫瘍効果

アレクチニブ及び主要代謝物（M-4）は、*ALK* 融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H2228 細胞株の細胞増殖を抑制した[12)]。また、アレクチニブは、NCI-H2228 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[23)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アレクチニブ塩酸塩
（Alectinib Hydrochloride）（JAN）

化学名：9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5*H*-benzo[*b*]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride

分子式：$C_{30}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl$

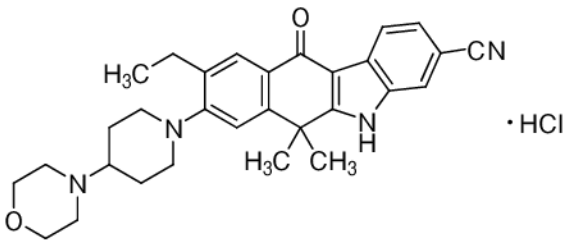
分子量：519.08

性　状：白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

構造式：

Confidential-秘

Confidential-秘



融　点：約 302℃（分解）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28 カプセル（PTP14 カプセル×2）

23. 主要文献

1) 遺伝毒性試験（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.6.4）
2) Hida T, et al.Cancer Sci.2016；107：1642-6.
3) 日本人患者における intensive PK 評価（2024 年 8 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3.1）
4) Morcos PN, et.al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017；6（4）：388-97
5) AF-001JP 試験の薬物動態の成績（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
6) 食事の影響（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.1.2.1）
7) Morcos PN, et al. Xenobiotica. 2017；47：217-29.
8) *In vitro* 血漿蛋白結合（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
9) *In vitro* 血球移行（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
10) 組織分布（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
11) ヒト推定代謝経路（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）
12) ヒト主要代謝物の ALK に対する阻害活性（2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.6.2.2.3）
13) Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018；58：1618-28. 14) ALC-ALCL 試験の薬物動態の成績（2020 年 2 月 21 日承認、CTD 2.7.2.2.2）
15) PANDA 試験の薬物動態の成績（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
16) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017；6：280-91.
17) 薬物動態学的薬物相互作用（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.4.7）
18) Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013；14：590-8.
19) Hida T, et al. Lancet. 2017；390：29-39.
20) TACKLE 試験の有効性及び安全性の成績（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.5.4.3、2.5.5.3）
21) BO40336 試験の有効性及び安全性の成績（2024 年 8 月 28 日承認、CTD 2.5.4.3、2.5.5.3）
22) ALC-ALCL 試験の有効性の成績（2020 年 2 月 21 日承認、CTD 2.5.4.3）
23) Sakamoto H, et al. Cancer Cell. 2011；19：679-90.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町 2-1-1

Ⓡ 登録商標

Confidential-秘

Confidential-秘

目次

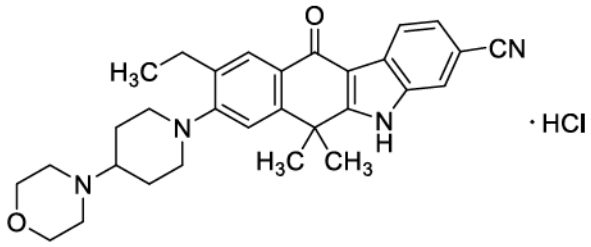
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

Confidential-秘

Confidential-秘

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

〈現行〉

化学名・別名	9-エチル-6,6-ジメチル-8-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[*b*]カルバゾール-3-カルボニトリル（別名　アレクチニブ），その塩類及びその製剤
構造式	アレクチニブ塩酸塩の構造式 
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
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。
劇薬等の指定	劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：アレクチニブ塩酸塩 製剤：アレセンサカプセル150 mg（1カプセル中アレクチニブ塩酸塩161.33 mg 含有）
毒性	【急性】 概略の致死量 (mg/kg)：経口 ラット♂[a]：> 2000 mg/kg カニクイザル ♂♀[b]：> 60 mg/kg a: ラット小核試験の2回目投与翌日までの成績を基に評価 b: カニクイザル2週間反復経口投与予備毒性試験の初回投与翌日までの成績を基に評価 【亜急性及び慢性毒性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週間	経口	0，6，20，60	< 6	≥ 6:赤血球形態異常，肺胞の泡沫ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ浸潤 ≥ 20:網赤血球高値，髄外造血

Confidential-秘

Confidential-秘

						亢進，消化管粘膜の増殖帯伸長，腺胃上皮の変性，肝型ALP·総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ高値，肝細胞腫大，胆管上皮の空胞化，副腎皮質の肥大，消化管·気管粘膜のﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞/炎症性細胞浸潤，ﾘﾝﾊﾟ系組織のﾘﾝﾊﾟ球減少など 60: γ-GT 高値，骨梁減少など
	ラット	13 週間	経口	0, 3, 9, 27	< 3	≥ 3:髄外造血亢進，肝細胞の単細胞/限局性壊死，類洞壁細胞腫大/黄色褐色色素沈着，副腎皮質の大型脂肪滴増加，肺胞の泡沫ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ浸潤など ≥ 9:赤血球形態異常，網赤血球高値，　消化管粘膜の炎症性細胞/ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞浸潤·増殖帯伸長，腺胃上皮の変性·肥大，肝型 ALP 高値，ﾘﾝﾊﾟ系組織のﾘﾝﾊﾟ球減少など 27:小腸粘膜上皮配列不整/剥離，胆管上皮の空胞化/変性/壊死，胆管増生，副腎皮質の脂肪滴減少，気管粘膜のﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞/炎症性細胞浸潤，PT 延長，APTT 延長，回腸出血，貧血，骨梁減少，切歯のｴﾅﾒﾙ芽細胞配列不整/変性/壊死，象牙芽細胞配列不整など
	カニクイザル	2 週間	経口	0，6，20，60	6	≥ 20:赤血球形態異常，貧血傾向，炎症細胞を伴う胆管増生，肝細胞腫大，副腎皮質肥大など 60:一般状態悪化(消化管毒性の悪化)により1例切迫剖検，便減少/無便，腹部膨満，消化管の内容物/ガス貯留，ALP·総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ増加，胃のびらん/潰瘍及び萎縮など
	カニクイザル	4 週間	経口	0，1.7，5，15	< 1.7	≥ 1.7:赤血球形態異常 ≥ 5:腸管粘膜の増殖帯伸長，肝型 ALP 増加，副腎皮質肥大 15:貧血傾向，大腸拡張，直接ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ増加，肝細胞腫大，ｸﾞﾘｿﾝ鞘の炎症性細胞浸潤など

Confidential-秘

Confidential-秘

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>カニクイザル</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>0，1.3，4，12</td><td>＜1.3</td><td>≥ 1.3:赤血球形態異常
≥ 4:消化管粘膜の増殖帯伸長，γ-GT 増加，胆管増生，副腎皮質の脂肪滴減少など
12:貧血傾向，大腸拡張，肝細胞腫大，ｸﾞﾘｿﾝ鞘の炎症性細胞浸潤，肝型 ALP 増加など</td></tr>
</table>
反復投与試験で認められた所見は概して軽微から軽度。ラット4週間試験の60 mg/kg/日における消化管の所見(腺胃上皮変性，粘膜増殖帯伸長など)，ラット13週間試験の27 mg/kg/日で認められた小腸の所見（ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ/多核巨細胞の浸潤），肝細胞限局性壊死は中等度の変化。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　277/299 例（92.6 %）

副作用の種類　例数（%）
便秘　92 (30.8%)
血中 CK 増加　82 (27.4%)
AST 増加　81 (27.1%)
高ビリルビン血症　80 (26.8%)
ALT 増加　65 (21.7%)
発疹　61 (20.4%)

等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>中外製薬株式会社　原薬：輸入・製造，製剤：輸入・製造</td></tr>
</table>

Confidential-秘

Confidential-秘

〈追加及び変更〉

下線：追加及び変更箇所

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>1日量</th><th>1回投与量
（朝／夕）</th></tr>
<tr><td>6kg 以上15kg 未満</td><td>150mg</td><td>150mg／0mg</td></tr>
<tr><td>15kg 以上25kg 未満</td><td>300mg</td><td>150mg／150mg</td></tr>
<tr><td>25kg 以上35kg 未満</td><td>450mg</td><td>300mg／150mg</td></tr>
<tr><td>35kg 以上</td><td>600mg</td><td>300mg／300mg</td></tr>
</table>
〈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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　296/325　例（91.1 %）

副作用の種類　例数（%）
便秘　95 (29.2%)
血中 CK 増加　84 (25.8%)
AST 増加　84 (25.8%)
高ビリルビン血症　83 (25.5%)
ALT 増加　66 (20.3%)
発疹　64 (19.7%)

等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

Confidential-秘

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No	表題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted]	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of Alectinib and its metabolite in human plasma	2018/6/7 - 2019/8/8	国内	-	評価	なし
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	荒川 歩	難治性悪性固形腫瘍または悪性リンパ腫の小児患者を対象としたアレクチニブの医師主導第Ⅰ相試験	2018 年6 月19 日～	国内	-	評価	あり
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	[redacted]	Population Pharmacokinetic Analysis Report. AF802-IPK03-R-1.0	-	-	-	参考	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	後藤　悌	ALK遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験	2018年7月24日～2023年10月19日	国内	-	評価	あり
5.3.5.2-2	後藤　悌	ALK遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの医師主導治験_正誤表	2018年7月24日～2023年10月19日	国内	-	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	[redacted]	Statistical Analysis Report_Alectinib_ALK fusion positive Solid tumor_ver.1.00	—	国内		評価	なし
5.3.5.3-2	[redacted]	Pharmacokinetic Analysis Report AF802-IPK04-R-1.0	—	国内		参考	なし
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	後藤　悌	簡易懸濁コホートに関する手順書_NCCH1712/MK003	2018年7月24日～2023年10月19日	国内		参考	なし
5.3.5.4-2	Genentech, Inc.	[redacted]	—	海外		参考	なし
5.3.5.4-3	[redacted]	iMATRIX_Protocol - GO42286 - ALECENSA - v4	—	海外		参考	なし
5.3.5.4-4	[redacted]	TAPISTRY_Protocol -BO41932- v7	—	海外		参考	なし
5.3.5.4-5	F. Hoffmann-La Roche Ltd	Listings, Figures, and Tables_iMATRIX	—	海外		参考	なし
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	[redacted]	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT/ PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT_1131350		国内/海外		評価	なし
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1		症例一覧表（NCCH1708試験）					
5.3.7.1-2		症例一覧表（NCCH1712/MK003試験）					

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.7.2　副作用一覧表							
5.3.7.2-1		有害事象症例一覧表（NCCH1708試験）					
5.3.7.2-2		有害事象症例一覧表（NCCH1712/MK003試験）					
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1		重篤な有害事象一覧表（NCCH1708試験）					
5.3.7.3-2		重篤な有害事象一覧表（NCCH1712/MK003試験）					
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1		臨床検査値異常一覧表（NCCH1708試験）					
5.3.7.4-2		臨床検査値異常一覧表（NCCH1712/MK003試験）					
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	中外製薬株式会社.	アレセンサ®カプセル150 mg添付文書2024年8月改訂（第2版，効能変更，用法及び用量変更）.	https://chugai-pharm.jp/view-pdf/?file=/content/dam/chugai/pro
5.4-2	[redacted]	アレセンサ固形がん_C-CATデータ解析計画報告書_v100.	中外製薬株式会社 社内報告書.
5.4-3	国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター.	NCCC-CAT 2024年度版.	https://www.ncc.go.jp/jp/about/pamphlet/digitalbook/c-
5.4-4	中外製薬株式会社.	ロズリートレク®カプセル100mg，200mg 添付文書2025年2月改訂（第11版）.	https://chugai-pharm.jp/view-pdf/?file=/content/dam/chugai/pro
5.4-5	日本イーライリリー株式会社.	レットヴィモ®カプセル40mg，80mg 添付文書2025年2月改訂（第7版）.	https://medical.lilly.com/jp/assets/vaultpdf/7a36840094626b07230520
5.4-6	Aubry A, Galiacy S, Allouche M.	Targeting ALK in cancer: therapeutic potential of proapoptotic peptides.	Cancers (Basel) 2019;11(3):275.
5.4-7	Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.	Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer.	Nature 2007;448(7153):561-6.
5.4-8	Lin E, Li L, Guan Y, Soriano R, Rivers CS, Mohan S, et al.	Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers.	Mol Cancer Res 2009;7(9):1466-76.
5.4-9	Mano H.	ALKoma: a cancer subtype with a shared target.	Cancer Discov 2012;2(6):495-502.
5.4-10	Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al.	CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant.	Cancer Cell 2011;19(5):679-90.
5.4-11	Hsiao SY, He HL, Weng TS, Lin CY, Chao CM, Huang WT, et al.	Colorectal cancer with EML4-ALK fusion gene response to alectinib: a case report and review of the literature.	Case Rep Oncol 2021;14(1):232-8.
5.4-12	Sunga CGG, Higgins MS, Ricciotti RW, Liu YJ, Cranmer LD.	Inflammatory myofibroblastic tumor of the mesentery with a SQSTM1::ALK fusion responding to alectinib.	Cancer Rep 2023;6(3):e1792.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-13	Honda K, Kadowaki S, Kato K, Hanai N, Hasegawa Y, Yatabe Y, et al.	Durable response to the ALK inhibitor alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor of the head and neck with a novel SQSTM1-ALK fusion: a case report.	Invest New Drugs 2019;37(4):791-5.
5.4-14	Saiki M, Ohyanagi F, Ariyasu R, Koyama J, Sonoda T, Nishikawa S, et al.	Dramatic response to alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor with anaplastic lymphoma kinase fusion gene.	Jpn J Clin Oncol 2017;47(12):1189-92.
5.4-15	Pal SK, Bergerot P, Dizman N, Bergerot C, Adashek J, Madison R, et al.	Responses to alectinib in ALK-rearranged papillary renal cell carcinoma.	Eur Urol 2018;74(1):124-8.
5.4-16	Shimizu N, Akashi Y, Fujii T, Shiono H, Yane K, Kitahara T, et al.	Use of ALK immunohistochemistry for optimal therapeutic strategy of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma and identification of a novel KIF5B-ALK fusion oncokinase.	Anticancer Res 2019;39(1):413-20.
5.4-17	Swanton C, Friedman CF, Sweeney CJ, Meric-Bernstam F, Spigel D, Bose R, et al.	Abstract CT032: Activity and safety of alectinib for ALK-altered solid tumors from MyPathway.	Cancer Res 2022;82(12_Suppl): Abstract nr CT032.
5.4-18	Thall PF, Simon R.	Practical Bayesian guidelines for phase IIB clinical trials.	Biometrics 1994;50(2):337-49.
5.4-19	Mizugaki H, Yamamoto N, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamada Y, Tamura T.	Current Status of Single-Agent Phase I Trials in Japan: Toward Globalization.	J Clin Oncol 2015;33(18):2051-61.
5.4-20	Hsu JC, Jaminion F, Guerini E, Balas B, Bordogna W, Morcos PN, Frey N.	Pharmacometric analyses of alectinib to facilitate approval of the optimal dose for the first-line treatment of anaplastic lymphoma	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(11):1357-70.
5.4-21	Wagner C, Zhao P, Pan Y, Hsu V, Grillo J, Huang SM, Sinha V.	Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling to Support Dose Selection: Report of an FDA Public	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4(4):226-30.
5.4-22	Upreti VV, Wahlstrom JL.	Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using	J Clin Pharmacol. 2016; 56(3):266-83.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-23	日本小児内分泌学会.	日本人小児の体格の評価 附表2 2025年3月.	http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第3部	品質に関する文書	
	3.2.S.1.1	名称
	3.2.S.1.2	構造
	3.2.S.1.3	一般特性
	3.2.S.2.1	製造業者
	3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール
	3.2.S.2.3	原材料の管理
	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理
	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
	3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯
	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明
	3.2.S.3.2	不純物
	3.2.S.4.1	規格及び試験方法
	3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）
	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.S.4.4	ロット分析
	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.S.5	標準品又は標準物質
	3.2.S.6	容器及び施栓系
	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論
	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
	3.2.S.7.3	安定性データ
	3.2.P.1	製剤及び処方
	3.2.P.2	製剤開発の経緯
	3.2.P.3.1	製造者
	3.2.P.3.2	製造処方
	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
	3.2.P.4.1	規格及び試験方法
	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
	3.2.P.4.6	新規添加剤
	3.2.P.5.1	規格及び試験方法
	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	3.2.P.5.4	ロット分析

	3.2.P.5.5	不純物の特性
	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.P.6	標準品又は標準物質
	3.2.P.7	容器及び施栓系
	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
	3.2.P.8.3	安定性データ
	3.2.A.1	製造施設及び設備
	3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
	3.2.A.3	添加物
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第4部	非臨床試験報告書	
	4.2.1.1	効力を裏付ける試験
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
	4.2.2.2	吸収
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.1	単回投与毒性試験
	4.2.3.2	反復投与毒性試験
	4.2.3.3.1	In Vitro試験
	4.2.3.3.2	In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
	4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	4.2.3.4.3	その他のがん原性試験
	4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
	4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

	4.2.3.7.7	その他の試験
	4.3	参考文献
第5部	臨床試験報告書	
	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.7.5	臨床検査値変動図