目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 製剤の概要 3
2.7.1.3 分析法の概要 3
2.7.1.4 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.5 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.6 付録 4

表一覧

表 2.7.1.2-1 臨床試験で使用した製剤 3
表 2.7.1.3-1 ヒト血漿中アレクチニブ及び M4代謝物濃度分析法の概要 3

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NG tube	nasogastric tube	経鼻胃管
PK	pharmacokinetics	薬物動態

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本剤（アレセンサ®カプセル150 mg）の効能・効果に「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を追加するための一変申請は，国内第 I 相試験である PANDA 試験及び 国内第 II 相試験である TACKLE 試験 の評価結果に基づき行う。本パートでは，これらの試験に用いた製剤の概要，及び薬物動態（PK）を評価するための分析法を述べる。当該分析法を用いた本剤の PK 評価結果の概要は CTD 2.7.2に記載した。

2.7.1.2 製剤の概要

PANDA 試験では既承認の「アレセンサ®カプセル150 mg」を使用した。

TACKLE 試験では，既承認の「アレセンサ®カプセル150 mg」及び初回申請時に承認（2014年）されたが現在は製造販売が終了している「アレセンサ®カプセル20 mg」を使用した（表 2.7.1.2-1）。ただし，今回の一変申請では，「アレセンサ®カプセル20 mg」を使用する用法・用量は対象外とするため，当該製剤の申請は行わない。

表 2.7.1.2-1　臨床試験で使用した製剤

製剤名	アレセンサ®カプセル150 mg	アレセンサ®カプセル20 mg
有効成分・含有量 （1カプセル中）	アレクチニブ塩酸塩161.33 mg （アレクチニブとして150 mg）	アレクチニブ塩酸塩21.51 mg （アレクチニブとして20 mg）
剤型	硬カプセル剤（1号）	硬カプセル剤（2号）
使用した臨床試験	PANDA 試験，TACKLE 試験	TACKLE 試験

また，TACKLE 試験ではカプセル剤が服用できない患者も登録可とした。当該症例に対しては，「簡易懸濁コホートに関する手順書（出典：5.3.5.4-1）」に従い内服ゼリー等に混ぜて懸濁させた溶液を経口投与，或いは本剤を水に懸濁させた溶液を経鼻胃管（NG tube）を用いて経管投与した。

本剤をカプセル剤の状態で経口投与したときのアレクチニブの PK は，PANDA 試験にて評価し，本剤又はアレセンサ®カプセル20 mg の懸濁液として投与したときの PK は TACKLE 試験にて評価した。

2.7.1.3 分析法の概要

PANDA 試験及び TACKLE 試験のヒト血漿中アレクチニブ及び M4代謝物濃度分析法の概要を表 2.7.1.3-1に示す。本分析法及び本分析法を使用した実試料分析の結果は，医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法バリデーション関して推奨される基準*を満たした（5.3.1.4-1）。

表 2.7.1.3-1　ヒト血漿中アレクチニブ及び M4代謝物濃度分析法の概要

実施施設	[redacted]
分析対象物質	アレクチニブ及び M4
内標準物質	重水素標識アレクチニブ及び M4
分析法	LC-MS/MS
分析対象マトリックス	ヒト血漿
定量下限 (LLOQ)	アレクチニブ: 0.1 ng/mL, M4: 1 ng/mL

なお，ヒト血漿中アレクチニブ及び M4代謝物の長期保存安定性に関して，再発又は難治性の未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫（ALCL）を本剤の効能・効果に追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った時点から追加された資料はない。

＊「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（平成25年7月11日付け薬食審査発0711第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

2.7.1.4　個々の試験結果の要約

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.5　全試験を通しての結果の比較と解析

本項目に該当する解析は実施していない。

2.7.1.6　付録

該当なし

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 要約 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 7
2.7.2.2.2 臨床試験 7
2.7.2.2.2.1 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（PANDA 試験） 7
2.7.2.2.2.1.1 PANDA 試験のデザイン概要 7
2.7.2.2.2.1.2 PANDA 試験の結果概要 10
2.7.2.2.2.2 *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（TACKLE 試験） 14
2.7.2.2.2.2.1 TACKLE 試験のデザイン概要 14
2.7.2.2.2.2.2 TACKLE 試験の結果概要 16
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 *ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量設定の妥当性 25
2.7.2.3.1.1 2 歳以上 16 歳未満の小児患者に対する用法・用量の設定根拠 25
2.7.2.3.1.2 2 歳未満の小児患者に対する用法・用量の設定根拠 33
2.7.2.3.2 がん種間での PK 比較 41
2.7.2.3.2.1 成人患者におけるがん種間 PK 比較 41
2.7.2.3.2.2 小児患者におけるがん種間 PK 比較 42
2.7.2.4 特別な試験 44
2.7.2.5 付録 44
2.7.2.6 参考文献 44

表一覧

表 2.7.2.1-1 本申請の評価対象臨床試験 5
表 2.7.2.2.2.1.1-1 PANDA 試験における薬物動態評価対象患者の背景情報 9
表 2.7.2.2.2.1.1-2 PANDA 試験における用法・用量 9
表 2.7.2.2.2.1.1-3 PANDA 試験における PK 評価用サンプルの採血ポイント 9
表 2.7.2.2.2.1.2.1-1 本剤150 mg 又は300 mg を単回経口投与時のアレクチニブ及び M4の PK パラメータ（PANDA 試験） 11
表 2.7.2.2.2.1.2.1-2 本剤を反復経口投与したときのアレクチニブ及び M4の PK パラメータ（PANDA 試験） 13
表 2.7.2.2.2.2.1-1 TACKLE 試験における用法・用量 15
表 2.7.2.2.2.2.1-2 TACKLE 試験における PK 評価対象患者の背景情報 15
表 2.7.2.2.2.2.1-3 TACKLE 試験における PK 評価用サンプルの採血ポイント 16
表 2.7.2.2.2.2.2.1-1 本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg を単回経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験） 17

表 2.7.2.2.2.2.2.1-2　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブ20 mg を単回経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験）..... 19
表 2.7.2.2.2.2.2.1-3　本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg BID で反復経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験）..... 20
表 2.7.2.2.2.2.2.1-4　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブを反復経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験）..... 22
表 2.7.2.2.2.2.2.2-1　被験者背景，トラフ濃度及び最良総合効果の一覧（TACKLE 試験）..23
表 2.7.2.3.1-1　*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量..... 25
表 2.7.2.3.1.1-1　TACKLE 試験において，PK 評価が実施された症例一覧（2歳以上）..... 33
表 2.7.2.3.1.2-1　2歳未満小児患者と成人患者の定常状態におけるアレクチニブ及び M4の PK パラメータの比較..... 35
表 2.7.2.3.2.1-1　がん種間 PK 比較の対象とした成人患者の背景情報..... 41
表 2.7.2.3.2.1-2　横紋筋肉腫及び ALCL の成人患者に本剤を投与したときのアレクチニブの PK パラメータ..... 41
表 2.7.2.3.2.2-1　がん種間 PK 比較の対処とした小児患者の背景情報..... 42
表 2.7.2.3.2.2-2　がん種が異なる小児患者に本剤を投与したときのアレクチニブの PK パラメータ..... 43

図一覧

図 2.7.2.2.2.1.2.1-1　本剤150 mg 又は300 mg を単回経口投与時のアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移（PANDA 試験）..... 10
図 2.7.2.2.2.1.2.1-2　本剤を反復経口投与したときのアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移（PANDA 試験）..... 12
図 2.7.2.2.2.2.2.1-1　本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg を単回経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）..... 17
図 2.7.2.2.2.2.2.1-2　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブ20 mg を単回経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）..... 18
図 2.7.2.2.2.2.2.1-3　本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg BID で反復経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）..... 20
図 2.7.2.2.2.2.2.1-4　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブを反復経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）..... 21
図 2.7.2.2.2.2.2.2-1　アレクチニブのトラフ濃度と最良総合効果との関係（TACKLE 試験）..... 23
図 2.7.2.2.2.2.2.3-1　アレクチニブの曝露量と Grade 3以上の因果関係が否定できない有害事象発現との関係..... 24
図 2.7.2.3.1.1-1　体重と CL/F 及び Vd/F の関係..... 26
図 2.7.2.3.1.1-2　本剤300 mg BID を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係..... 27
図 2.7.2.3.1.1-3　本剤150 mg BID を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係..... 28
図 2.7.2.3.1.1-4　本剤150 mg QD を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係..... 29
図 2.7.2.3.1.1-5　本剤300 mg/150 mg（朝／夕）を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係..... 30
図 2.7.2.3.1.1-6　本剤を反復投与したときのアレクチニブの曝露量の実測値と PopPK モデル

による予測値の関係 31
図 2.7.2.3.1.2-1　2歳未満の小児患者の定常状態におけるアレクチニブの血漿中濃度推移の実測値と PBPK モデルによる予測値との比較 35
図 2.7.2.3.1.2-2　PopPK モデルにより予測した体重ごとの曝露量と2歳未満小児における実測値の関係 36
図 2.7.2.3.1.2-3　本剤150 mg QD で反復投与したときの体重と AUC_{0-24}の関係 38
図 2.7.2.3.1.2-4　本剤150 mg QD で反復投与したときの体重と C_{max} の関係 38
図 2.7.2.3.1.2-5　150 mg QD 及び40 mg BID 投与時における C_{trough} の比較 39
図 2.7.2.3.1.2-6　ベースラインからの腫瘍径の変化率（%） 40
図 2.7.2.3.2.1-1　PopPK モデルによる NSCLC 患者におけるアレクチニブの推定曝露範囲と NSCLC 以外のがん種の患者から得られた曝露量の実測値との関係 42
図 2.7.2.3.2.2-1　PopPK モデルによる NSCLC 患者における本剤の推定曝露範囲とその他がん種の小児患者から得られたアレクチニブの曝露量の実測値との関係 43

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the plasma concentration–time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration–time curve from 0 to the last measurable time point	0から最終濃度確認時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BID	twice daily (bis in die)	1日2回
BOR	best overall response	最良総合効果
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum (peak) plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
C_{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
M/P	metabolite to parent exposure ratio	未変化体に対する代謝物の曝露量の比
NC	not calculated	算出せず
NCA	non-compartment analysis	ノンコンパートメントモデルに基づいた解析
NG tube	nasogastric tube	経鼻胃管
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PI	prediction interval	予測範囲
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily (quaque die)	1日1回
R_{obs}	accumulation coefficient	蓄積係数
SD	stable disease	安定
$t_{1/2}$	terminal elimination half life	消失半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本剤の臨床薬理学的特性は，国内第 I 相試験である PANDA 試験の結果（データカットオフ日：2021年1月■日）及び国内第 II 相試験である TACKLE 試験の結果 （データカットオフ日：2023年10月19日）に基づき評価した。

表 2.7.2.1-1　本申請の評価対象臨床試験

臨床試験番号 (試験名称)	相／ 被験者数	治験薬	対象年齢
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			
NCCH1708 （PANDA）	第 I 相／9例	150 mg カプセル（本剤）	3歳以上18歳以下
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			
NCCH1712/MK003 （TACKLE）	第 II 相／ • 本体コホート：18 例 • 特別コホート：4 例 • 追加コホート：4 例	本剤 20 mg カプセル	• 本体コホート：7 カ月以上 • 特別コホート：7 カ月以上 • 追加コホート：7 カ月以上 15 歳以下

PANDA 試験における対象患者は，3 歳以上 18 歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者であり，用法・用量は母集団薬物動態（PopPK）モデルを用いて小児 PK を予測し，日本の成人患者を対象とした *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性非小細胞肺癌（NSCLC） に対する国内第 III 相臨床試験（JO28928 試験／J-ALEX 試験）において，成人患者に本剤 300 mg 1 日 2 回（BID）を反復投与したときの曝露量と同レベル又はそれ以下になるように設定した（表 2.7.2.2.2.1.1-2）。PK 評価対象は，PANDA 試験に登録された全患者であり，9 例分の薬物動態（PK）データが得られた。

TACKLE 試験では，生後 7 カ月以上の *ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象とした。16 歳以上の患者に対しては，本剤の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する承認用法・用量である「本剤をアレクチニブとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回（300 mg BID）連日経口投与」とした。2 歳以上 16 歳未満の小児患者に対する用法・用量は，PANDA 試験で設定したものと同一とした。2 歳未満の小児患者の用法・用量は，小児の代謝機能等の発達変化（ontogeny）を考慮した生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて小児 PK を予測し，成人曝露量（300 mg BID 投与時）と同レベル又はそれ以下になるように設定した（2.7.2.3.1.2）。この場合の 1 回あたりの投与量は 150 mg よりも少なくなり，本剤（150 mg カプセル剤）は利用できないため，現在製造販売中止となっている 20 mg カプセル剤を治験薬として利用した。アレクチニブの PK 評価は，特別コホート，又は体重 15 kg 未満かつ PK 評価のための採血が可能な患者を対象とした。本申請のためのデータカットオフ時点で，登録時の年齢が 2 歳以上 16 歳未満の患者 3 例及び 2 歳未満の患者 2 例分の PK データが得られていた。

PANDA 試験及び TACKLE 試験で得られた試験成績に加え，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第 III 相試験（ALINA 試験），及び18歳未満の ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌又は中枢神経系腫瘍患者を対象とした海外第 I/II 相試験（iMATRIX 試験）の試験成績も考慮し，*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量を設定した。

2.7.2.1.1　要約

本剤の臨床薬理学的検討で得られた主な知見を以下に示す。

1)　単回投与時の薬物動態

- PANDA 試験

3歳以上18歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者を対象に，表 2.7.2.2.2.1.1-2に示す1回分の用量で本剤を単回経口投与した。体重15 kg 以上25 kg 未満投与群では5例，体重25kg 以上35 kg 未満では1例，体重35 kg 以上投与群では3例の PK データが得られた。各投与群の PK パラメータを比較した結果，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg）では他群（投与量300 mg）に比べ投与量は半分であるものの，アレクチニブの曝露量は他群と同等以上のレベルを維持していることが確認された。

- TACKLE 試験

単回投与時の PK データが得られた症例は，2歳以上16歳未満投与群3例，7カ月以上13カ月未満投与群1例，13カ月以上20カ月未満投与群1例であった。*ALK* 融合遺伝子を有する切除不能の希少がん患者に対し，2歳以上16歳未満の患者に対しては本剤の懸濁液を，2歳未満の患者に対しては20 mg カプセル剤の懸濁液を表 2.7.2.2.2.2.1-1に示す1回分の用量のアレクチニブを単回経口投与した。各用量区分におけるアレクチニブ及び主活性代謝物である M4の最高血漿中薬物濃度到達時間（T_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）に明確な差異は認められなかった。一方， 2歳未満の小児患者におけるアレクチニブ及び M4の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）はいずれも2歳以上の小児患者に比べ明らかに低い傾向を示した。

2)　反復投与時の薬物動態

- PANDA 試験

反復投与時の PK データが得られた症例は，単回投与時と同一症例の計9例（3歳以上18歳以下）であった。各被験者に対し，体重でカテゴリー分類した表 2.7.2.2.2.1.1-2に示す用法・用量で本剤を反復経口投与した。各投与群の PK パラメータを比較した結果，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg BID）では他群（投与量300 mg BID）に比べ本剤の投与量は半分であるものの，単回投与時と同様にアレクチニブの曝露量は他群と同等以上のレベルを維持していることが確認された。また，アレクチニブの蓄積係数（$R_{obs,AUC}$）は，いずれの投与群においても約3倍であった。

- TACKLE 試験

反復投与時の PK データが得られた症例は，単回投与時と同一症例の計5例（7カ月以上16歳未満）であった。2歳以上16歳未満の患者3例に対しては本剤の懸濁液を，2歳未満の患者2例（7カ月以上13カ月未満投与群1例，13カ月以上20カ月未満投与群1例）に対しては，20 mg カプセル剤の懸濁液として体重及び年齢ごとにカテゴリー分類した表 2.7.2.2.2.2.1-1に示す用法・用量でアレクチニブを反復経口投与した。2歳未満の小児患者におけるアレクチニブ及び M4の C_{max} 及び AUC は単回投与時と同様に，いずれも2歳以上の小児患者に比べ明らかに低い傾向を示した。

3)　アレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係

TACKLE 試験でアレクチニブの PK データが得られている5例の小児患者（16歳未満）を対象に，定常状態におけるアレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係性について評価した。その結果，アレクチニブの曝露量と最良総合効果との間に関係性は認められず，最低曝露量の小児患者であっても部分奏効(PR)／完全奏効(CR)が認められた。したがって，*ALK* 融合遺伝子陽性希少がんに対して強い抗腫瘍効果をもたらすのに必要な曝露量に到達していることが示唆さ

れた。

4) アレクチニブの曝露量と有害事象との関係

PANDA 試験及び TACKLE 試験でアレクチニブの PK データが得られている症例（18歳以下）を対象に，アレクチニブの定常状態における曝露量と Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象との関係性について評価した。その結果，PANDA 試験では9例中4例で Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が発現したが，Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現の有無と定常状態におけるアレクチニブの曝露量との間に明らかな相関は認められなかった。TACKLE 試験では，Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。

5) 用法・用量の設定根拠

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する本申請用法・用量を表 2.7.2.3.1-1に示す。

2歳以上の小児及び成人患者の用法・用量は，TACKLE 試験と同一とし，当該試験において得られた知見に基づき設定した。

一方，2歳未満の小児患者に対する本剤の用法・用量は，アレセンサ®カプセル20 mg を用いた TACKLE 試験とは異なる。TACKLE 試験における2歳未満の小児用法・用量は，代謝機能等の ontogeny を考慮した PBPK モデルによる PK シミュレーションに基づき設定していた。しかし，本試験の主たる解析のデータカットオフ時点までに得られた PK データでは，本治験薬の曝露量が当初設定していた閾値（成人に300 mg BID で反復投与したときの定常状態における曝露量）に対し低値を示す結果となり，さらに M4の生成量から2歳未満でも成人と同様の代謝活性を有していることが示唆された。そこで，体重のみを共変量とした PopPK モデルによる PK シミュレーションデータ及び国内外の臨床試験で得られている試験成績に基づき，2歳未満に小児患者に対する本剤の用法・用量を検討した。その結果、2歳未満の患者に対しても体重が6 kg 以上であれば，2 歳以上16歳未満かつ体重15 kg 未満の患者と同一の用法・用量（150 mg 1日1回 (QD) 投与）においても十分な抗腫瘍効果が期待され，かつ安全性の確保が可能であることが示唆された。

6) がん種間での PK 比較

成人及び小児患者におけるがん種間での PK の異同について検討した。

成人患者については，NSCLC，横紋筋肉腫及び未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）のがん種間でアレクチニブの PK を比較したところ，がん種間に明確な差異は認められなかった。

小児患者については，NSCLC, ALCL，神経芽腫，軟部肉腫及び中枢神経のグリオーマのがん種間でアレクチニブの PK を比較したところ，がん種間に明確な差異は認められなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

新たな知見は得られてない。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 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（PANDA 試験）

2.7.2.2.2.1.1 PANDA 試験のデザイン概要

PANDA 試験は，3歳以上18歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者を対象に，本剤の安全性及び小児第 II 相試験推奨用量を決定するために行った第 I 相国

内医師主導試験である。主要評価項目は用量制限毒性（DLT）の発生割合で，3歳以上18歳以下で本剤が服薬可能かつ他に標準的な治療のない患者を対象とし，アレクチニブの有効性，安全性及び PK を評価した。PANDA 試験における *ALK* 異常（*ALK* 遺伝子融合，点変異･増幅･高発現などの *ALK* 遺伝子異常，ALK 蛋白の高発現）は，免疫組織化学染色（IHC）法，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法及び国立がん研究センター中央病院で行われている遺伝子プロファイリング研究（TOP-GEAR）のいずれかの方法により検査された。本試験に登録された被験者数は9例であり，本剤が表 2.7.2.2.2.1.1-2に示す用法・用量で投与された。PK の評価対象は，本試験に参加した9例の被験者（表 2.7.2.2.2.1.1-1）とし，本剤を表 2.7.2.2.2.1.1-2に示す用法・用量で経口投与後のアレクチニブ及び M4の PK を評価した。

表 2.7.2.2.2.1.1-1　PANDA 試験における薬物動態評価対象患者の背景情報

ID	用法・用量	体重 a) (kg)	年齢 b) (歳)
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]
[redacted]	300 mg BID	3[redacted]	[redacted]
[redacted]	300 mg BID	6[redacted]	[redacted]
[redacted]	300 mg BID	4[redacted]	[redacted]
[redacted]	150 mg BID	2[redacted]	[redacted]
[redacted]	150 mg BID	2[redacted]	[redacted]
[redacted]	300 mg-150 mg	2[redacted]	[redacted]

a) 体重：ベースライン時，b) 年齢：登録時

[5.3.3.2.1　Listing 16.2.5a、Listing 14.3.4e、Listing 16.2.4.1a を改変]

表 2.7.2.2.2.1.1-2 PANDA 試験における用法・用量

対象年齢	投与群 （体重）	用法及び用量		PK 予測方法
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
3歳以上18歳以下	15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg	PopPK モデル
	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	

PK 評価用試料は，単回投与時と反復投与時の PK パラメータ及び血漿中トラフ濃度（C_{trough}）推移を評価するために表 2.7.2.2.2.1.1-3に示す規定した時点で，2 mL の静脈血を採取した。

表 2.7.2.2.2.1.1-3　PANDA 試験における PK 評価用サンプルの採血ポイント

採血ポイント		
C0	day1	投与前
		投与 1 時間後
		投与 4 時間後
		投与 6 時間後
		投与 10 時間後
	day2	投与 24 時間後
	day3	投与 48 時間後
C1	day1	投与前
	day8	投与前
	day15	投与前
	day21	投与前
		投与 1 時間後
		投与 4 時間後
		投与 6 時間後
		投与 10 時間後
C2	day1	投与前*
C4	day1	投与前

*アレクチニブを 1 日 1 回内服している症例のみ実施

アレクチニブと M4の血漿中薬物濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。PK パラメータは，血漿中濃度データからノンコンパートメントモデルに基づいた解析（NCA）により求めた。血漿中濃度及びPK パラメータの要約統計量の算出が可能な場合は，平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，最大値などを算出するとともに，それらのプロット図及び一覧表を作成した。

2.7.2.2.2.1.2　PANDA 試験の結果概要

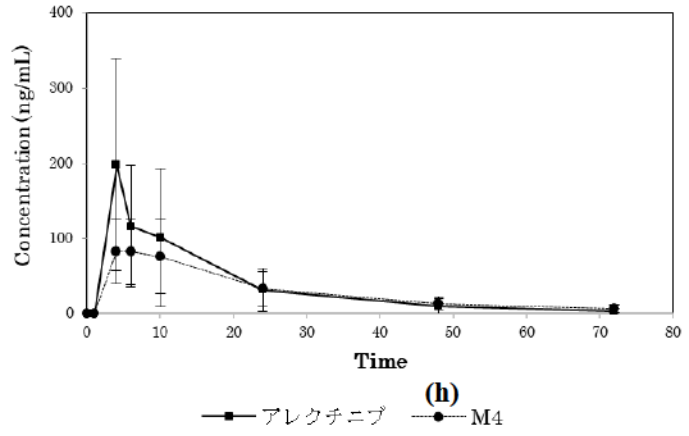
2.7.2.2.2.1.2.1　PANDA 試験における PK 評価結果

2.7.2.2.2.1.2.1.1　PANDA 試験における単回投与時の PK

3歳以上18歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者9例を対象に，本剤300 mg（体重25 kg 以上）あるいは150 mg（体重25 kg 未満）を単回経口投与したときのアレクチニブ及びM4の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.2.1.1-1に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1.2.1.1-1に示す。

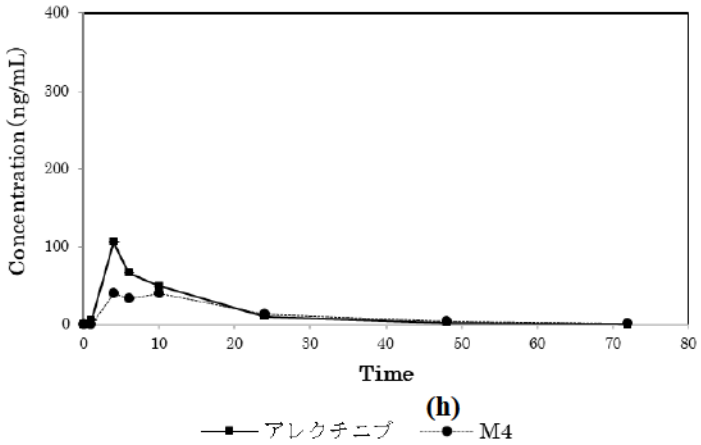
図 2.7.2.2.2.1.2.1.1-1　本剤150 mg 又は300 mg を単回経口投与時のアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移（PANDA 試験）

A)　150 mg (体重: 15 kg 以上 25 kg 未満)



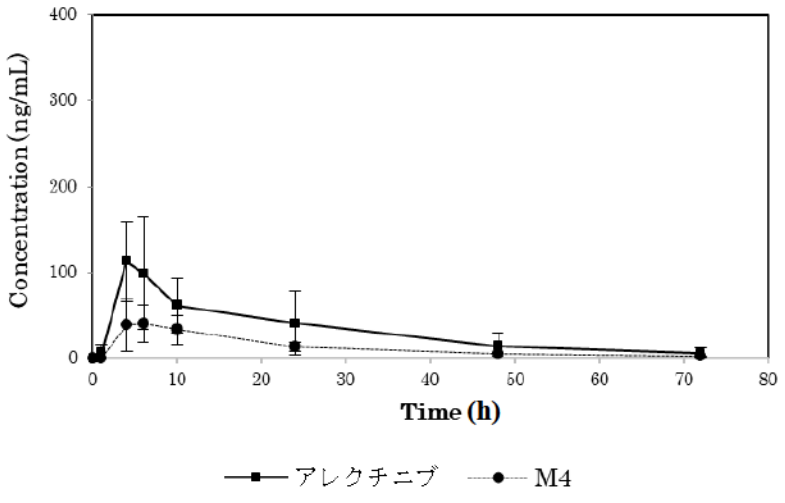
平均値 ± 標準偏差, n=5

B)　300 mg (体重: 25 kg 以上35 kg 未満)



n=1

C) 300 mg (体重: 35 kg 以上)



平均値 ± 標準偏差, n=3

［5.3.3.2-1　16.4　7.2.1.3.を再掲］

表 2.7.2.2.2.1.2.1-1　本剤150 mg 又は300 mg を単回経口投与時のアレクチニブ及び M4の PK パラメータ（PANDA 試験）

（アレクチニブ）

投与群	投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
体重 15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg	5	3.98 (1.00-4.00) 3.39 ± 1.34	199 ± 139	2460 ± 1830	14.8 ± 2.34
体重 25 kg 以上 35 kg 未満	300 mg	1	4.03	106	1090	11.8
体重 35 kg 以上	300 mg	3	3.93 (3.88-6.00) 4.61 ± 1.21	119 ± 55.9	2200 ± 1690	14.2 ± 2.78

（M4）

投与群	投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	M/P (AUC_{last})
体重 15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg	5	4.00 (3.97-10.2) 5.63 ± 2.68	91.6 ± 49.2	2090 ± 1250	20.2 ± 2.50	1.02 ± 0.37
体重 25 kg 以上 35 kg 未満	300 mg	1	4.03	40.0	869	14.6	0.84
体重 35 kg 以上	300 mg	3	5.78 (3.93-6.00) 5.24 ± 1.14	42.6 ± 27.3	845 ± 327	17.9 ± 0.54	0.54 ± 0.34

T_{max}：上段 中央値（最小値-最大値）／下段 平均値 ± 標準偏差，AUC_{last}：0 から最終濃度確認時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積，M/P：未変化体に対する代謝物の AUC_{last} の比

［5.3.3.2-1　16.4　7.1.2.1.及び7.1.3.1.を改変］

アレクチニブの T_{max} の中央値はいずれの投与群においても約4時間であり，消失半減期は11.8~14.8時間であった。アレクチニブの AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg）においては2460 ± 1830 ng・h/mL (n=5)であったのに対し，体重35 kg 以上群（投与量300 mg）では2200 ± 1690 ng・h/mL (n=3)であり，両群でほぼ同様の値を示した。体重25 kg 以上35 kg 未満群（投与量300 mg）では，それらの中間の値（1090 ng・h/mL (n=1)）を示した。C_{max} についても体重15 kg 以上25 kg 未満群が他の群と比べて低い傾向は認められなかった。したがって，体重15 kg 以上25 kg 未満群では他群に比べ投与量は低いものの，アレクチニブの曝露量は他群と同等以上のレベルを維持していることが確認された。

M4の AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は，体重35 kg 以上群（投与量300 mg）と体重25kg 以上35 kg 未満群（投与量300 mg）でほぼ同様（体重35 kg 以上群：845 ± 327 ng・h/mL (n=3)，体重25 kg 以上35 kg 未満群：869 ng・h/mL (n=1)）であり，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg）では，ばらつきが大きいものの高めの傾向（2090 ± 1250 ng・h/mL (n=5)）を示した。C_{max} についても同様の傾向が認められた。

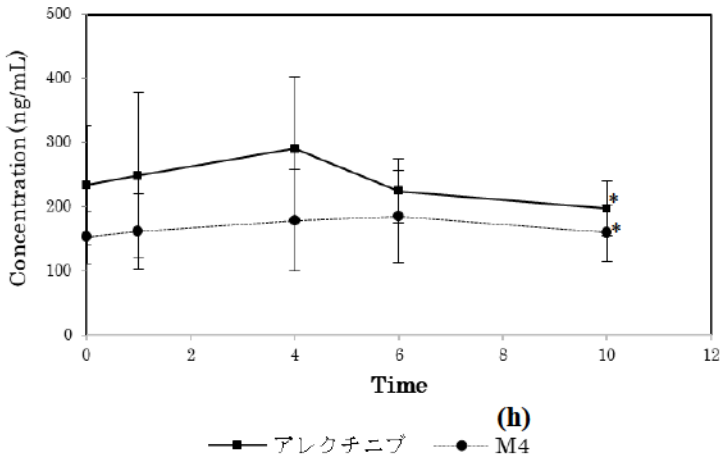
M/P は，いずれの投与群においても0.5以上を示した。

2.7.2.2.2.1.2.1.2　PANDA 試験における反復投与時の PK

3歳以上18歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍または悪性リンパ腫の小児患者9例を対象に、本剤150 mg BID（体重15 kg 以上25 kg 未満, n=5），300 mg/150 mg（体重25 kg 以上35 kg 未満, n=1）あるいは300 mg BID（体重35 kg 以上, n=3）を21日間反復経口投与したときのアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.2.1-2に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1.2.1-2に示す。

図 2.7.2.2.2.1.2.1-2　本剤を反復経口投与したときのアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移（PANDA 試験）

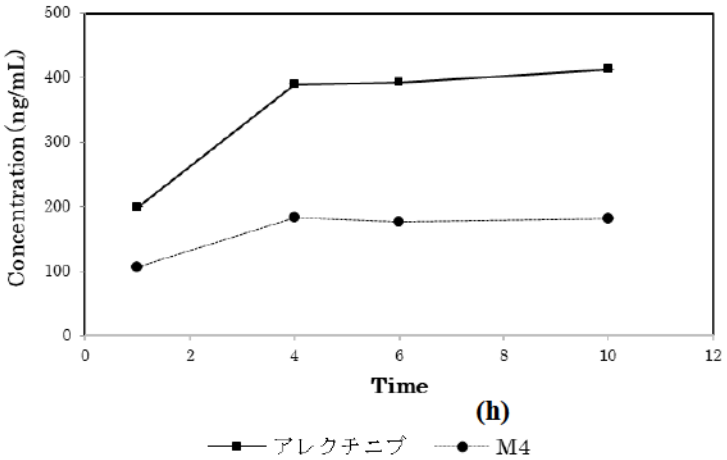
（体重15 kg 以上25 kg 未満，150 mg BID）



平均値 ± 標準偏差, n=5

*症例[redacted]において，投与後直後の採血となったことから，薬物濃度に与える影響が大きいため除外し，N=4にて算出

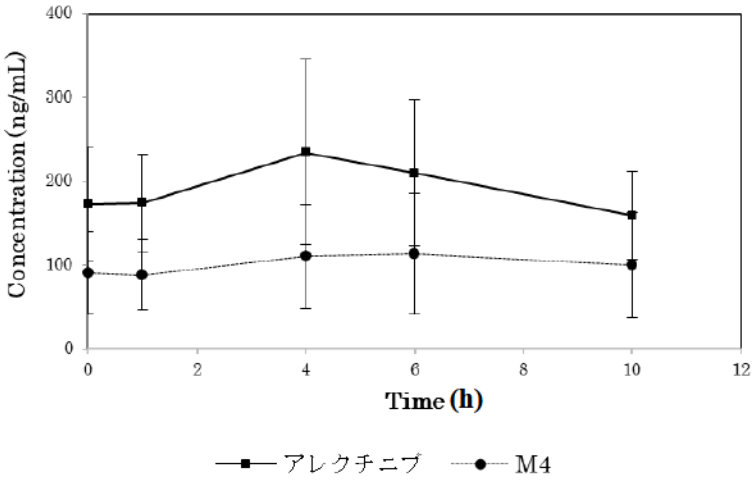
（体重25 kg 以上35 kg 未満，300 mg/150 mg）



n=1

*PK 採血日（サイクル1 Day 21）の投与前採血が投与後に行われたため，投与前の時点（0時間）を除外した。

（体重35 kg 以上，300 mg BID）



平均値 ± 標準偏差, n=3

［5.3.3.2-1　16.4　7.2.1.4.を再掲］

表 2.7.2.2.2.1.2.1-2　本剤を反復経口投与したときのアレクチニブ及び M4の PK パラメータ（PANDA 試験）

（アレクチニブ）

投与群	投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$R_{obs,AUC}$
体重 15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg BID	5	4.00 (0.92-6.03) 3.75 ± 1.83	314 ± 119	2630 ± 529 (n=4)[b)]	2.71 ± 1.95 (n=4)[b)]
体重 35kg 以上	300 mg BID	3	4.00 (4.00-4.25) 4.08 ± 0.14	235 ± 110	1970 ± 793	3.25 ± 1.64

（M4）

投与群	投与量	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	M/P (AUC_{last})
体重 15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg BID	5	6.02 (3.93-6.03) 5.20 ± 1.13	186 ± 73.4	1860 ± 593 (n=4)[b)]	0.76 ± 0.24 (n=4)[b)]
体重 35 kg 以上	300 mg BID	3	6.12 (4.00-6.15) 5.42 ± 1.23	116 ± 70.1	1040 ± 605	0.53 ± 0.10

T_{max}：上段 中央値（最小値-最大値）／下段 平均値 ± 標準偏差，T_{max} 以外のパラメータ：平均値 ± 標準偏差

a)　300/150 mg の症例（ID: [redacted]）は，C1D16-17で150 mg BID を服用し，また，C1D21の投与前採血が実施されなかったことから，PK パラメータは算出しなかった。

b) 症例[redacted]について，C1D21投与10時間後採血が投与直後の採血となり，除外した。

［5.3.3.2-1　16.4　7.1.2.2., 7.1.3.2., 7.1.4.及び Listing 16.2.5a を改変］

アレクチニブの C_{max} 及び AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg BID, n=5）で，それぞれ314 ± 119 ng/mL 及び2630 ± 529 ng・h/mL であったのに対し，体重35 kg 以上群（投与量300 mg BID, n=3）では，それぞれ235 ± 110 ng/mL 及び1970 ± 793 ng・h/mL であった。したがって，体重15 kg 以上25 kg 未満群では投与量を150 mg BID としても体重35 kg 以上群（300 mg BID）と同等以上の曝露量が維持されていることが確認された。また，アレクチニブの蓄積係数（$R_{bos,AUC}$）は，体重15 kg 以上25 kg 未満群及び体重35kg 以上

投与群で，それぞれ2.71 ± 1.95及び3.25 ± 1.64であった。

M4の C_{max} 及び AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）は，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg BID, n=5）で，それぞれ186 ± 73.4 ng/mL 及び1860 ± 593 ng・h/mL であったのに対し，体重35 kg 以上群（投与量300 mg BID, n=3）では，それぞれ116 ± 70.1 ng/mL 及び1040 ± 605 ng・h/mL であった。したがって，M4においても未変化体の場合と同様に，体重15 kg 以上25 kg 未満群では投与量を150 mg BID としても体重35 kg 以上群（300 mg BID）と同等以上の曝露量が維持されていることが確認された。

M/P は単回投与時の場合と同様に両群ともに0.5以上を示した。

2.7.2.2.2.2 *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（TACKLE 試験）

2.7.2.2.2.2.1 TACKLE 試験のデザイン概要

TACKLE 試験は，*ALK* 遺伝子異常（融合遺伝子，活性化型遺伝子変異，コピー数増加）を有する切除不能の希少がん患者を対象に、アレクチニブの有効性及び安全性を単群医師主導治験により評価することを目的とした国内第 II 相試験である。本試験は *ALK* 遺伝子異常を次世代シーケンサー（NGS）により検査し，*ALK* 遺伝子異常を有する生後7カ月以上の希少がん患者を対象として，アレクチニブの有効性，安全性及び PK を評価した。

本試験に登録された被験者数は26例であり，このうち，2歳以上の患者24例に対しては本剤又は本剤の懸濁液が，2歳未満の患者2例に対しては20 mg カプセル剤の懸濁液が表2.7.2.2.2.2.1-1に示す用法・用量で投与された。

PK 評価対象は，特別コホート又は、体重15 kg 未満かつ薬物動態評価用 PK 採血が可能な患者とされた。データカットオフ時点（2023年10月19日）で PK データが得られている患者は表2.7.2.2.2.2.1-2に示す5例である。年齢は登録時の年齢とした。

表 2.7.2.2.2.2.1-1　TACKLE 試験における用法・用量

（16 歳以上）

対象年齢	投与群	用法及び用量		設定根拠
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
16歳以上	制限なし	600 mg	300 mg／300 mg	進行性 NSCLC に対する既承認用法・用量

（2 歳以上 16 歳未満）

対象年齢	投与群（体重）	用法及び用量		設定根拠
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
2歳以上16歳未満	15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg	PopPK モデルによる小児 PK 予測
	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 カ月以上 2 歳未満）

対象年齢	投与群（年齢）	用法及び用量		設定根拠
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
7カ月以上2歳未満	7カ月以上13カ月未満	20 mg	20 mg／0 mg	PBPK モデルによる小児 PK 予測
	13カ月以上20カ月未満	40 mg	20 mg／20 mg	
	20カ月以上24カ月未満	80 mg	40 mg／40 mg	

表 2.7.2.2.2.2.1-2　TACKLE 試験における PK 評価対象患者の背景情報

患者 ID	用法・用量	投与群	体重 a)（kg）	年齢 b)（歳）	コホート
[redacted]	150 mg BID	（2歳以上16歳未満）15 kg 以上25 kg 未満	1[redacted]	[redacted]	特別コホート（懸濁液投与）
[redacted]			1[redacted]	[redacted]	特別コホート（懸濁液投与）
[redacted]			1[redacted]	[redacted]	特別コホート（懸濁液投与）
[redacted]	20 mg QD	7カ月以上13カ月未満	[redacted]	[redacted]	特別コホート（懸濁液投与）
[redacted]	20 mg BID	13カ月以上20カ月未満	[redacted]	[redacted]	追加コホート（懸濁液投与）

a) 体重：ベースライン時，b) 年齢：登録時

[5.3.5.2.1　Listing 16.2.5、Listing 14.3.4d、Listing 16.2.4.1a を改変]

PK 評価用試料は，単回投与時と反復投与時の PK パラメータ及び血漿中トラフ濃度推移を評価するために表 2.7.2.2.2.2.1-3に示す規定した時点で，2 mL の静脈血が採取された。

表 2.7.2.2.2.2.1-3　TACKLE 試験における PK 評価用サンプルの採血ポイント

採血ポイント		
C0	day1	投与前
		投与 1 時間後
		投与 4 時間後
		投与 6 時間後
		投与 10 時間後
	day2	投与 24 時間後
	day3	投与 48 時間後
C1	day1	投与前
	day8	投与前
	day15	投与前
	day28	投与前
		投与 1 時間後
		投与 4 時間後
		投与 6 時間後
		投与 10 時間後
C2	day1	投与前*
C4	day1	投与前

*アレクチニブを 1 日 1 回内服している症例のみ実施

アレクチニブと M4の血漿中薬物濃度は，バリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。PK パラメータは，血漿中濃度データからノンコンパートメントモデルに基づいた NCA により求めた。血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量の算出が可能な場合は，平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，最大値等を算出するとともに，それらのプロット図及び一覧表を作成した。

2.7.2.2.2.2　TACKLE 試験の結果概要

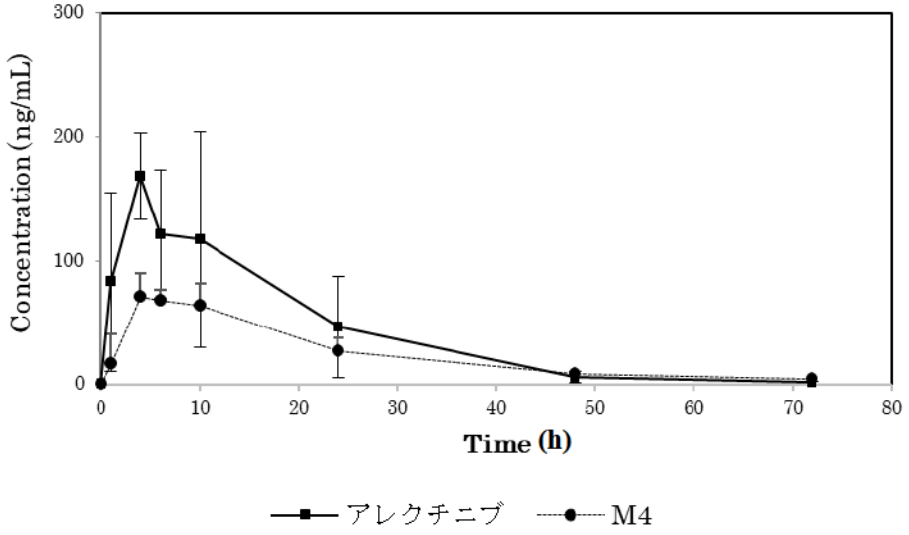
2.7.2.2.2.2.1　TACKLE 試験における PK 評価結果

2.7.2.2.2.2.1.1　TACKLE 試験における単回投与時の PK

（2歳以上16歳未満）

2歳以上16歳未満の *ALK* 融合遺伝子を有する切除不能の希少がん患者3例を対象に，本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg（投与群：体重15 kg 以上25 kg 未満）を単回経口投与したときのアレクチニブ及び M4の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.1-1に，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.1-1に示す。アレクチニブの T_{max} の中央値は3.83時間（範囲：3.82-9.70時間）であり，$t_{1/2}$は8.93± 1.02時間であった。アレクチニブの C_{max} 及び AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ183 ± 40.3 ng/mL 及び2700 ± 1640 ng・h/mL であった。M4の T_{max} の中央値は3.83時間（範囲：3.68-5.77時間）であり，C_{max} 及び AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ73.7 ± 14.6 ng/mL 及び1620 ± 433 ng・h/mL であった。AUC_{last} のアレクチニブに対する M4の比（M/P）の平均値は0.85であった。

図 2.7.2.2.2.2.2.1-1　本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg を単回経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）



平均値 ± 標準偏差, n=3

［5.3.5.2-1　16.4　7.2.1.2.を再掲］

表 2.7.2.2.2.2.2.1-1　本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg を単回経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験）

投与群（体重）	投与量	N	被験物質	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	M/P (AUC_{last})
15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg	3	アレクチニブ	3.83 (3.82-9.70) 5.78 ± 3.39	183 ± 40.3	2700 ± 1640	8.93 ± 1.02	-
			M4	3.83 (3.68-5.77) 4.43 ± 1.16	73.7 ± 14.6	1620 ± 433	15.7 ± 1.80	0.85 ± 0.58

T_{max}：上段 中央値（最小値-最大値）／下段 平均値 ± 標準偏差，T_{max} 以外のパラメータ：平均値 ± 標準偏差

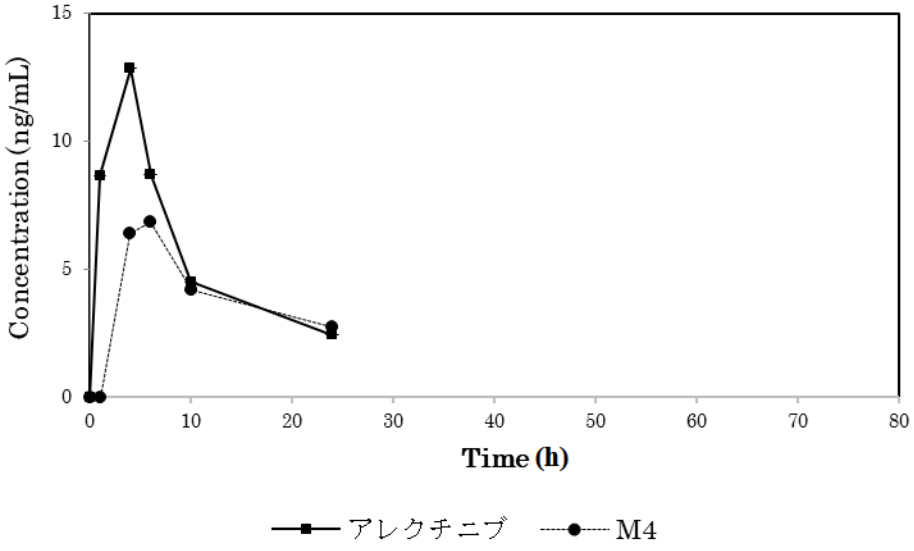
［5.3.5.2-1　16.4　7.1.2.1.及び7.1.3.1.を改変］

（2歳未満）

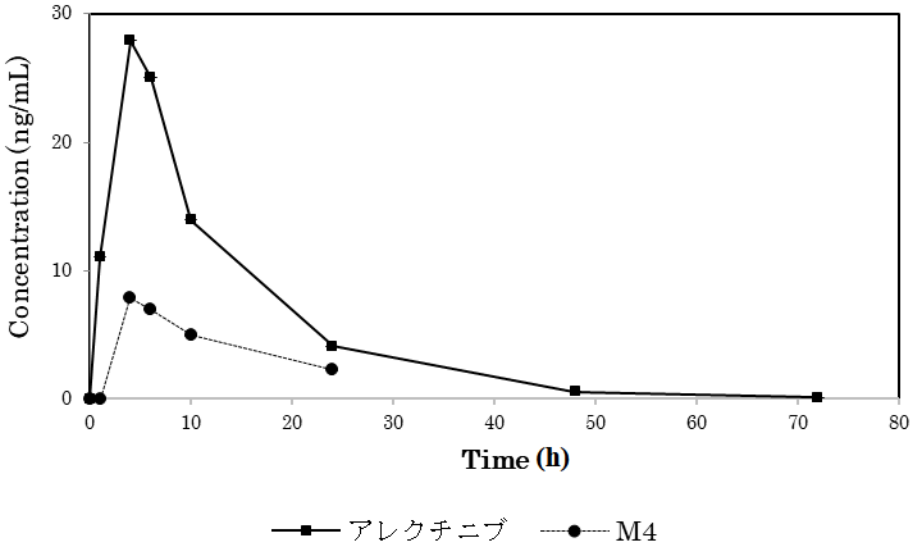
2歳未満の *ALK* 融合遺伝子を有する切除不能の希少がん患者2例（7カ月以上13カ月未満：1例，13カ月以上20カ月未満：1例）に，20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブ20 mg を単回経口投与したときのアレクチニブ及びM4の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2.1-2に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2.2.1-2に示す。

図 2.7.2.2.2.2.1-2　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブ20 mg を単回経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）

患者 ID: [redacted] (年齢[redacted]カ月)



患者 ID: [redacted] (年齢[redacted]カ月)



［5.3.5.2-1　16.4　7.2.1.2.を再掲］

表 2.7.2.2.2.2.2.1-2　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブ20 mg を単回経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験）

（アレクチニブ）

投与群	投与量	患者 ID（年齢）	被験物質	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
7 カ月以上 13 カ月未満	20 mg	[redacted]（[redacted] カ月）	アレクチニブ	4.13	12.9	130	10.9
13 カ月以上 20 カ月未満	20 mg	[redacted]（[redacted] カ月）		3.53	27.9	341	9.20

（M4）

投与群	投与量	患者 ID（年齢）	被験物質	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	M/P (AUC_{last})
7 カ月以上 13 カ月未満	20 mg	[redacted]（[redacted]カ月）	M4	5.97	6.84	91.9	NC	0.75
13 カ月以上 20 カ月未満	20 mg	[redacted]（[redacted] カ月）		3.53	7.87	92.9	10.4	0.29

NC：算出せず

［5.3.5.2-1　16.4　7.3.3.1.及び7.3.4.1.を改変］

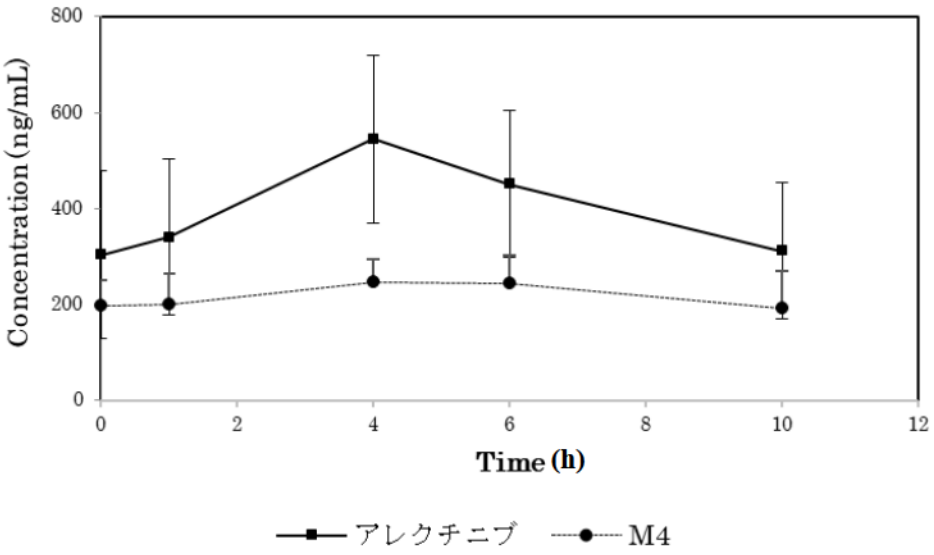
アレクチニブの T_{max} はいずれの群においても約4時間であり，半減期は約9～11時間であった。アレクチニブの C_{max} 及び AUC_{last} は，生後[redacted]カ月の症例でそれぞれ，12.9 ng/mL 及び130 ng・h/mL であり，生後[redacted]カ月の症例では，それぞれ27.9 ng/mL 及び341 ng・h/mL であった。いずれの症例の曝露量も2歳以上の症例に比べると用量比以上に低値を示した。M4の C_{max} 及び AUC_{last} は，生後[redacted]カ月の症例でそれぞれ，6.84 ng/mL 及び 91.9 ng・h/mL であり，生後[redacted]カ月の症例では，それぞれ 7.87 ng/mL 及び 92.9 ng・h/mL であった。生後[redacted]カ月の症例の M/P は 0.75であり，生後[redacted]カ月の症例の場合（0.29）よりも高値を示した。

2.7.2.2.2.2.2.1.2　TACKLE 試験における反復投与時の PK

（2歳以上16歳未満）

2歳以上16歳未満の *ALK* 融合遺伝子を有する切除不能の希少がん患者3例を対象に，本剤の懸濁液としてアレクチニブを150 mg BID（投与群：体重15 kg 以上25 kg 未満）で反復経口投与したときのアレクチニブ及び M4の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2.1-3に，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.2.1-3に示す。

図 2.7.2.2.2.2.2.1-3　本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg BID で反復経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）



平均値 ± 標準偏差, n=3

［5.3.5.2-1　16.4　7.2.1.4.1.を再掲］

表 2.7.2.2.2.2.2.1-3　本剤の懸濁液としてアレクチニブ150 mg BID で反復経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験）

投与群	投与量	N	被験物質	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	$R_{obs,AUC}$	M/P (AUC_{last})
体重 15 kg 以上 25 kg 未満	150 mg BID	3	アレクチニブ	3.92 (3.85-4.00) 3.92 ± 0.08	545 ± 175	4170 ± 1730	3.79 ± 1.39	-
			M4	3.92 (3.85-5.95) 4.57 ± 1.19	252 ± 49.4	2240 ± 672	4.55 ± 2.43	0.60 ± 0.18

T_{max}：上段 中央値（最小値-最大値）／下段 平均値 ± 標準偏差，T_{max} 以外のパラメータ：平均値 ± 標準偏差

［5.3.5.2-1　16.4　7.1.2.2., 7.1.3.及び7.1.3.2.を改変］

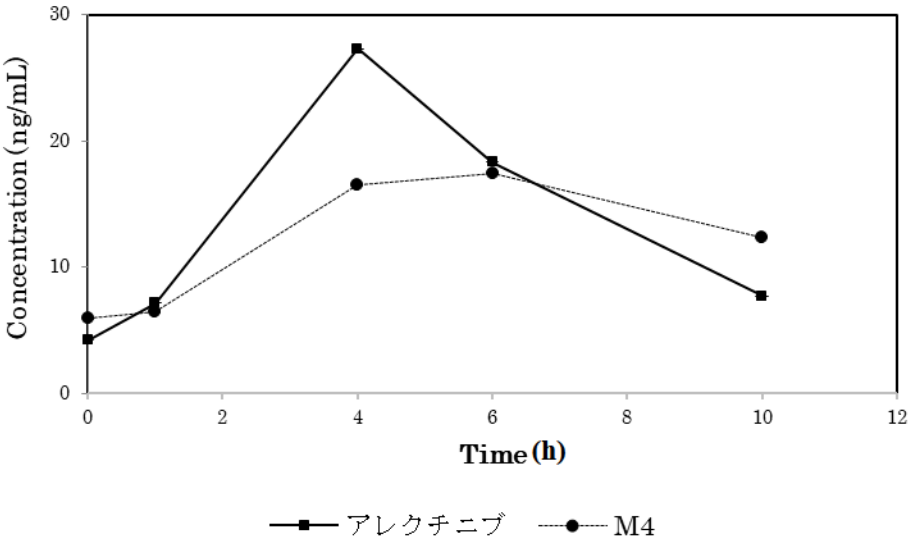
アレクチニブの T_{max} の中央値は3.92時間（範囲：3.85-4.00時間）であり，C_{max} 及び AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ545 ± 175 ng/mL 及び4170 ± 1730 ng・h/mL であった。また，アレクチニブの $R_{obs,AUC}$ は，3.79 ± 1.39であった。一方，M4の T_{max} の中央値は，3.92時間（範囲：3.85-5.95時間）であり，C_{max} 及び AUC_{last}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ252 ± 49.4 ng/mL 及び2240 ± 672 ng・h/mL であり，AUC_{last} の M/P の平均値は約0.6であった。

(2歳未満)

生後[redacted]カ月（患者 ID:[redacted]）及び生後[redacted]カ月（患者 ID:[redacted]）の *ALK* 融合遺伝子を有する希少がん患者それぞれ1例ずつに，20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブをそれぞれ20 mg QD 及び20 mg BID で反復経口投与したときのアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.2.2.1-4に，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.2.2.1-4に示す。

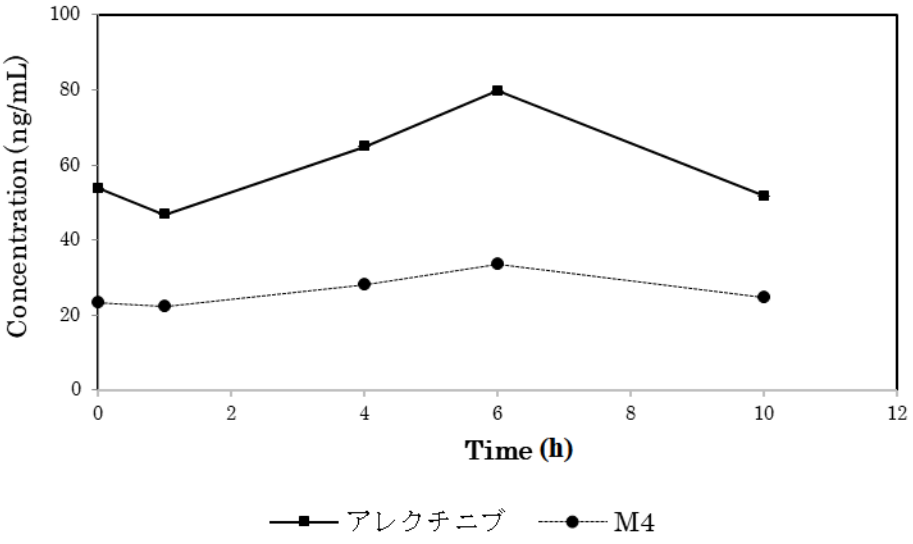
図 2.7.2.2.2.2.1-4　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブを反復経口投与時の血漿中濃度推移（TACKLE 試験）

患者 ID: [redacted] (年齢[redacted]カ月)，20 mg QD



［5.3.5.2-1　16.4　7.2.1.4.3.を再掲］

患者 ID: [redacted] (年齢[redacted]カ月)，20 mg BID



［5.3.5.2-1　16.4　7.2.1.4.2.を再掲］

表 2.7.2.2.2.2.1-4　20 mg カプセル剤の懸濁液としてアレクチニブを反復経口投与時の PK パラメータ（TACKLE 試験）

（アレクチニブ）

投与群	投与量	患者 ID（年齢）	被験物質	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{lsst} (ng・h/mL)	$R_{obs,AUC}$
7 カ月以上 13 カ月未満	20 mg QD	[redacted]（[redacted] カ月）	アレクチニブ	4.03	27.3	158	NC*
13 カ月以上 20 カ月未満	20 mg BID	[redacted]（[redacted] カ月）		5.75	79.7	602	5.17

*ID No. [redacted]において，C1D28のデータ欠損のため，算出不可

（M4）

投与群	投与量	患者 ID（年齢）	被験物質	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng・h/mL)	M/P (AUC_{last})
7 カ月以上 13 カ月未満	20 mg QD	[redacted]（[redacted] カ月）	M4	6.22	17.5	140	0.94
13 カ月以上 20 カ月未満	20 mg BID	[redacted]（[redacted] カ月）		5.75	33.4	267	0.47

［5.3.5.2-1　16.4　7.3.3.2.及び7.3.4.2.を改変］

アレクチニブの C_{max} 及び AUC_{last} は，生後[redacted]カ月の症例（患者 ID:[redacted]）でそれぞれ，27.3 ng/mL 及び158 ng・h/mL であり，生後[redacted]カ月の症例（患者 ID: [redacted]）では，それぞれ79.7 ng/mL 及び602 ng・h/mL であった。いずれの症例の曝露量も2歳以上の症例に比べると低値を示した。

M4の C_{max} 及び AUC_{last} は，生後[redacted]カ月の症例でそれぞれ，17.5 ng/mL 及び140 ng・h/mL であり，生後[redacted]カ月の症例では，それぞれ33.4 ng/mL 及び267 ng・h/mL であった。M/P は，単回投与時の場合と同様に生後[redacted]カ月の症例の方が生後[redacted]カ月の症例の場合よりも高値（生後[redacted]カ月：0.94，生後[redacted]カ月：0.47）を示した。

2.7.2.2.2.2.2　アレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係

本一変申請の「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者」に対する本剤の有効性評価は，適応対象患者が登録された TACKLE 試験の成績を用いて行った。

TACKLE 試験でアレクチニブの PK データが得られている *ALK* 融合遺伝子を有する切除不能の希少がん患者（16歳未満）を対象に，アレクチニブの定常状態におけるトラフ濃度と最良総合効果との関係性について評価した。

被験者背景，トラフ濃度及び最良総合効果の一覧を表 2.7.2.2.2.2.2-1に，トラフ濃度と最良総合効果との関係を図 2.7.2.2.2.2.2-1に示す。曝露量と最良総合効果との間に明確な相関は認められず，最低曝露の患者であっても PR が認められた（図 2.7.2.2.2.2.2-1）。したがって， *ALK* 融合遺伝子陽性希少がんに対して強い抗腫瘍効果をもたらすのに必要な曝露量に到達していることが示唆された。

表 2.7.2.2.2.2.2.2-1　被験者背景，トラフ濃度及び最良総合効果の一覧（TACKLE 試験）

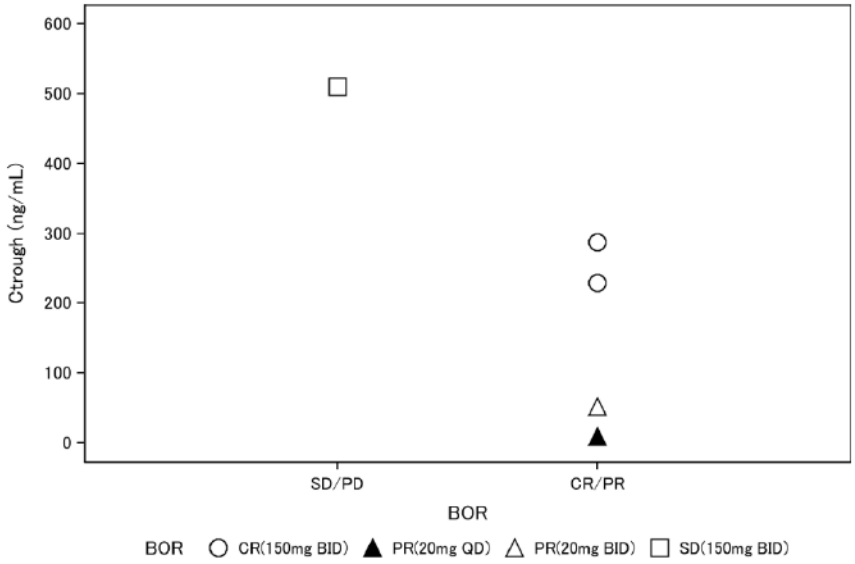
患者 ID	用法・用量	投与群	体重 a) (kg)	年齢 b) (歳)	トラフ濃度 (ng/mL)	最良総合効果
[redacted]	150 mg BID	（2歳以上16歳未満）15 kg 以上25 kg 未満	1[redacted]	[redacted]	229	CR
[redacted]			1[redacted]	[redacted]	510	SD
[redacted]			1[redacted]	[redacted]	288	CR
[redacted]	20 mg QD	7カ月以上13カ月未満	[redacted]	[redacted]（[redacted]カ月）	9.50	PR
[redacted]	20 mg BID	13カ月以上20カ月未満	[redacted]	[redacted]（[redacted]カ月）	52.8	PR

a) 体重：ベースライン時，b) 年齢：登録時

CR：完全奏効，PR：部分奏効，SD：安定

［5.3.3.5-1　Table 7.1-1並びに5.3.5.2-1　Listing 16.2.4.1a, Listing 14.3.4d 及び Listing 16.2.6b を改変］

図 2.7.2.2.2.2.2.2-1　アレクチニブのトラフ濃度と最良総合効果との関係（TACKLE 試験）



BOR = best overall response by central diagnosis, CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease.

BID = twice a day, QD = once a day, C_{trough} = trough concentration.

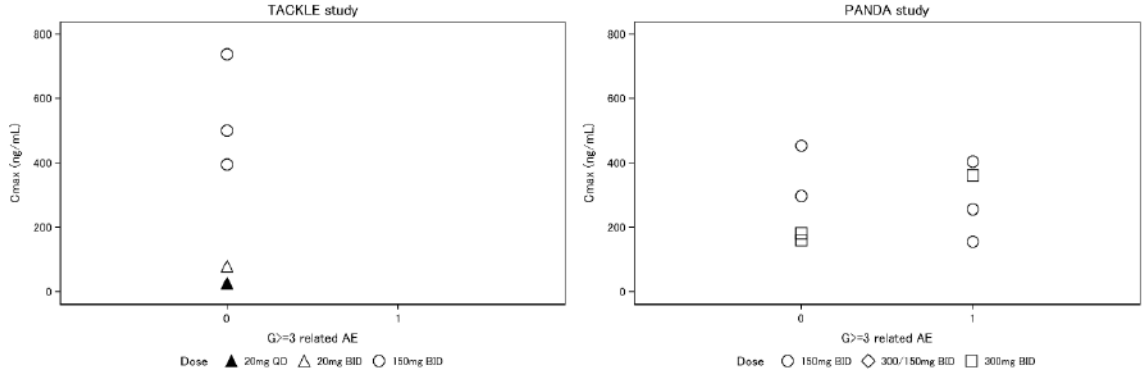
［5.3.3.5-1　Figure 7.2-6を再掲］

2.7.2.2.2.2.3　アレクチニブの曝露量と有害事象との関係

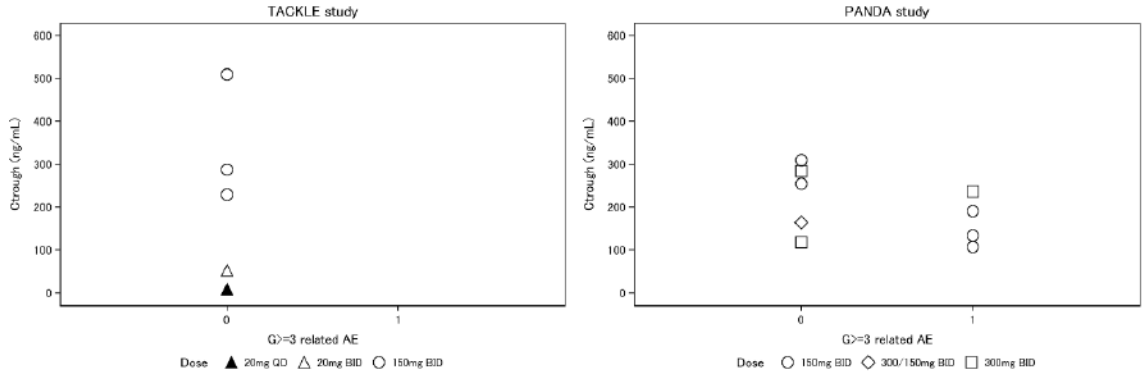
PANDA 試験（18歳以下の小児患者）及び TACKLE 試験（16歳未満の小児患者）でアレクチニブの PK データが得られている小児患者を対象に，アレクチニブの定常状態における PK パラメータと Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象との関係性について評価した。PANDA 試験では9例中4例で Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が認められた。しかしながら，Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現の有無と定常状態における曝露量（C_{max}, C_{trough}, $AUC_{0\text{-}10}$）との間に明らかな相関は認められなかった（図 2.7.2.2.2.2.3-1）。TACKLE 試験では，Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。

図 2.7.2.2.2.2.3-1　アレクチニブの曝露量と Grade 3以上の因果関係が否定できない有害事象発現との関係

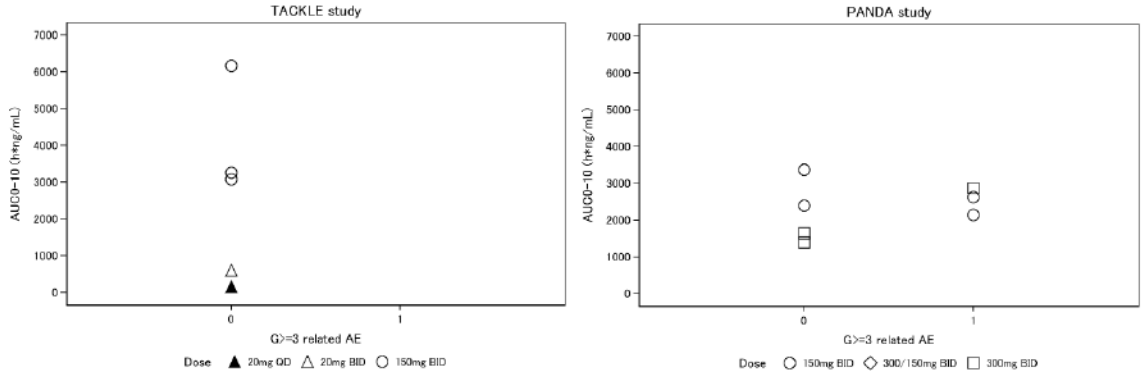
A) C_{max}



B) C_{trough}



C) $AUC_{0\text{-}10}$



0 = without AE, 1 = with AE

$AUC_{0\text{-}10}$ = area under the concentration-time curve from 0 hour to 10 hour after dose at steady state, BID = twice a day, BOR = best overall response by central diagnosis, C_{max} = maximum concentration form 0 hour to 10 hour after dose at steady state, C_{trough} = individual mean of pre-dose concentration, G≥3 related AE = grade 3 or greater related adverse event, QD = once a day.

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-8を再掲］

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量設定の妥当性

本申請の適応対象となる *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量を表2.7.2.3.1-1に示す。

表 2.7.2.3.1-1　*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量

年齢	体重	1日量	1回投与量（朝／夕）
16歳未満	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
16歳以上	規定なし	600 mg	300 mg／300 mg

当該用法・用量は PANDA 試験及び TACKLE 試験において得られた臨床成績に基づき設定した。

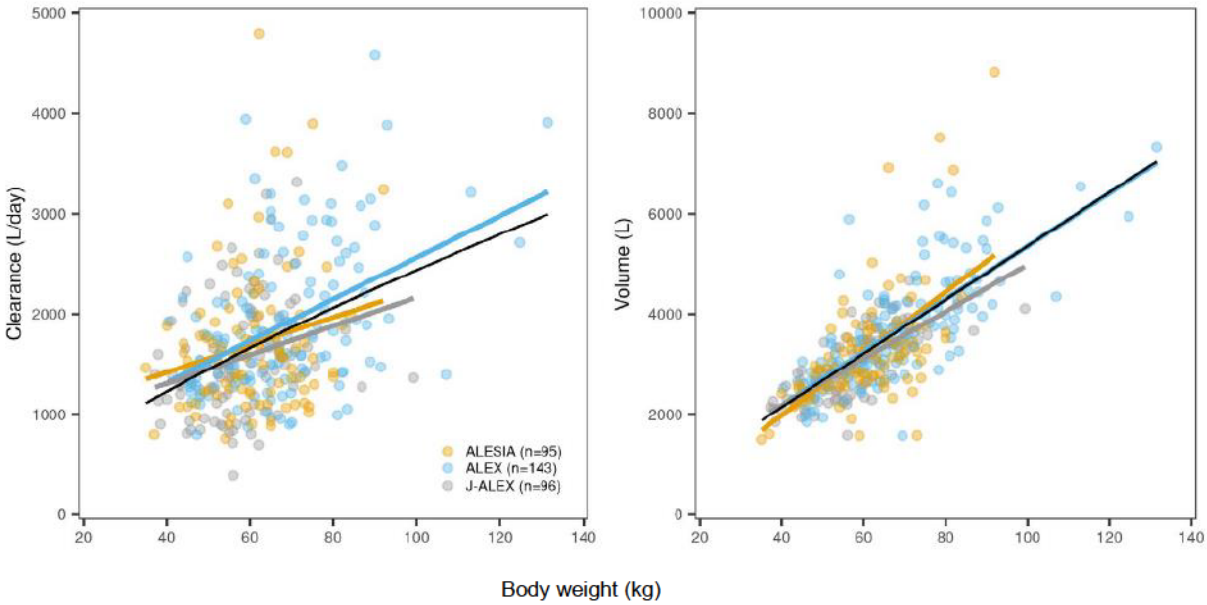
16歳以上の成人患者に対する申請用法・用量は，*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本剤の承認用法・用量である「本剤をアレクチニブとして1回300 mg を1日2回（300 mg BID）連日経口投与」とした。当該用法・用量は，TACKLE 試験で16歳以上の症例に適用したものと同一である。

2歳以上16歳未満の小児患者に対する申請用法・用量は，TACKLE 試験のものと同一であるが，2歳未満では，TACKLE 試験とは異なる設定とした。以下，2歳以上16歳未満と2歳未満の小児に対する申請用法・用量設定根拠を分けて説明する。

2.7.2.3.1.1　2歳以上16歳未満の小児患者に対する用法・用量の設定根拠

2歳以上16歳未満の小児患者に対する申請用法・用量は，PANDA 試験（3歳以上18歳以下）及び TACKLE 試験（2歳以上16歳未満）で設定したものと同一である。PANDA 試験の用法・用量は，代謝活性等の生理・生化学的因子は成人と同様であると仮定した上で，PopPK モデルを用いて小児 PK を予測し，成人患者に本剤300 mg BID を連日経口投与したときの曝露量と同レベル又はそれ以下になるように設定した。PopPK モデルは，*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者を対象とした2つの単群非盲検多施設共同第 I/II 相臨床試験（NP28761試験：北米，NP28673試験：グローバル）のデータを用いて構築したものを使用した。この PopPK モデルは，1次消失過程と0+1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルで構成されている。また，*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者におけるアレクチニブの曝露量は体重の軽い患者の方が高値を示す傾向がみられており，PopPK モデルでは見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vd/F）に対して体重が影響を与える共変量として組み込まれている[1)]（図2.7.2.3.1.1-1）。

図 2.7.2.3.1.1-1　体重と CL/F 及び Vd/F の関係



Orange line, regression line through the ALESIA data; blue line, regression line through the ALEX data; gray line, regression line through the J-ALEX data; black line, pharmacokinetic model, population prediction from the population PK model.

ALESIA: Phase III study for Treatment-naïve Asian patients in China, South Korea, and Thailand; 600 mg BID

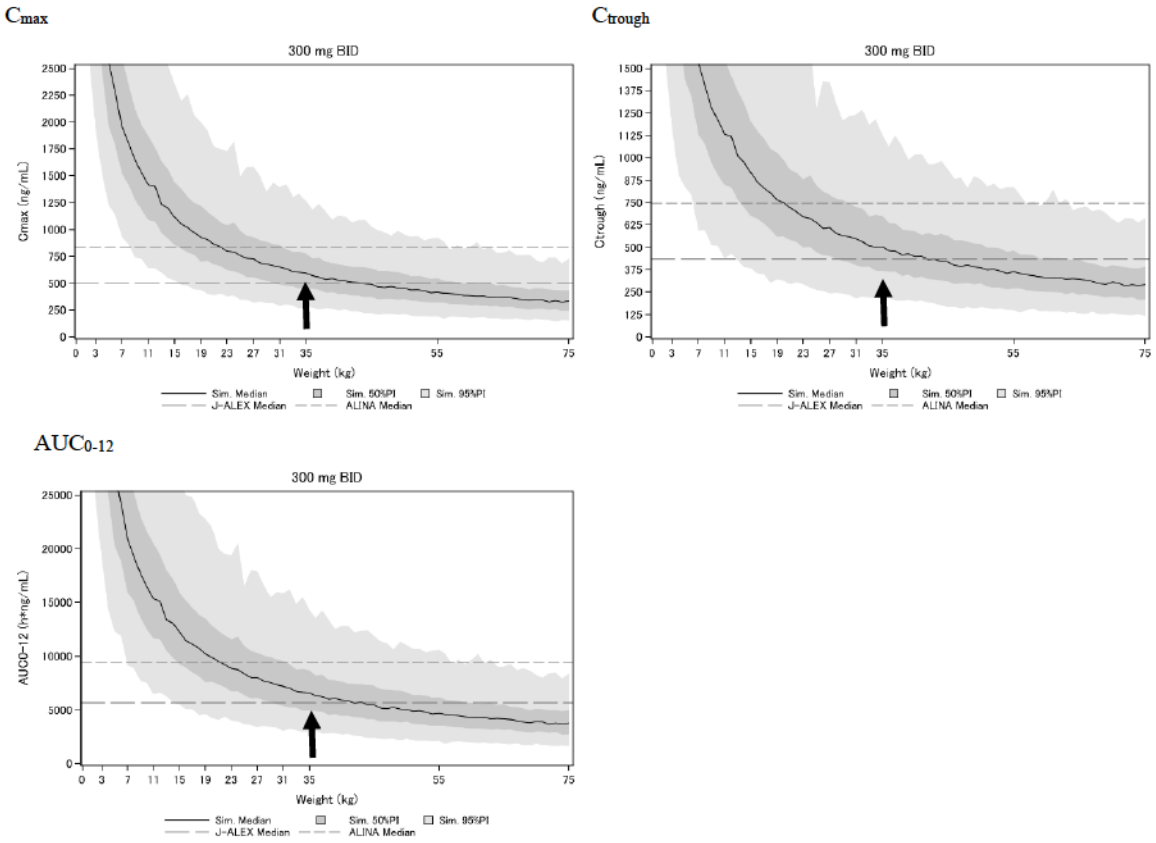
ALEX: Phase III study for Treatment-naïve global patients, 600 mg BID

J-ALEX: Phase III study for Treatment-naïve Japanese patients, 300 mg BID

そこで，本剤300 mg BID，300 mg/150 mg（朝／夕），150 mg BID 及び150 mg QD 投与時の体重と当該 PopPK モデルを用いて予測した曝露量（C_{max}，C_{trough}，AUC）との関係と，日本の成人患者を対象とした *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性 NSCLC に対する国内第 III 相臨床試験（JO28928試験／J-ALEX 試験）において本剤300 mg BID を投与したときの曝露量と比較した。J-ALEX 試験におけるアレクチニブの曝露量は，当該試験で得られたトラフ濃度を PopPK モデルに当てはめて算出した曝露量を用いた。

その結果，アレクチニブの予測曝露量の中央値は，300 mg BID では体重がおよそ35 kg を下回ると，150 mg BID ではおよそ15 kg を下回ると J-ALEX 試験の成人曝露量の中央値を明らかに超える可能性が示唆された（300 mg BID: 図 2.7.2.3.1.1-2，150 mg BID: 図 2.7.2.3.1.1-3）。

図 2.7.2.3.1.1-2　本剤300 mg BID を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

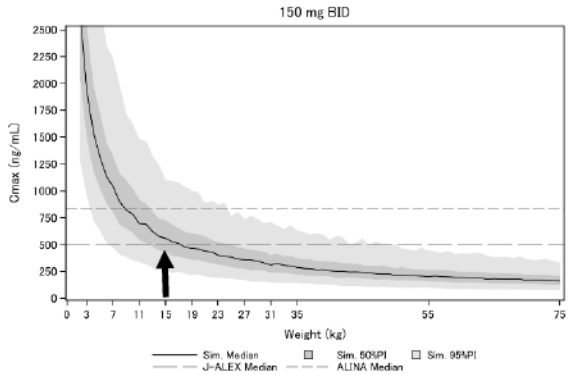
J-ALEX: *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性 NSCLC に対する国内第 III 相臨床試験

ALINA: *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第III相試験

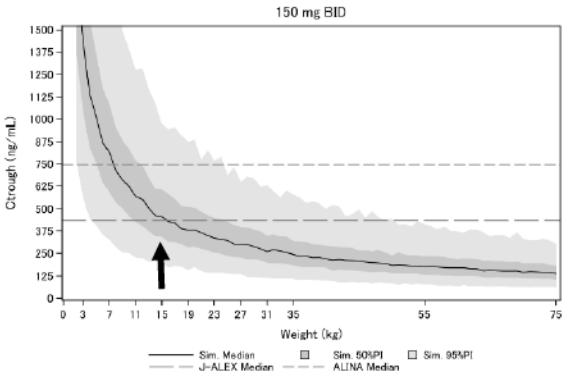
［5.3.3.5-1　Figure 7.2-4を再掲］

図 2.7.2.3.1.1-3　本剤150 mg BID を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係

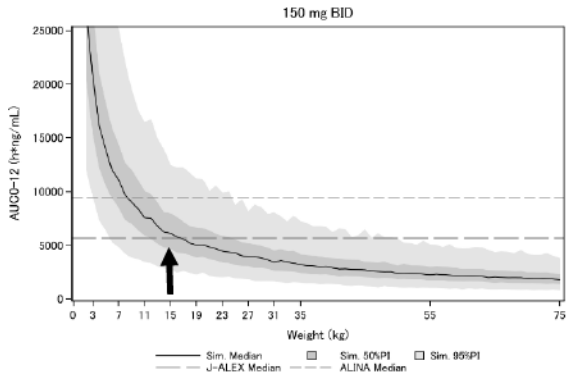
C_{max}



C_{trough}



$AUC_{0\text{-}12}$



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

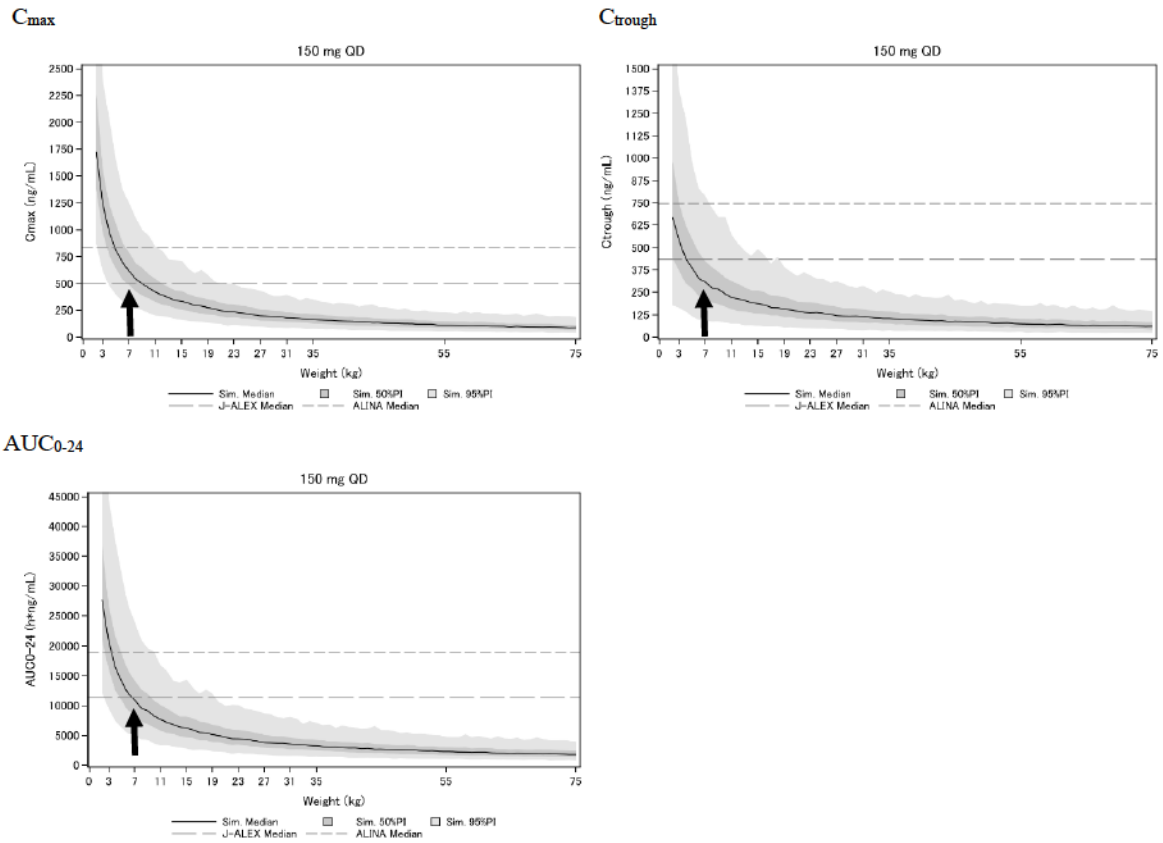
J-ALEX: *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性 NSCLC に対する国内第 III 相臨床試験

ALINA: *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第III相試験

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-4を再掲］

一方，本剤150 mg QD を投与した場合は，体重がおよそ7 kg を下回ると J-ALEX 試験の成人曝露量の中央値を明らかに超える可能性が示唆された（図 2.7.2.3.1.1-4）。

図 2.7.2.3.1.1-4　本剤150 mg QD を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

J-ALEX: *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性 NSCLC に対する国内第 III 相臨床試験

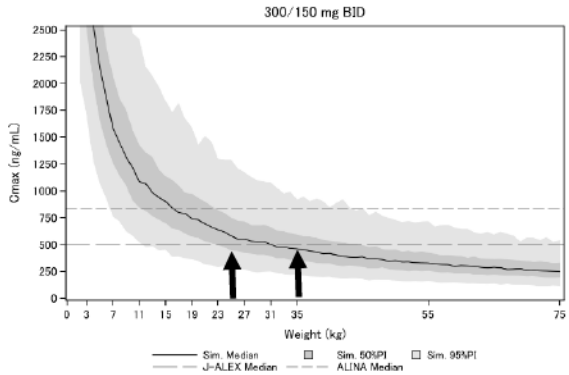
ALINA: *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第III相試験

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-4を再掲］

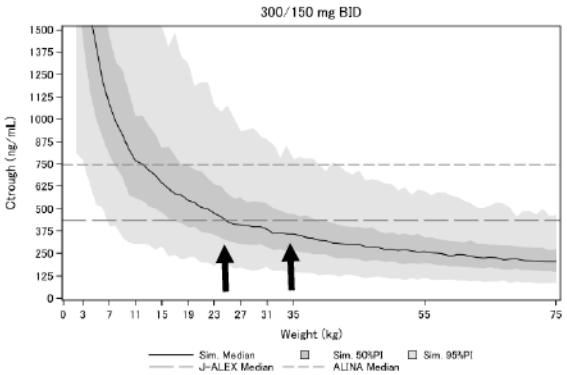
また，体重25～35 kg の患者に対しては朝300 mg／夕150 mg の1日2回投与としても J-ALEX 試験の成人曝露量と同様，又はそれを下回ることが示唆された（図 2.7.2.3.1.1-5）。

図 2.7.2.3.1.1-5　本剤300 mg/150 mg（朝／夕）を反復投与したときの体重とアレクチニブの予測曝露量の関係

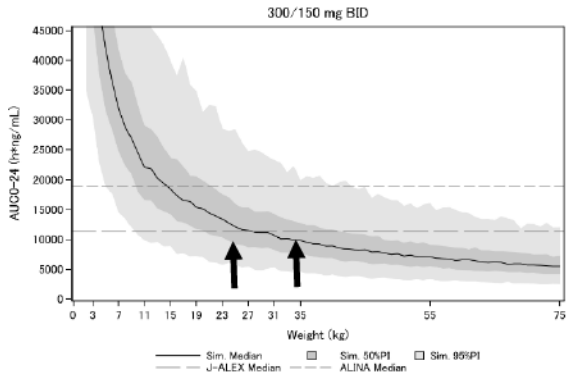
C_{max}



C_{trough}



$AUC_{0\text{-}24}$



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

J-ALEX: *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性 NSCLC に対する国内第 III 相臨床試験

ALINA: *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第III相試験

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-4を再掲］

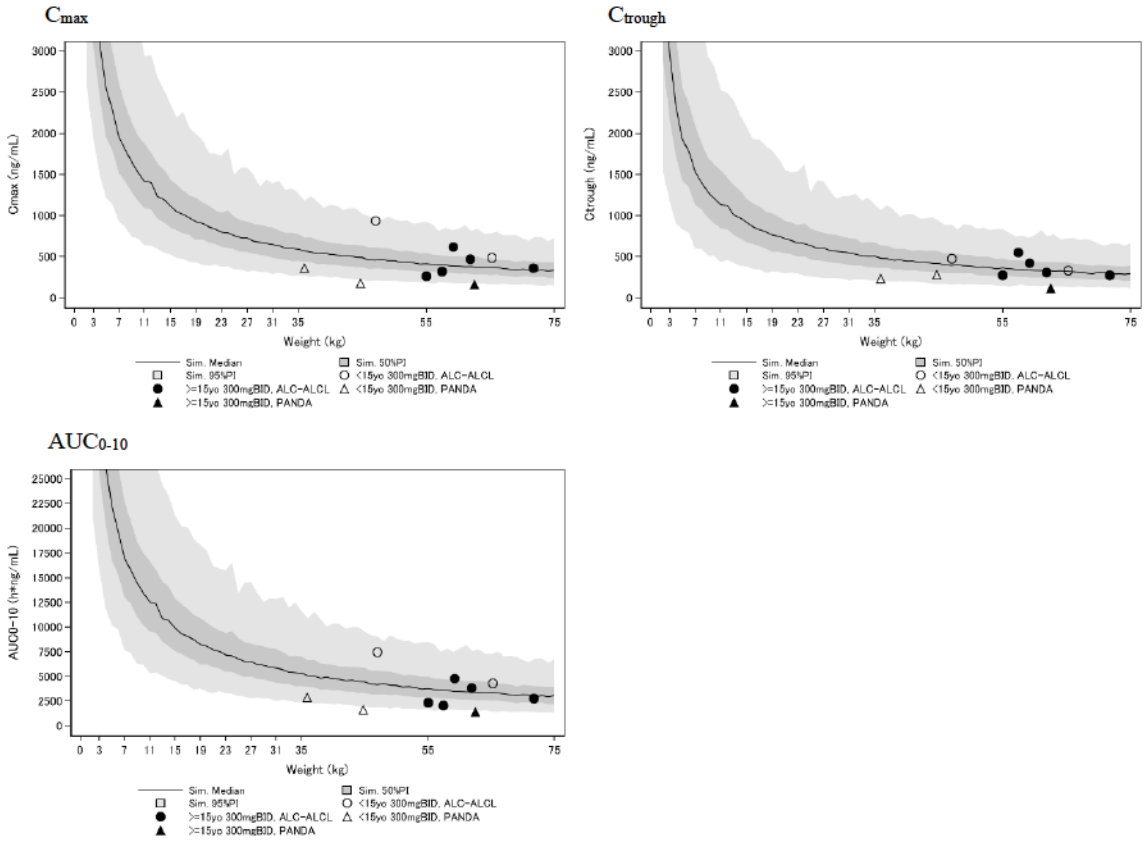
以上の結果を踏まえ，本剤300 mg BID を成人に投与したときの曝露量と同様，又は下回る範囲で可能な限り成人曝露量に近づけることが可能と推定された用法・用量を PANDA 試験で設定した。なお，3歳以上の患者では体重が10 kg 以下になる可能性は低いと考えられたことから[2)]，用量設定において体重下限値は設定しなかった。

以下に，当該用法・用量で本剤を小児患者に反復投与したときのアレクチニブの曝露量の実測値と PopPK モデルからの予測値とを比較した結果を示す。

PANDA 試験において PK データが得られている3歳以上18歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者に対して，体重ごとにカテゴリー分類した用法・用量に従い本剤を1日2回反復投与したときの，アレクチニブの曝露量（C_{max}, C_{trough}, $AUC_{0\text{-}10}$）の実測値と PopPK モデルによる予測値の関係を図 2.7.2.3.1.1-6に示す。なお，図中には，TACKLE 試験においてアレクチニブの PK データが得られている2歳以上の小児患者に PANDA 試験と同じ用法・用量で本剤を反復投与したときの曝露量の実測値も含めた。また，参考値として，6歳以上の再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした医師主導国内第 II 相試験（ALC-ALCL）にて得られた PK データも加えた。ALC-ALCL の本剤の用法・用量は，体重35 kg 以上は300 mg BID，体重35 kg 未満は150 mg BID とした。

図 2.7.2.3.1.1-6　本剤を反復投与したときのアレクチニブの曝露量の実測値と PopPK モデルによる予測値の関係

A)　300 mg BID



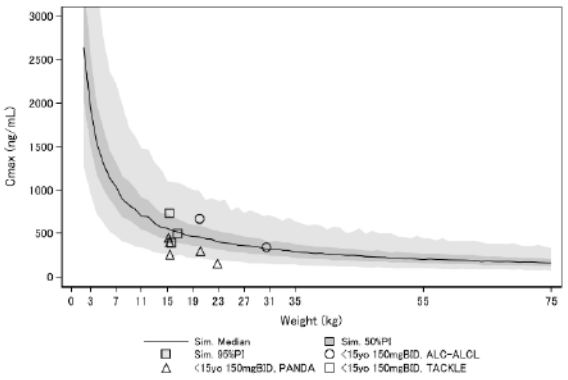
Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval.

ALC-ALCL: 6歳以上の再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした医師主導国内第 II 相試験

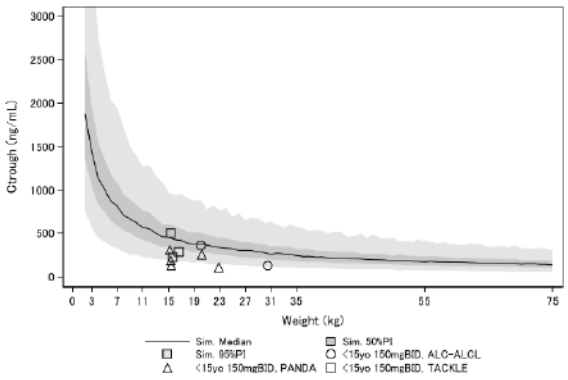
>=15yo: 15歳以上，<15yo: 15歳未満

B) 150 mg BID

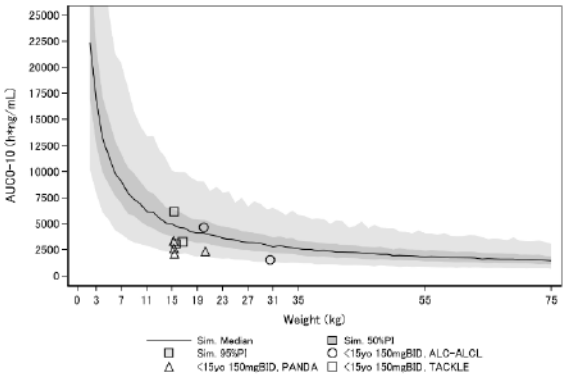
C_{max}



C_{trough}



$AUC_{0\text{-}10}$



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

ALC-ALCL: 6歳以上の再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者を対象とした医師主導国内第 II 相試験

>=15yo: 15歳以上，<15yo: 15歳未満

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-1～Figure 7.2-3を改変］

PANDA 試験において得られた3歳以上の小児患者におけるアレクチニブの曝露量の実測値は，PopPK モデルによる予測の中央値よりも若干低値を示す症例が多い傾向が認められたが，概ね予測の範囲内の実測値が得られていることが確認された。また，当該用法・用量において，3歳以上の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者に対する安全性が確認された。この結果を踏まえ，TACKLE 試験では，2歳以上16歳未満の小児患者に対して，代謝活性等の生理・生化学的因子は成人と同様であると仮定し，PANDA 試験と同一用法・用量を適用した。

TACKLE 試験における2歳以上の患者に対する PK 評価は，本剤の服用が困難なため服薬ゼリー等に混ぜて懸濁させた溶液を経口投与，あるいは本剤を水に懸濁させた溶液を経鼻胃管（NG tube）を用いて経管投与した患者又は体重15 kg 未満の患者のうち，薬物動態評価用の採血が可能な患者が対象となっている。このため，データカットオフ時点で PK データが得られた2歳以上の患者は表 2.7.2.3.1.1-1に示す小児患者3例のみである。

表 2.7.2.3.1.1-1　TACKLE 試験において，PK 評価が実施された症例一覧（2歳以上）

患者 ID	用法・用量	体重 a) (kg)	年齢 b) (歳)	コホート
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]	特別コホート （懸濁液投与）
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]	特別コホート （懸濁液投与）
[redacted]	150 mg BID	1[redacted]	[redacted]	特別コホート （懸濁液投与）

a) 体重：ベースライン時，b) 年齢：登録時

[5.3.5.2-1 Listing 16.2.3、Listing 16.2.5、Listing 14.3.4d、Listing 16.2.4.1a を改変]

当該小児患者3例に本剤150 mg BID を反復投与したときのアレクチニブの曝露量の実測値及び PopPK モデルによる予測値との関係を図 2.7.2.3.1.1-6に示す。

アレクチニブの血漿中トラフ濃度の実測値は，ばらつきはあるものの，予測の範囲内であり，ほぼ期待どおりの実測値が得られていることが確認された。これらの曝露量における *ALK* 融合遺伝子を有する希少がんに対する本剤の有効性については，2.7.2.2.2.2.2で示したとおり，実測値として得られたトラフ濃度域では曝露量に依存した抗腫瘍効果を示す傾向は認められてないことから，良好な抗腫瘍効果をもたらす有効濃度域に到達していることが示唆されている。また，当該曝露量における本剤の安全性については，2.7.2.2.2.2.3で示したとおり，有効性の場合と同様に曝露量依存的な因果関係が否定できない Grade 3以上の有害事象は認められていないため，安全性の確保が可能な濃度域であることが示唆されている。

2.7.2.3.1.2　2歳未満の小児患者に対する用法・用量の設定根拠

年齢制限を設けていない本申請の用法・用量（表 2.7.2.3.1-1）は，2歳未満の小児患者の用法・用量を設定していた TACLKE 試験のもの（表 2.7.2.2.2.2.1-1）とは異なる。以下，TACKLE 試験での2歳未満の小児患者に対する用法・用量から本申請用法・用量への変更の経緯，及び申請用法・用量の設定根拠を述べる。

TACKLE 試験では，小児の代謝機能等の ontogeny を考慮した PBPK モデルを用いて小児 PK を予測し，成人曝露量（300 mg BID 投与時）を超えないように設定したため，1回あたりの用量は150 mg よりも少ない。このため，使用した治験薬は，現在製造販売中止になっている20 mg カプセル剤（2号カプセル）である。ただし，2歳未満の小児患者はカプセル剤の状態で服用させることが困難なため，少量のゼリーなどの溶液に懸濁，又は水に懸濁させ NG tube を用いて経管投与した。[redacted]

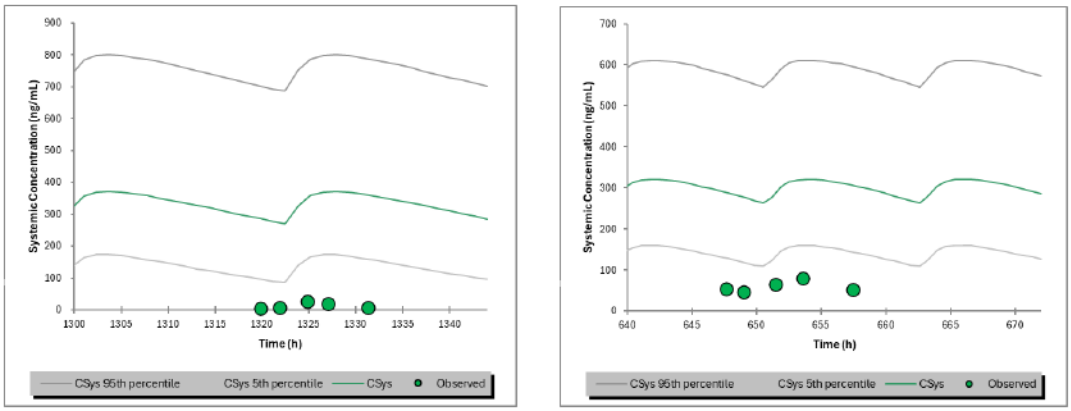
TACKLE 試験における2歳未満の小児患者の用法・用量の設定に PBPK モデルを使用した理由は，2歳未満では，代謝機能等が成人よりも未熟な可能性があり[3]，成人 PK データからの予測が難しい曝露量の上昇リスクがあると考えたためである。アレクチニブは主にシトクロム（CYP）3A4で代謝される肝代謝型薬物である。試験計画当時（2018年）の段階では，2歳未満の小児における CYP3A の酵素活性は成人よりも強い可能性を示唆する論文[4]も報告されていたが，推定小児曝露量が成人曝露量を超えるリスクを可能な限り下げるために，Simcyp population-based ADME simulator (Version 19, Simcyp) を使用し，CYP3A4 の発達が緩徐な ontogeny を仮定した PBPK モデルを構築して，表 2.7.2.2.2.2.1-1に示す用法・用量を設定した。

この用法・用量を用いて登録時点で2歳未満の患者に本剤を投与したときの PK データは，

データカットオフの時点で，2.7.2.2.2.2.2.1で述べた2例の小児患者から得られている（患者 ID [redacted]: 生後[redacted]カ月，20 mg QD，患者 ID [redacted]: 生後[redacted]カ月，20 mg BID）。これらの実測値と PBPK モデルにより予測したアレクチニブの血漿中濃度推移とを比較した結果を図 2.7.2.3.1.2-1に示す。また，2歳未満の小児患者から得られた PK パラメータを成人と比較した結果を表 2.7.2.3.1.2-1に示す。

図 2.7.2.3.1.2-1　2歳未満の小児患者の定常状態におけるアレクチニブの血漿中濃度推移の実測値と PBPK モデルによる予測値との比較

ID [redacted]: 生後[redacted]カ月, 20 mg QD　　ID [redacted]: 生後[redacted]カ月, 20 mg BID



Green line and gray lines represent the median and 5th/95th percentiles of PBPK simulations (n=1,000). Green symbols represent the observed data on Cycle 2, Day 28.

［5.3.5.3-2　Figure 8.2-1～Figure 8.2-2を再掲］

表 2.7.2.3.1.2-1　2歳未満小児患者と成人患者の定常状態におけるアレクチニブ及び M4の PK パラメータの比較

Study	ID	Age Baseline	Weight baseline	Cycle	Dose	Alectinib AUC_{last}	Alectinib C_{max}	M4 AUC_{0-10}	M4 C_{max}	M/P[5)]
		(month)	(kg)			(ng・h/mL)	(ng/mL)	(ng・h/mL)	(ng/mL)	(AUC_{last})
TACKLE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	C2D28	20mg QD	158[1)]	27.3	140[1)]	17.5	0.94
TACKLE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	C1D28	20mg BID	602	79.7	267	33.4	0.47
J-ALEX[2)]	Adult (n=94)			Steady State	300mg BID	6200 ± 2700	551 ± 232	-	-	-
AF-001JP[3)]	Adult (n=6)			C1D21	300mg BID[4)]	4970 ± 3260	575 ± 322	1980 ± 596	233 ± 66.6	0.47

1) [redacted] is a reference value because the parameters are calculated based on data up to 10 hours after administration.

2) J-ALEX: Japanese Phase III study for *ALK* fusion positive NSCLC patients. PK parameters were simulated data from PopPK analysis using observed trough concentrations at steady state

3) AF-001JP: Japanese Phase I/II study for *ALK* fusion positive NSCLC patients

4) The food condition in this cohort of AF-001JP was light fasting condition (two hours pre-dose and one hour post dose). The food condition in TACKLE and J-ALEX was no limited.

5) Metabolite to parent AUC ratio at steady state

［5.3.5.2-1　16.4　7.3.3.2.及び7.3.4.2並びに5.3.3.5-1　Table 7.1-2を改変］

いずれの症例においてもアレクチニブの定常状態における血漿中濃度は PBPK モデルによるシミュレーション結果と比べるとかなり低い濃度域で推移していた。また，成人に300 mg BID を投与したときの曝露量の指標として用いた J-ALEX 試験の結果と比べても，いずれも低い曝露量を示した。一方，予想に反して未変化体に対する代謝物の AUC 比（M/P）は，成人

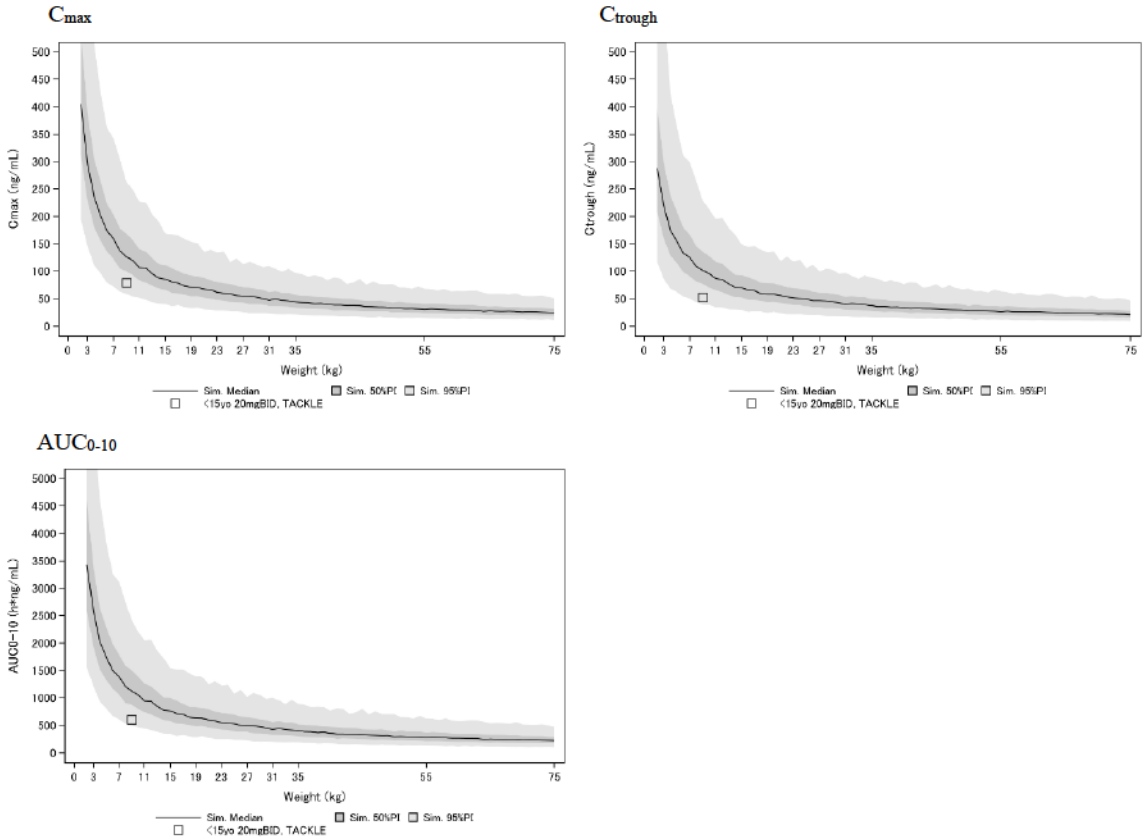
と同レベルかそれ以上の高値を示した。したがって，構築した PBPK モデルには， CYP3A4 の発達が緩徐な ontogeny を仮定したが、その影響を過大に見積もっていた可能性が示唆された。

そこで，PK に影響を及ぼす共変量を体重のみとした PopPK モデル（2歳以上の小児 PK 予測に用いていたモデルであり，体重以外の発達変化は考慮していない）における2歳未満の小児 PK の予測性能を評価した。

PopPK モデルにより予測した体重ごとの曝露量（C_{max}, C_{trough}, AUC_{0-10}）と2歳未満の小児の実測値との関係を図 2.7.2.3.1.2-2に示す。

図 2.7.2.3.1.2-2　PopPK モデルにより予測した体重ごとの曝露量と2歳未満小児における実測値の関係

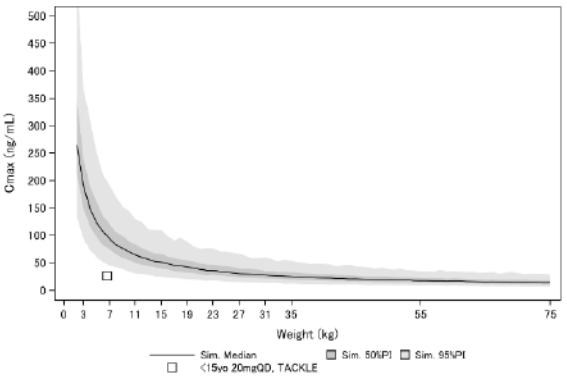
A）20 mg BID（生後[redacted]カ月）



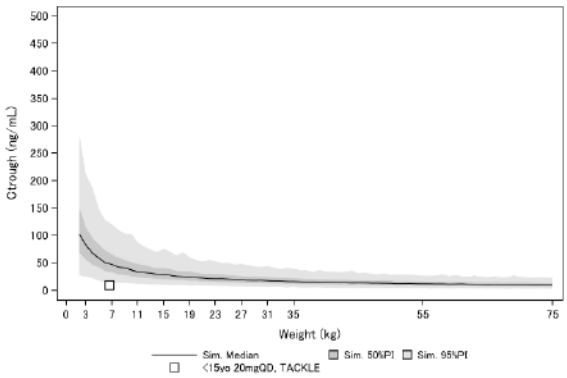
Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

B) 20 mg QD（生後[redacted]カ月）

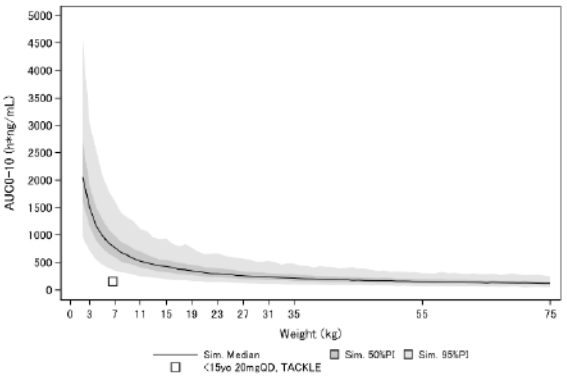
C_{max}



C_{trough}



$AUC_{0\text{-}10}$



Sim.: PopPK モデルからの予測値，PI: Prediction interval

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-1～Figure 7.2-3を再掲］

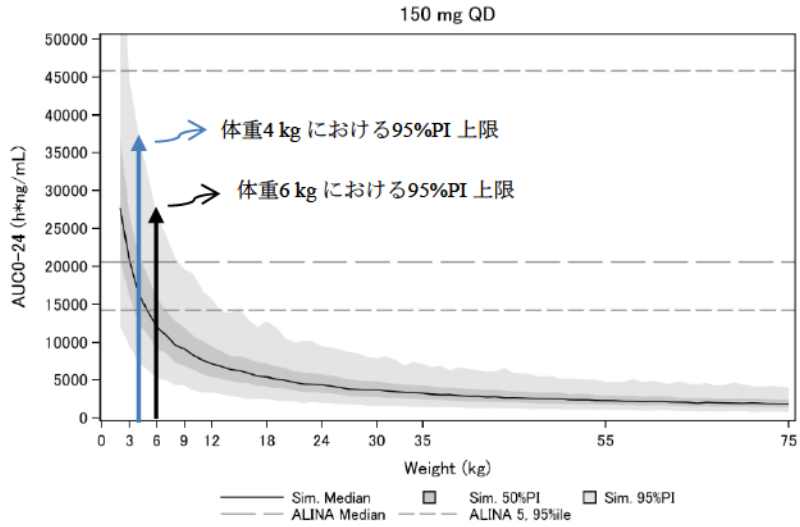
生後[redacted]カ月の症例（患者 ID: [redacted]）における曝露量の実測値は PopPK モデルによる予測の範囲内に入った。一方，生後[redacted]カ月の症例（患者 ID: [redacted]）における曝露量の実測値は，依然として予測範囲外であったものの，50%予測範囲（PI）を若干下回るレベルであった。

以上のことから，PopPK モデルにおいても実測値に比べ予測値のほうが高めの傾向にあるものの，予測精度は PBPK モデルより改善傾向が認められた。

本剤が利用できる最低用量は1回あたり150 mg である。そこで，この PopPK モデルを用いて，小児患者に本剤150 mg QD を反復投与したときの曝露量を推定し，成人の曝露量を超えない体重下限を検討した。成人の経験曝露量は，ALINA 試験で得られた日本の成人患者に本剤600 mg BID で投与したときの曝露量とした。

本剤150 mg QD を反復投与したときの，被験者の体重と $AUC_{0\text{-}24}$との関係を図 2.7.2.3.1.2-3 に，C_{max} との関係を図 2.7.2.3.1.2-4示す。PopPK 解析による推定曝露量の95% prediction interval（PI）上限が ALINA 試験の95%パーセンタイル（$AUC_{0\text{-}24}$: 45900 ng•h/mL, C_{max}: 2090 ng/mL）を超えない体重下限は4 kg（95%PI の上側；$AUC_{0\text{-}24}$: 37700 ng•h/mL, C_{max}: 2020 ng/mL）と推定された。ただし，この推定値を解釈する上で留意すべき点として，TACKLE 試験において2歳未満の小児患者に本薬を投与した際の曝露量は実測値と比較して PopPK 解析での推定値のほうが高めの傾向を示している点がある。小児患者の安全性を確保する上では，曝露量が高めの推定値を用いることで，実際の小児曝露量が閾値を超えるリスクがより低くなるとは考えられる。しかしながら，PopPK 解析からの2歳未満の小児 PK の推定値が高めになっている原因が明確になっていないため，本剤の投与実績を踏まえた体重下限を検討した。

図 2.7.2.3.1.2-3　本剤150 mg QD で反復投与したときの体重と AUC_{0-24}の関係

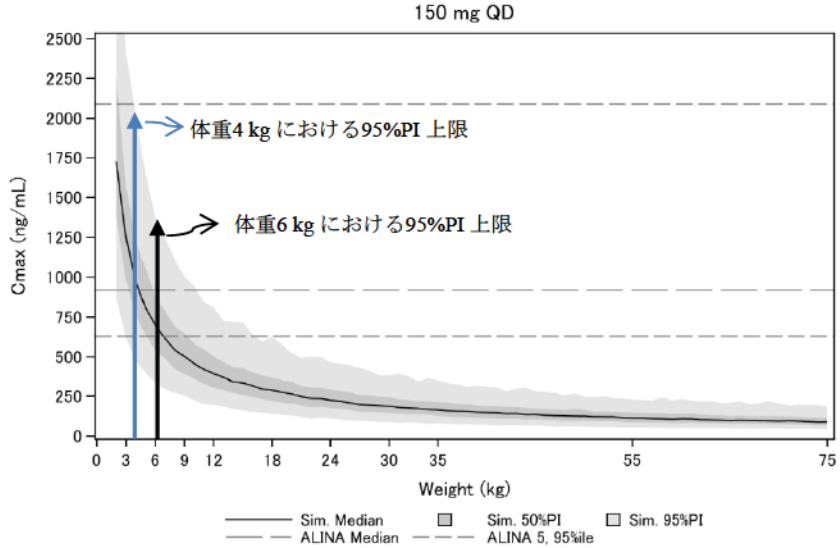


Sim.: PopPK モデルからの予測値,　PI: Prediction interval

ALINA: *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第Ⅲ相試験

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-4を改変］

図 2.7.2.3.1.2-4　本剤150 mg QD で反復投与したときの体重と C_{max} の関係



Sim.: PopPK モデルからの予測値,　PI: Prediction interval

ALINA: *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした術後補助療法に対する国際共同第Ⅲ相試験

［5.3.3.5-1　Figure 7.2-4を改変］