

alectinib hydrochloride（JAN）
アレクチニブ塩酸塩
抗悪性腫瘍剤・ALK阻害剤

429

【基本電子添文】 アレセンサカプセル2024年8月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《アレセンサカプセル20・40mg 2014.07.04承認》
アレセンサ *Alecensa* カプセル150mg（中外）

【組成】 [カプセル]：1カプセル中アレクチニブとして150mg
アレクチニブ塩酸塩21.51mgはアレクチニブ20mgに相当

【効能・効果】 ①ALK〔Anaplastic Lymphoma Kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）〕融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ②ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ③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

効能関連注意 ①ALK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 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。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 ⑤術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない ⑥術後補助療法として投与する場合には，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 ⑦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：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。※：承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については，PMDAのウェブサイトから入手可能である

【用法・用量】 アレクチニブとして ①ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：1回300mgを1日2回経口投与 ②ALK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回600mgを1日2回食後経口投与。ただし，投与期間は24ヵ月間までとする。なお，患者の状態により適宜減量 ③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回300mgを1日2回経口投与。ただし，体重35kg未満の場合の1回投与量は150mg

用法関連注意 ①ALK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，中止する ②ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法：副作用が発現した場合には，次の基準を考慮して，休薬，減量又は中止する

《減量の目安》

減量レベル	1回投与量
通常投与量	600mg

1段階減量	450mg
2段階減量	300mg
3段階減量	中止

《副作用発現時の用量調節基準》		
副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	全Grade	中止
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。回復後は1用量レベル減量して再開できる
	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	中止
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。回復後は1用量レベル減量して再開できる
	Grade 4	中止
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。回復後は1用量レベル減量又は同一用量で再開できる
	CK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。回復後は1用量レベル減量して再開できる
溶血性貧血	ヘモグロビン10g/dL未満	ヘモグロビン10g/dL以上に回復するまで休薬。回復後は1用量レベル減量して再開できる

※：GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

【警告】 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。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 ②本剤により間質性肺疾患が現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。異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う。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（重要な基本的注意①，特定背景関連注意①，重大な副作用④参照）

【禁忌】 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（特定背景関連注意④参照）

【重要な基本的注意】 ①間質性肺疾患が現れることがあるので，息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の初期症状が現れた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する。また，胸部CT検査等の実施など，患者の状態を十分観察する。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂）

2), 肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂), 肺拡散能力 (DL_{c.o.}) 等の検査を行う (警告②, 特定背景関連注意①, 重大な副作用⑨参照) ②肝機能障害が現れることがあるので, 投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察する (特定背景関連注意②③, 重大な副作用⑩参照) ③好中球減少, 白血球減少等が現れることがあるので, 投与中は定期的に血液検査 (血球数算定, 白血球分画等) を行い, 患者の状態を十分に観察する (重大な副作用⑩参照) ④腎機能障害が現れることがあるので, 投与中は定期的に腎機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察する (重大な副作用⑩参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者: 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある (警告②, 重要な基本的注意①, 重大な副作用⑨参照) ②肝機能障害患者 ③効能共通: 肝機能障害が増悪するおそれがある (重要な基本的注意②, 重大な副作用⑩参照)。アレクチニブの血漿中濃度が上昇するとの報告がある (薬物動態⑥⑦参照) ④ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者: 減量を考慮するとともに, 患者の状態をより慎重に観察し, 副作用の発現に十分注意する。アレクチニブの血漿中濃度が上昇し, 副作用が増強されるおそれがある (薬物動態⑥⑦参照) ⑤生殖能を有する者: 妊娠する可能性のある女性には, 本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する (特定背景関連注意④, その他の注意参照) ⑥妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験 (ラット, ウサギ) において, 胚・胎児の死亡, 流産, 内臓異常, 骨格変異等が報告されている (禁忌②, 特定背景関連注意③参照) ⑦授乳婦: 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討する。ヒト母乳中への移行については不明である ⑧小児等 ⑨ALK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: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑩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: 低体重児, 新生児, 乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない ⑪高齢者: 患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【相互作用】アレクチニブは, チトクロームP450 (主にCYP3A4) によって代謝される併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール等 (薬物動態⑦⑧参照)	アレクチニブの血漿中濃度が上昇し, 副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから, CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。やむを得ず併用する際には, 患者の状態を慎重に観察し, 副作用発現に十分注意する	アレクチニブの代謝には主にCYP3A4が関与しているため, CYP3A阻害剤との併用により, アレクチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある
CYP3A誘導剤 ・リファンピシン等 (薬物動態⑦⑧参照)	アレクチニブの血漿中濃度が低下し, 本剤の有効性が減弱するおそれがあることから, CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する	アレクチニブの代謝には主にCYP3A4が関与しているため, CYP3A誘導剤との併用により, アレクチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある

【副作用】次の副作用が現れることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②間質性肺疾患 (4.0%): (警告②, 重要な基本的注意①, 特定背景関連注意①参照) ③肝機能障害 (頻度不明): AST, ALT, ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害が現れることがある (重要な基本的注意②, 特定背景関連注意②③参照) ④好中球減少 (8.0%), 白血球減少 (5.4%): (重要な基本的注意③参照) ⑤消化管穿孔 (頻度不明): 異常が認められた場合には, 内視鏡, 腹部X線, CT等の必要な検査を行い, 中止するなど適切な処置を行う ⑥血栓塞栓症 (頻度不明): 肺塞栓症等が現れることがある ⑦腎機能障害 (1.0%): (重要な基本的注意④参照)

⑧その他の副作用

	15%以上	5%以上 15%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系	味覚障害	頭痛	末梢性ニューロパチー, 不眠症, 傾眠, 浮動性めまい	
消化器	便秘 (30.8%)	悪心, 下痢, 口内炎	嘔吐, 腹痛, 胃腸炎, 歯周病, 消化不良, 腹部不快感, 胃食道逆流性疾患, 口内乾燥	
循環器		徐脈	心電図T波逆転	
呼吸器		上気道感染	咳嗽, 呼吸困難, 気管支炎, 肺炎, 気胸	
血液		貧血	溶血性貧血, 活性化部分トロンボプラスチン時間延長, リンパ球数減少	血小板数減少
皮膚	発疹 (20.4%)		皮膚乾燥, 瘡瘍様皮膚炎, 癢疹症, 光線過敏症, 湿疹, 爪の障害, 爪囲炎, 乾癬, 色素沈着障害, 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 脱毛症	
筋骨格系	血中CK増加 (27.4%), 筋肉痛		関節痛, 筋痙攣, 筋力低下, 四肢痛, 背部痛	
肝臓	AST増加 (27.1%), 高ビリルビン血症 (26.8%), ALT増加 (21.7%)	血中Al-P増加	LDH増加, γ -GTP増加, 硬化性胆管炎	
腎臓	高クレアチニン血症		血尿, 蛋白尿, 尿路感染	
眼			結膜炎, ドライアイ, 霧視, 麦粒腫, 黄斑症	

代謝			高尿酸血症、 高トリグリセリ ド血症、食欲 減退、血中甲 状腺刺激ホル モン増加、高 カリウム血症、 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	

【その他の注意】 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（特定背景関連注意③参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【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

【薬物動態】（アレクチニブとして） ①血中濃度 ②反復投与（300mg 1日2回反復経口投与時）：150mgカプセル又は20/40mg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日間反復経口投与時の血漿中濃度の推移（電子添文参照）及び薬物動態パラメータ、20/40mgカプセルに対する150mgカプセルのC_{max}、AUC_{last}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間を次に示した

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
150mg	4.54 ± 1.87	390 ± 103	3,230 ± 914	13.4 ± 8.15※1
20/40mg	4.20 ± 1.77	460 ± 122	3,710 ± 1,040	12.6 ± 4.94※2

※1：21例。 ※2：23例

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

③反復投与（600mg 1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週間反復経口投与時の血漿中濃度の推移は電子添文参照、薬物動態パラメータはT_{max} 6.83 ± 2.39時間、C_{max} 739 ± 148ng/mL、AUC₀₋₁₀ 6,250 ± 1,570ng・h/mL ④吸収 ⑤食事の影響 ⑥150mg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日間反復経口投与時、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 ⑦150mg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時、T_{max}の中央値は空腹時投与で4時

間、食後投与で8時間。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（外国人データ） ⑧20/40mgカプセル（販売中止）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時間、投与後2時間絶食）又は食後に単回経口投与時の血漿中濃度推移は電子添文参照。また、20/40mgカプセルを用いて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次表に示した。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。なお、反復投与開始から8日目までに血漿中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20mg 1日2回投与から1回300mg 1日2回投与の範囲で線形性が認められた

《単回経口投与時の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）》

投与量	食事条件	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇ 2 (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	絶食下 (1例)	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下 (1例)	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下 (1例)	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下 (3例)	2.62 ± 1.18	60.3 ± 42.2	1,030 ± 717	22.3 ± 6.88
240mg	絶食下 (3例)	2.69 ± 1.21	58.6 ± 15.6	920 ± 341	17.7 ± 5.14
	食直後 (3例)	4.63 ± 1.08	118 ± 52.2	2,200 ± 804	17.1 ± 2.06
300mg	絶食下 (6例)	2.38 ± 0.799	84.1 ± 35.8	1,540 ± 560	19.3 ± 1.95
	食直後 (6例)	5.89 ± 2.07	162 ± 63.6	2,700 ± 1,030	16.4 ± 4.14

《1日2回反復経口投与時の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）》

投与量	食事条件	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁ 0 (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	空腹時 (1例)	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時 (1例)	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時 (1例)	2.00	150	1,310	14.1
160mg	空腹時 (3例)	4.61 ± 1.15	300 ± 104	2,310 ± 598	15.1 ± 2.04※1
240mg	空腹時 (3例)	3.33 ± 1.15	385 ± 100	2,970 ± 937	20.9 ± 15.8
	食直後 (3例)	5.24 ± 1.13	380 ± 82.8	3,300 ± 838	18.5※2
300mg	空腹時 (6例)	3.99 ± 2.17	575 ± 322	4,970 ± 3,260	12.4 ± 3.17※3
	食直後 (6例)	5.32 ± 1.58	528 ± 138	4,220 ± 1,190	16.5 ± 3.83※4

※1：2例。 ※2：1例。 ※3：5例。 ※4：3例

⑧バイオアベイラビリティ：健康成人6例を対象に600mgを単

回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約37%（外国人データ）**③分布** **①***in vitro*試験の結果、ヒト血漿蛋白結合率は99%以上で、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。また、ヒトにおける血球移行率は約80% **②**白色ラットに¹⁴C-標識アレクチニブを1mg/kgの用量で単回経口投与時、放射能は各組織に速やかに分布し、ハダー腺、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。有色ラットに¹⁴C-標識アレクチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与時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**④代謝** **①***in vitro*代謝試験の結果、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。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 **②**20/40mg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日間反復経口投与時のM-4のAUC₀₋₁₀（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ1,980 ± 596h・ng/mL及び2,030 ± 563h・ng/mL。未変化体に対するM-4のAUC₀₋₁₀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% **⑤排泄**：健康成人6例を対象に¹⁴C-標識アレクチニブ600mgを単回経口投与時、投与から168時間までに放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄。また、糞中及び尿中に排泄された未変化体は、それぞれ84.0%及び0.1%未満（外国人データ）**⑥**特定の背景を有する患者 **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、300mgを単回経口投与時の薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害が薬物動態に与える影響を検討した結果を次表に示す（外国人データ）（特定背景関連注意**②**①②参照）

《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-∞}	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※	1.36	0.947-1.96
C _{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88
	代謝物（M-4）	0.646	0.362-1.15
	未変化体+M-4※	1.16	0.786-1.72

※：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
《健康成人に対する重度の肝機能障害患者における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-∞}	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※	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※	0.981	0.517-1.86

※：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、1回300mg（体重35kg以上）あるいは150mg（体重35kg未満）を1日2回21日間反復経口投与時の血漿中の薬物動態パラメータを次表に示す

《1日2回反復経口投与時の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）》

投与群	投与量	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (h・ng/mL)
体重35kg未満	150mg（2例）	3.96 ± 0.00589	507 ± 234	3,500 ± 1,680
体重35kg以上	300mg（2例）	4.93 ± 1.47	713 ± 317	5,820 ± 2,260

⑦薬物相互作用 **①**CYP3A誘導剤：健康成人24例にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用が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次表に示す（外国人データ）（相互作用参照）

《CYP3A誘導剤の非併用時に対する併用時の本剤の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	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-∞}	未変化体	0.268	0.238-0.301
	代謝物（M-4）	1.79	1.58-2.02
	未変化体+M-4※	0.816	0.740-0.901
C _{max}	未変化体	0.486	0.435-0.543
	M-4	2.20	1.90-2.55
	未変化体+M-4※	0.961	0.877-1.05

※：モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出
②その他の薬剤 **①**(1)健康成人16例にCYP3A阻害剤であるボサコナゾール（国内未承認）の併用がアレクチニブ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次表に示す（外国人データ）（相互作用参照）

《CYP3A阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブの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	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-∞}	未変化体	1.75	1.57-1.95
	代謝物（M-4）	0.751	0.644-0.877
	未変化体+M-4※	1.36	1.24-1.49
C _{max}	未変化体	1.18	1.02-1.37
	M-4	0.287	0.231-0.355
	未変化体+M-4※	0.933	0.808-1.08

※：モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出
(2)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を単回併用投与時のミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時でのミダゾラム（未変化体）のC_{max}及びAUC_{0-∞}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]（外国人データ）(3)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600mg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、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時での本剤（未変化体）のC_{max}

x 及びAUC_{0-∞}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]（外国人データ） ④本剤はCYP2C8, P-gp及びBCRPを阻害した（*in vitro*） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ④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300mg 1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 ④奏効率は93.5%（95%信頼区間：82.1～98.6%） ④副作用発現頻度は、96.6%（56/58例）で、主な副作用は、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） ⑥国内第Ⅲ相試験（JO28928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 ⑦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中央値（月）[95%信頼区間]は本剤群（103例）で推定不能[20.3-推定不能]、クリゾチニブ群（104例）で10.2 [8.2-12.0]。ハザード比は0.34 [99.6826%信頼区間：0.17-0.71（非劣性マージン：1.2）]、 $p<0.0001$ （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）。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、無増悪生存期間別リスク集合の大きさ（本剤群、クリゾチニブ群の順）は、1月（103, 102）、3月（93, 86）、6月（76, 65）、9月（49, 40）、12月（36, 21）、15月（27, 14）、18月（9, 4）、21月（1, 0）、24月（0, 0）、27月（0, 0） ④副作用発現頻度は、88.3%（91/103例）で、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） ②ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 国際共同第Ⅲ相試験（BO40336試験）：病理病期IB（腫瘍径 ≥ 4 cm）～ⅢA^{*1}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較した第Ⅲ相試験を実施^{*2, 3}。^{*1}：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。^{*2}：本剤は1回600mgを1日2回、最大24ヵ月間連日経口投与。^{*3}：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 ④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集団でそれぞれ次表のとおりで、化学療法群に対する本剤群の優越性が検証された

	投与群	無病生存期間 中央値（月） [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]
Ⅱ/ⅢA期 集団	本剤群（116例）	未達 [推定不能-推定不能]	0.24 [0.13-0.45] $p<0.0001$ ※1,
	化学療法群（115例）	44.4 [27.8-推定不能]	2

ITT集団	本剤群（130例）	未達 [推定不能-推定不能]	0.24 [0.13-0.43] $p<0.0001$ ※1,
	化学療法群（127例）	41.3 [28.5-推定不能]	3

※1：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。※2：層別Log-rank検定、有意水準両側0.0118。※3：層別Log-rank検定、有意水準両側0.0077

無病生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、リスク集合の大きさ（本剤群、化学療法群の順）は期間別に、Ⅱ/ⅢA期集団：0月（116, 115）、6月（111, 102）、12月（111, 88）、18月（107, 79）、24月（87, 48）、30月（49, 35）、36月（35, 23）、42月（21, 17）、48月（10, 10）、54月（3, 2）、ITT集団：0月（130, 127）、6月（123, 112）、12月（123, 98）、18月（118, 89）、24月（74, 55）、30月（55, 41）、36月（39, 27）、42月（22, 18）、48月（10, 11）、54月（3, 2） ⑥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）。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Al-P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） ③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 国内第Ⅰ/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、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 ④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%）*。

なお、事前に設定された閾値は50%。*：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 ⑥副作用発現頻度は、100.0%（10/10例）で、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） 【薬効薬理】 ①作用機序：ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、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。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 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。また、NCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスで腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 アレクチニブ塩酸塩は白色～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。融点：約302℃（分解）

【備考】 再審査期間中（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について2020年2月21日から10年。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について2024年8月28日から10年）

【保険通知】平成27年11月27日保医発1127第2号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について（平成30年3月26日保医発0326第8号により改正済）アレセンサカプセル150mg 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「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」とされているので、ALK融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記入すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること