

アレセンサカプセル150 mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

**アレセンサカプセル150 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

[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]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 非臨床開発の経緯.....	4
1.5.2.2 臨床開発の経緯	4
1.5.2.2.1 国内における臨床開発の経緯.....	4
1.5.2.2.2 海外における臨床開発の経緯.....	5
1.5.3 申請製剤, 申請効能以外の開発の概略.....	5
1.5.4 参考文献	5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

アレクチニブ塩酸塩（以下、本薬）は、中外製薬株式会社（以下、申請者） 鎌倉研究所で創製された、ベンゾ[b]カルバゾール骨格を有する未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK）阻害剤である。

ALKはインスリン受容体スーパーファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼで、ある種のリンパ腫において遺伝子転座の結果生じるNPM-ALKを構成するタンパクとして同定された¹⁾。その後もリンパ腫においてはいくつかのALKの遺伝子転座が同定されており、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）患者の60～80%に、また、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）患者の0.5～1%にALK遺伝子の転座が認められている²⁾。一方、野生型ALKについてはヒト正常組織では限られた一部の組織（中枢神経系）以外、ほとんど発現していないことが明らかとなっている³⁾。

2007年に、非小細胞肺癌（NSCLC）における新たな原因遺伝子として、*EML4-ALK*融合遺伝子が発見された⁴⁾。*EML4-ALK*融合遺伝子は、細胞骨格蛋白である微小管会合蛋白4（以下、EML4）とALKの両遺伝子が染色体の逆位に伴って融合したもので、その遺伝子産物として恒常的なキナーゼ活性を示す異常なALKが產生されることが明らかにされている。*EML4-ALK*融合遺伝子をマウス3T3線維芽細胞に遺伝子導入すると著しい造腫瘍性が認められること⁴⁾、また、*EML4-ALK* transgenicマウスでは肺において数百の腺癌が発生することが報告されており⁵⁾、*EML4-ALK*融合遺伝子は強い癌遺伝子であることが示唆されている。ALK融合遺伝子に起因する異常なALKのキナーゼ活性が、ある種の非小細胞肺癌の癌化及びその後の癌細胞の増殖に関与していると考えられ、その割合は非小細胞肺癌患者の2～5%程度存在し⁶⁾、腺癌、非喫煙者に多いと言われている²⁾。

このような背景から、ALKは非小細胞肺癌治療における新たな標的として有望であり、ALK阻害剤がこのようなALK遺伝子に異常を有する非小細胞肺癌に対して効果的かつ有用な抗癌剤となることが期待され、申請者はALK阻害剤の開発に至った。

本薬の非小細胞肺癌を対象とした臨床試験は、世界に先駆けて、2010年から国内で開始された。First in human 試験となるALK陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国内第I/II相臨床試験（AF-001JP 試験）の成績を以て承認申請を行い、2014年7月4日に「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」の効能・効果でアレセンサカプセル20 mg及び40 mgの承認を取得した。また、20mg及び40mg 製剤での1回あたりの服薬カプセル数など、患者の服薬の負担を軽減し、利便性を改善することを目的として、150mg 製剤が開発され、2015年9月2日にアレセンサカプセル 150mg（以下、本剤）の承認を取得した。さらに、ALK阻害剤未治療のALK融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者を対象として、クリジチニブに対する本剤の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化多施設共同国内第III相臨床試験（JO28928試験）を実施した。2015年12月の中間解析において、アレクチニブ群はクリジチニブ群と比較して、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において、統計学的に有意な改善（HR: 0.34, 99.6826% CI : 0.17～0.71, P < 0.0001）が認められたことから、2017年4月に添付文書が改訂された。

今回の対象疾患であるALCLは、細胞表面抗原CD30の一様な発現を特徴とする成熟T細胞及びNK細胞リンパ腫の亜型である。ALCL患者では50～80%に染色体転座が認められ、この転座により、2番染色体上のALK遺伝子及び5番染色体上のNPM遺伝子が融合する（ALK融合遺伝子陽性）。

成人ALCLに対する初回治療は、CHOP（シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン）療法又はCHOP療法類似の治療が国内外で標準療法として用いられている⁷⁾。その他の初回治療としては、大量メトトレキサート療法や大量シタラビン療法等

の薬剤を組み合わせた方法が用いられている⁷⁾。成人の再発又は難治性の ALK 陽性 ALCL に対して推奨される標準治療は、造血器腫瘍診療ガイドラインでは、ALCL 以外の T 細胞リンパ腫も含めた再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対して推奨される治療法が示されているが、その中で再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対してのみ推奨される治療法は示されていない。したがって、国内では再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対して特有の推奨される治療法は存在しておらず、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫のようにより広い定義の疾患に対して推奨される標準治療が適用されていると考えられる。造血器腫瘍診療ガイドラインでは、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対して推奨される治療法として臨床試験への参加及びブレンツキシマブベドチンを含む救援療法が記載されている。

一方、小児 ALCL に対する標準治療には、欧州及び日本の国際共同臨床試験により有効性及び安全性が確認された ALCL99 が位置づけられる。ALCL99 は、デキサメサン、シクロホスファミド、大量メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、シタラビン、ドキソルビシンによる多剤併用化学療法であり、試験登録された352 例の2 年無イベント生存率は 74.1%，2 年生存率は92.5%と報告されている⁸⁾。小児 ALCL に対する初期治療成績はおおむね良好であるものの、約20%の頻度の高リスク群に対する治療法の確立、約30%の頻度の再発例に対する治療法の確立が課題である。小児の再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する標準治療は、未確立である。造血細胞移植を含むさまざまな治療が選択されているものの、特に従来の化学療法に抵抗性の難治例の予後は不良である^{9)、10)、11)、12)、13)}。

これらのことから、再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対する新規薬剤開発が切望される。本剤の6歳以上の再発又は難治性のALK陽性ALCL患者に対する臨床試験は平成27年度から国立研究開発法人 日本医療研究開発機構の「革新的がん医療実用化研究事業」として、医師主導第II相試験（以下、ALC-ALCL試験）が国立病院機構 名古屋医療センター 永井医師を中心に行われた。当該試験開始にあたり、永井医師を相談申込者として、PMDA [] 相談が20[]年[]月[]日に行われた。

ALC-ALCL 試験にて高い臨床的有用性を示唆する成績が得られたことから、20[]年[]月[]日までに []相談を実施した上で、「再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

本薬の薬理作用、薬物動態、安全性については、初回承認時に資料を提出済みであることから、新たに実施した試験はない。

本薬は、ALK 阻害活性を有し、NPM-ALK 融合遺伝子を有する ALCL 細胞株（KARPAS-299 及び SR）の細胞増殖を阻害した¹⁴⁾。また、KARPAS-299を皮下に移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖阻害作用を示した¹⁴⁾。

非臨床試験の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 細胞株に対する本薬の有効性が認められることから、本薬が再発又は難治性の ALCL に対して新たな治療薬となる可能性があると判断した。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

1.5.2.2.1 国内における臨床開発の経緯

再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、国内の3つの医療機関にて、多施設共同非盲検単群第 II 相臨床試験（ALC-ALCL 試験）が医師主導治験として実施された。本試験では、小児4例を含む再発又は難治性の ALCL 患者10例に対して、本剤1回300 mg を1日2回、朝・夕食後に経口投与、21日間

反復投与した。ただし、体重35 kg 未満の患者には、本剤1回150 mg を1日2回、朝・夕食後に投与した。21日間反復投与を1サイクルとして原則最大16サイクルまでとし、17サイクル以降も投与継続が必要と主治医が判断した場合、継続投与を可能とした。主要評価項目である奏効率（中央判定委員会評価）（以下、ORR）は80%（8／10例）と良好な成績が得られた。

本剤のリスクとしては、過去の臨床試験等の結果から、間質性肺疾患、肝機能障害、好中球減少及び白血球減少を本剤の重要な特定されたリスクとして設定している。ALC-ALCL 試験では、重要な特定されたリスクの内、肝機能障害、好中球減少及び白血球減少の発現が認められたが、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象に該当する有害事象は認められなかった。ALC-ALCL 試験で認められた再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL 患者における本剤の安全性プロファイルは、300 mg/回投与例及び150 mg/回投与例の間で大きな差異は認められず、本剤の既知の安全性プロファイルと変わらず、新たなリスクは特定されなかった。

更に、年齢別および前治療別の部分集団における有効性を確認したところ、小児及びブレンツキシマブ ベドチン既治療の患者に対し、本剤を用いた治療がベネフィットをもたらす可能性が示唆された。

なお、本剤は2019年5月に「ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」を予定される効能又は効果として厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定されている。

1.5.2.2 海外における臨床開発の経緯

海外では、「クリゾチニブに不応または不耐容の ALK 陽性の転移性（進行）非小細胞肺癌」の効能効果に対して2015年12月に米国で迅速承認を、2017年2月に欧州で条件付き承認を取得了。

また、一次治療における本薬とクリゾチニブの有効性及び安全性を比較した第 III 相臨床試験の成績に基づき、「ALK 陽性の転移性（進行）非小細胞肺癌へのアレセンサ単剤での一次治療」について、2017年11月に米国で、2017年12月に欧州において、それぞれ承認を取得している。

現時点では、海外において [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]に対する開発は行われていない。

1.5.3 申請製剤、申請効能以外の開発の概略

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する術後補助療法の開発を進めている。20[REDACTED]年[REDACTED]月より国際共同第III相臨床試験（BO40336試験）を実施中である。

1.5.4 参考文献

- 1) Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994;263: 1281-4.
- 2) Webb TR, Slavish J, George RE, Look AT, Xue L, Jiang Q, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2009; 9: 331-56.
- 3) Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997; 89: 1394-404.
- 4) 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: 561-6.
- 5) Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al. A mouse model for EML4-

- ALK-positive lung cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 19893-7.
- 6) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き 第1.2版
2011年11月2日 http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=6
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2. 2011.
- 8) Brugières L, Deley M C, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the eicnhl group. J Clin Oncol. 2009; 27: 897-903.
- 9) Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. Br J Haematol. 2006; 132: 594-7.
- 10) Woessmann W, Christina Peters, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora K-W, Diloo D, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents- a Berlin-Frankfurt-Münster group report. Br J Haematol. 2006; 133:176-82.
- 11) Brugières L, Pacquement H, Deley M C, Leverger G, Lutz P, Paillard C, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol. 2009; 27: 5056-61.
- 12) Brugières L, Quartier P, Deley M C, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: Treatment results in a series of 41 children -a report from the French Society of Pediatric Oncology. Ann Oncol. 2000; 11: 53-8.
- 13) Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, Burkhardt B, Rossig C, Kremens B, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muens (BFM) - type first-line therapy: A BFM-Group Study. J Clin Oncol. 2011;29: 3065-71
- 14) Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami T A, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. Cancer Cell. 2011; 19: 679-90.

**アレセンサカプセル150 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

[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]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国における承認申請状況	3
1.6.2 米国及び欧州の添付文書の概要	4
1.6.3 米国添付文書の原文	14
1.6.4 欧州添付文書の原文	35
1.6.5 企業中核データシート (CDS)	77

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認申請状況

海外では、「クリゾチニブに不応または不耐容の ALK 陽性の転移性（進行）非小細胞肺癌」の効能効果に対して2015年12月に米国で迅速承認を、2017年2月に欧州で条件付き承認を取得し、およそ79か国で承認を取得した。

また、一次治療における本薬とクリゾチニブの有効性及び安全性を比較した第 III 相臨床試験の成績に基づき、「ALK 陽性の転移性（進行）非小細胞肺癌へのアレセンサ単剤での一次治療」について、2017年11月に米国で、2017年12月に欧州において、それぞれ承認を取得している。

本剤の欧州及び米国添付文書の和訳概要を1.6.2に、欧州及び米国添付文書の原文を1.6.3、1.6.4に添付する。また、本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）を1.6.5に添付する。

1.6.2 米国及び欧州の添付文書の概要

2019年4月時点の米国添付文書（2018年9月改訂）概要を表 1.6.2-1に示し、欧州添付文書（2018年8月改訂）の概要を表 1.6.2-2に示す。また、それぞれの原文を1.6.3、1.6.4に、企業中核データシート（CDS）を1.6.5に添付する。

表 1.6.2-1 米国における添付文書の概要

販売名	ALECENSA®
剤型・含量	<ul style="list-style-type: none">150 mg 硬カプセル剤、白色、キャップに黒インクで「ALE」、ボディーに黒インクで「150 mg」と印字
効能・効果	<ul style="list-style-type: none">アレセンサは、FDA が承認した検査により検出された未分化リンパ腫キナゼ（ALK）陽性転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療を適応とする。

用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> アレセンサの推奨用量は、600 mg 1日2回経口投与である[臨床薬理（12.3）を参照]。投与は、病勢進行に至るまで、又は許容できない毒性が発現するまで行う。 重度肝機能障害（Child-Pugh C）患者に対する推奨用量は、450 mg 1日2回経口投与である。[特別な集団への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）を参照] アレセンサは食事とともに服用すること。カプセルを開封したりカプセル内容物を溶解したりしてはならない。服用を忘れたり服用後に嘔吐した場合、次回投与分は予定された時刻に服用すること。 アレセンサの用量減量スケジュールを表1に示す。 																							
	<p>表1：アレセンサの用量減量スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量減量スケジュール</th><th>用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始用量</td><td>600 mg 1日2回経口投与</td></tr> <tr> <td>1回目の用量減量</td><td>450 mg 1日2回経口投与</td></tr> <tr> <td>2回目の用量減量</td><td>300 mg 1日2回経口投与</td></tr> </tbody> </table> <p>患者が300 mg 1日2回投与に耐えられない場合は、投与を中止する。 副作用が発現した場合のアレセンサの推奨用量変更方法を表2に示す。</p> <p>表2：副作用に対するアレセンサの用量変更</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基準^a</th><th>アレセンサの用量変更</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT 又は AST の基準値上限（ULN）の5倍を超える増加、かつ総ビリルビン$\leq 2 \times$ULN</td><td>ベースライン又は$3 \times$ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は表1に従い減量した用量で投与を再開する。</td></tr> <tr> <td>ALT 又は AST の$3 \times$ULN を超える増加、かつ総ビリルビンの$2 \times$ULN を超える増加であって、胆汁うつ滞や溶血がみられない</td><td>投与を永続的に中止する。</td></tr> <tr> <td>総ビリルビンの$3 \times$ULN を超える増加</td><td>ベースライン又は$1.5 \times$ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は表1に従い減量した用量で投与を再開する。</td></tr> <tr> <td>投与に関連した間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎（Gradeにかかわらない）</td><td>投与を永続的に中止する。</td></tr> <tr> <td>Grade 3の腎機能障害</td><td>血清クレアチニン値が$1.5 \times$ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は減量した用量で投与を再開する。</td></tr> <tr> <td>Grade 4の腎機能障害</td><td>投与を永続的に中止する。</td></tr> <tr> <td>症候性徐脈</td><td> <p>無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以上に回復するまで休薬する。</p> <p>徐脈の一因となる併用薬が特定され投与を中止した場合、又はその用量を調節した場合は、無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以上に回復した時点で、アレセンサの投与を同用量で再開する。</p> <p>徐脈の一因となる併用薬が特定されない場合、又は徐脈の一因となる併用薬の投与中止や用量変更を行わない場合は、無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以</p> </td></tr> </tbody> </table>	用量減量スケジュール	用量	開始用量	600 mg 1日2回経口投与	1回目の用量減量	450 mg 1日2回経口投与	2回目の用量減量	300 mg 1日2回経口投与	基準 ^a	アレセンサの用量変更	ALT 又は AST の基準値上限（ULN）の5倍を超える増加、かつ総ビリルビン $\leq 2 \times$ ULN	ベースライン又は $3 \times$ ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は表1に従い減量した用量で投与を再開する。	ALT 又は AST の $3 \times$ ULN を超える増加、かつ総ビリルビンの $2 \times$ ULN を超える増加であって、胆汁うつ滞や溶血がみられない	投与を永続的に中止する。	総ビリルビンの $3 \times$ ULN を超える増加	ベースライン又は $1.5 \times$ ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は表1に従い減量した用量で投与を再開する。	投与に関連した間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎（Gradeにかかわらない）	投与を永続的に中止する。	Grade 3の腎機能障害	血清クレアチニン値が $1.5 \times$ ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は減量した用量で投与を再開する。	Grade 4の腎機能障害	投与を永続的に中止する。	症候性徐脈
用量減量スケジュール	用量																							
開始用量	600 mg 1日2回経口投与																							
1回目の用量減量	450 mg 1日2回経口投与																							
2回目の用量減量	300 mg 1日2回経口投与																							
基準 ^a	アレセンサの用量変更																							
ALT 又は AST の基準値上限（ULN）の5倍を超える増加、かつ総ビリルビン $\leq 2 \times$ ULN	ベースライン又は $3 \times$ ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は表1に従い減量した用量で投与を再開する。																							
ALT 又は AST の $3 \times$ ULN を超える増加、かつ総ビリルビンの $2 \times$ ULN を超える増加であって、胆汁うつ滞や溶血がみられない	投与を永続的に中止する。																							
総ビリルビンの $3 \times$ ULN を超える増加	ベースライン又は $1.5 \times$ ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は表1に従い減量した用量で投与を再開する。																							
投与に関連した間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎（Gradeにかかわらない）	投与を永続的に中止する。																							
Grade 3の腎機能障害	血清クレアチニン値が $1.5 \times$ ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は減量した用量で投与を再開する。																							
Grade 4の腎機能障害	投与を永続的に中止する。																							
症候性徐脈	<p>無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以上に回復するまで休薬する。</p> <p>徐脈の一因となる併用薬が特定され投与を中止した場合、又はその用量を調節した場合は、無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以上に回復した時点で、アレセンサの投与を同用量で再開する。</p> <p>徐脈の一因となる併用薬が特定されない場合、又は徐脈の一因となる併用薬の投与中止や用量変更を行わない場合は、無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以</p>																							

		上に回復した時点で、アレセンサの投与を減量した用量（表1参照）で再開する。
	徐脈 ^b （生命を脅かす転帰、緊急の介入が必要）	徐脈の一因となる併用薬が特定されない場合、アレセンサの投与を永続的に中止する。 徐脈の一因となる併用薬が特定され投与を中止した場合、又はその用量を調節した場合は、無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以上に回復した時点で、アレセンサの投与を減量した用量（表1参照）で再開し、臨床的必要性に応じて頻回のモニタリングを行う。再発した場合はアレセンサの投与を永続的に中止する。
	5×ULN を超える CPK 増加	ベースライン又は2.5×ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は同用量で投与を再開する。
	10×ULN を超える CPK 增加、又は5×ULN を超える CPK 増加の再発	ベースライン又は2.5×ULN 以下に回復するまで休薬し、その後は表1に従い減量した用量で投与を再開する。

^a ALT = アラニントランスアミナーゼ、AST = アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ULN = 基準値上限、ILD = 間質性肺疾患、CPK = 血中クレアチニンホスホキナーゼ

^b 心拍数60拍/分（bpm）未満

警告及び使用上の注意	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝毒性 NP28761, NP28673及び ALEX 試験でアレセンサ600 mg が1日2回投与された患者405例において、基準値上限 (ULN) の5倍を超える AST 増加が4.6%の患者、5×ULN を超える ALT 増加が5.3%の患者で発現した。3×ULN を超えるビリルビン増加が3.7%の患者で発現した。これら事象の大部分（肝トランスアミナーゼ増加が発現した患者の69%, ビリルビン増加が発現した患者の68%）は、投与開始後最初の3カ月以内に発現したものであった。6例で Grade 3~4の AST 及び/又は ALT 増加のため、4例で Grade 3のビリルビン増加のため、アレセンサ投与が中止された。臨床試験でアレセンサが投与された患者の1%未満において、ALT 又は AST の3×ULN 以上の増加と総ビリルビンの2×ULN 以上の増加が同時にみられたが、アルカリホスファターゼは正常値であった。Grade 3~4の AST/ALT 増加がみられた患者3例が、薬物性肝障害であった（2例は肝生検により確認）。 肝機能検査 (ALT, AST 及び総ビリルビンを含む) を、投与開始後最初の3カ月間は2週間に1回、以後は月1回及び臨床的必要性に応じて行い、トランスアミナーゼとビリルビンの増加があらわれた患者ではより頻回に検査を行うこと。この副作用の重症度に基づき、表2記載の通りアレセンサを休薬し、減量した用量で投与を再開するか、又は投与を永続的に中止すること[用法・用量 (2.3) を参照] ● 間質性肺疾患 (ILD) /肺臓炎 NP28761, NP28673及び ALEX 試験でアレセンサが投与された患者3例 (0.7%) において、ILD/肺臓炎が発現した。これら事象のうち1件 (0.2%) は重度 (Grade 3) であった。 ILD/肺臓炎を示唆する呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の増悪で受診した患者に対しては、ILD/肺臓炎の検査を速やかに行うこと。ILD/肺臓炎と診断された患者ではアレセンサを直ちに休薬し、ILD/肺臓炎の他の原因の可能性が特定されなかった場合は、アレセンサの投与を永続的に中止する。[用法・用量 (2.3) 及び副作用 (6) を参照]。 ● 腎機能障害 NP28761, NP28673及び ALEX 試験の患者の8%において、腎機能障害が発現した。Grade 3以上の腎機能障害発現率は1.7%で、このうち0.5%が致命的事象であった。腎機能障害のため用量変更を要した患者は3.2%であった。Grade 3以上の腎機能障害 に至るまでの期間の中央値は3.7カ月（範囲：0.5～14.7カ月）であった。 Grade 4の腎毒性があらわれた場合、アレセンサの投与を永続的に中止する。Grade 3の腎毒性の場合は1.5×ULN 以下に回復するまでアレセンサを休薬し、その後は減量した用量で投与を再開する。[用法・用量 (2.3) を参照] ● 徐脈 アレセンサの投与に伴い、症候性徐脈が発現する可能性がある。NP28761, NP28673及び ALEX 試験でアレセンサが投与された患者において、徐脈症例が8.6%報告されている。アレセンサが投与され連続心電図データが得られた患者365例中、18%の患者の心拍数が50拍/分 (bpm) 未満であった。 心拍数と血圧を定期的にモニタリングすること。無症候性徐脈の場合、用量変更の必要はない。生命を脅かすものでない症候性徐脈の場合、無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以上に回復するまでアレセンサを休薬し、徐脈をもたらすことが知られている併用薬と高血圧治療薬を調べる。徐脈が併用薬によるものであると判断された場合、無症候性徐脈又は心拍数60拍/分以上に回復した時点で、アレセンサの投与を減量した用量（表1参照）で再開し、臨床的必要性に応じて頻回にモニタリングを行う。再発した場合はアレセンサの投与を永続的に中止する。生命を脅かす徐脈であって、徐脈の一因となる併用薬が特定されない場合は、アレセンサの投与を永続的に中止する。[用法・用量 (2.3) を参照] ● 重度の筋肉痛及びクレアチニンホスホキナーゼ (CPK) 増加 NP28761, NP28673及び ALEX 試験において、26%の患者で筋肉痛又は筋骨格痛
------------	--

	<p>が発現した。Grade 3の筋肉痛/筋骨格痛発現率は0.7%であった。筋肉痛/筋骨格痛のため用量変更を要した患者は0.5%であった。</p> <p>NP28761, NP28673及び ALEX 試験で CPK 検査データが得られた患者347例中, CPK 増加が発現した患者は41%であった。Grade 3の CPK 増加の発現率は4.0%であった。Grade 3の CPK 増加が発現するまでの期間の中央値は14日（四分位範囲 13～28日）であった。CPK 増加のため用量変更が行われた患者は3.2%であった。</p> <p>患者に対して、原因不明の筋肉痛、圧痛又は脱力があらわれた場合は報告するよう指導すること。CPK 値を、投与開始後最初の1カ月間は2週間に1回、及び症状が報告された患者では臨床的必要性に応じて評価すること。CPK 増加の重症度に基づき、アレセンサを休薬し、その後投与を再開するか、又は用量を減量する。[用法・用量 (2.3) を参照]</p> <ul style="list-style-type: none">● 胚・胎児毒性 <p>動物実験の知見及び作用機序から、アレセンサを妊婦に投与すると胎児に有害となる可能性がある。アレクチニブを器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギに投与したとき、母体毒性があらわれる用量（アレクチニブ600 mg を1日2回投与したヒトにおける曝露量の約2.7倍）において、胚・胎児毒性及び流産に至った。妊婦に対して、胎児に対する危険性を説明すること。</p> <p>妊娠可能な女性に対して、アレセンサ投与中及び最終投与後1週間にわたり、有効な避妊法を使用するよう指導すること。[特別な集団における使用 (8.1及び8.3) 及び臨床薬理 (12.1) を参照]</p>
禁忌	なし。

表 1.6.2-2 欧州における添付文書の概要

販売名	Alecensa 150 mg hard capsules												
剤型・含量	<ul style="list-style-type: none"> 硬カプセル剤 長さ19.2 mm の白色硬カプセル、キャップに黒インクで「ALE」、ボディーに黒インクで「150 mg」と印字 												
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> アレセンサ単独療法は、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性進行非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者に対する1次治療を適応とする。 アレセンサ単独療法は、クリゾチニブによる治療歴のある ALK 陽性進行 NSCLC の成人患者に対する治療を適応とする。 												
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> アレセンサの投与は、抗癌剤の使用経験豊富な医師が開始し、監督すること。 ALK 陽性 NSCLC 患者を選択するためには、バリデートされた ALK アッセイが必要である。アレセンサによる治療を開始する前に、ALK 陽性 NSCLC であることを確認すること。 用量 アレセンサの推奨用量としては、600 mg (150 mg カプセル4カプセル) を1日2回、食事とともに投与する（総1日量1200 mg）。 重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）に対しては、開始用量として450 mg を1日2回、食事とともに投与する（総1日量900 mg）。 投与期間 アレセンサの投与は、病勢進行に至るまで、又は許容できない毒性が発現するまで継続すること。 投与が遅れた場合又は投与を忘れた場合 予定したアレセンサ投与を忘れた場合、忘れた分は、次回投与時刻が6時間以内でない限り服用できる。忘れた分を埋め合わせるために同時に2回分を服用しないこと。アレセンサ服用後に嘔吐した場合、次回投与分は予定された時刻に服用すること。 用量調節 有害事象に対処するため、アレセンサの用量減量、休薬又は投与中止を要することがある。アレセンサの用量減量は、忍容性に基づき150 mg 1日2回ずつ行う。患者が300 mg 1日2回投与に耐えられない場合は、アレセンサ投与を永続的に中止すること。 用量変更方法を下の表1及び2に示す。 <p>表1 用量減量スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量減量スケジュール</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>用量</td> <td>600 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>1回目の用量減量</td> <td>450 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>2回目の用量減量</td> <td>300 mg 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>表2 所定の副作用に対する用量変更方法（4.4及び4.8を参照）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTCAE Grade</th> <th>アレセンサ投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ILD/肺臓炎（重症度の Grade にかかる）</td> <td>ILD/肺臓炎の他の原因の可能性が特定</td> </tr> </tbody> </table>	用量減量スケジュール	用量	用量	600 mg 1日2回	1回目の用量減量	450 mg 1日2回	2回目の用量減量	300 mg 1日2回	CTCAE Grade	アレセンサ投与	ILD/肺臓炎（重症度の Grade にかかる）	ILD/肺臓炎の他の原因の可能性が特定
用量減量スケジュール	用量												
用量	600 mg 1日2回												
1回目の用量減量	450 mg 1日2回												
2回目の用量減量	300 mg 1日2回												
CTCAE Grade	アレセンサ投与												
ILD/肺臓炎（重症度の Grade にかかる）	ILD/肺臓炎の他の原因の可能性が特定												

	らない)	されていない限り、投与を直ちにかつ永続的に中止する。
	Grade 3 以上 ($>5\times\text{ULN}$) の ALT 又は AST 増加、かつ総ビリルビン $\leq 2\times\text{ULN}$	ベースライン又は Grade 1 以下 ($3\times\text{ULN}$ 以下) に回復するまで休薬し、その後は用量を減量して投与を再開する（表 1 を参照）。
	Grade 2 以上 ($>3\times\text{ULN}$) の ALT 又は AST 増加、かつ総ビリルビン $>2\times\text{ULN}$ であって、胆汁うっ滞や溶血がみられない	投与を永続的に中止する。
	Grade 2 又は Grade 3 の徐脈 ^a （症候性、重度かつ医学的に著明であり医学的介入が必要となることがある）	<p>Grade 1 以下（無症候性）の徐脈又は心拍数 60 拍/分以上に回復するまで休薬する。徐脈をもたらすことが知られている併用薬及び高血圧治療薬について調べる。</p> <p>徐脈の一因となる併用薬が特定され投与を中止した場合、又はその用量を調節した場合は、Grade 1 以下（無症候性）の徐脈又は心拍数 60 拍/分以上に回復した時点で、投与を同用量で再開する。</p> <p>徐脈の一因となる併用薬が特定されない場合、又は徐脈の一因となる併用薬の投与中止や用量変更を行わない場合は、Grade 1 以下（無症候性）の徐脈又は心拍数 60 拍/分以上に回復した時点で、減量した用量（表 1 参照）で投与を再開する。</p>
	Grade 4 の徐脈 ^a （生命を脅かす転帰、緊急の介入が必要）	<p>徐脈の一因となる併用薬が特定されない場合、投与を永続的に中止する。</p> <p>徐脈の一因となる併用薬が特定され投与を中止した場合、又はその用量を調節した場合は、Grade 1 以下（無症候性）の徐脈又は心拍数 60 拍/分以上に回復した時点で減量した用量（表 1 参照）で投与を再開し、臨床的必要性に応じて頻回のモニタリングを行う。</p> <p>再発した場合は投与を永続的に中止する。</p>
	5×ULN を超える CPK 増加	ベースライン又は $2.5\times\text{ULN}$ 以下に回復するまで休薬し、その後は同用量で投与を再開する。
	10×ULN を超える CPK 増加、又は 5	ベースライン又は $2.5\times\text{ULN}$ 以下に回

	<p>×ULN を超える CPK 増加の再発</p> <p>ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, CPK = クレアチンホスホキナーゼ, CTCAE = NCI 有害事象共通用語規準, ILD = 間質性肺疾患, ULN = 基準値上限</p> <p>^a 心拍数60拍/分 (bpm) 未満</p> <ul style="list-style-type: none"> 特別な集団 <p>肝機能障害 軽度 (Child-Pugh A) 又は中等度 (Child-Pugh B) 肝機能障害患者に対して開始用量を調節する必要はない。重度肝機能障害 (Child-Pugh C) 患者に対する開始用量は、450 mg 1日2回投与とする（総用量900 mg）（5.2を参照）。全ての肝機能障害患者に対し、しかるべきモニタリング（肝機能マーカー等）を行うことが推奨される（4.4を参照）。</p> <p>腎機能障害 軽度及び中等度腎機能障害患者に対する用量調節は必要ない。重度腎機能障害患者を対象としたアレセンサの試験は行われていない。しかしながら、アレクチニブの腎からの排泄は無視できるため、重度腎機能障害患者において用量調節は必要ない（5.2を参照）。</p> <p>高齢者（65歳以上） 65歳以上の患者におけるアレセンサの安全性と有効性のデータは限られているが、高齢患者における用量調節の必要性は示唆されていない（5.2を参照）。80歳を超える患者についてはデータが得られていない。</p> <p>小児集団 小児及び18歳未満の青年におけるアレセンサの安全性と有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。</p> <p>極端な体重（>130 kg） アレセンサの薬物動態シミュレーションで、極端な体重（>130 kg）の患者における曝露量減少は示されていないが、アレクチニブは広範囲に分布し、アレクチニブの臨床試験に登録された患者の体重は36.9～123 kg の範囲であった。体重が130 kg を超える患者についてはデータが得られていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与方法 アレセンサは経口投与する。硬カプセル剤をそのまま飲み込むこと。カプセルを開封したり溶解したりしてはならない。服用は食事とともにに行わなければならぬ（5.2を参照）。
警 告 及 び 使 用 上 の 注 意	<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺疾患 (ILD) /肺臓炎 アレセンサの臨床試験において、ILD/肺臓炎の症例が報告されている（4.8を参照）。肺臓炎を示唆する肺症状がないかどうか患者を観察すること。ILD/肺臓炎と診断された患者ではアレセンサの投与を直ちに中断し、ILD/肺臓炎の他の原因の可能性が特定されなかった場合は投与を永続的に中止すること（4.2を参照）。 肝毒性 アレセンサのピボタル試験において、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の5×ULN を超える増加、及びビリルビンの3×ULN を超える増加が発現している（4.8を参照）。これら事象の大部分は、投与開始後最初の3カ月以内に発現したものであった。アレセンサのピボタル試験では、Grade 3～4の AST/ALT 増加がみられた患者3例において薬物性肝障害が報告された。アレセンサの臨床試験で投与が行われた1例において、ALT 又は AST の3×ULN 以上の増加と総ビリルビンの2×ULN 以上の増加

	<p>が同時にみられたが、アルカリホスファターゼは正常値であった。</p> <p>肝機能（ALT, AST 及び総ビリルビンを含む）を、ベースライン及び以後、投与開始後最初の3カ月間は2週間に1回観察すること。3カ月後以降に事象が発現することもあるため、それ以後も観察を定期的に行い、アミノトランスフェラーゼとビリルビンの増加があらわれた患者ではより頻回に検査を行うこと。この副作用の重症度に基づき、表2記載の通りアレセンサを休薬し、減量した用量で投与を再開するか、又は永続的に中止すること（4.2を参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"> 重度の筋肉痛及びクレアチニンホスホキナーゼ（CPK）増加 アレセンサのピボタル試験において、筋肉痛又は筋骨格痛（Grade 3の事象を含む）が報告された（4.8を参照）。 <p>アレセンサのピボタル試験において、CPK 増加（Grade 3の事象を含む）が発現した（4.8を参照）。NP28761, NP28673及びBO28984試験において、Grade 3のCPK 増加が発現するまでの期間の中央値は14日であった。</p> <p>患者に対して、原因不明の筋肉痛、圧痛又は脱力があらわれた場合は報告するよう指導すること。CPK 値を、投与開始後最初の1カ月間は2週間に1回、及び症状が報告された患者では臨床的必要性に応じて評価すること。CPK 増加の重症度に基づき、アレセンサを休薬し、その後投与を再開するか、又は用量を減量する（4.2を参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"> 徐脈 アレセンサの投与に伴い、症候性徐脈が発現する可能性がある（4.8を参照）。臨床的必要性に応じて心拍数と血圧をモニタリングすること。無症候性徐脈の場合、用量変更の必要はない（4.2を参照）。症候性徐脈又は生命を脅かす事象が発現した患者では、徐脈をもたらすことが知られている併用薬と高血圧治療薬を調べ、表2記載の通りアレセンサの投与を調節すること（4.2及び4.5「P-gp 基質」及び「BCRP 基質」を参照）。 光線過敏症 アレセンサ投与に伴い、日光に対する光線過敏症が報告されている（4.8を参照）。患者に対し、アレセンサ投与中及び投与中止後少なくとも7日間は日光に長時間当たらないよう指導すること。また、日焼け防止のため、スペクトルのカバー範囲が広い紫外線 A (UVA) /紫外線 B (UVB) 日焼け止めとリップクリーム (SPF≥50) を使用するよう指導すること。 妊娠可能な女性 アレセンサは、妊婦に投与すると胎児に有害となる可能性がある。アレセンサを服用する妊娠可能な女性は、投与期間中及び最終投与後少なくとも3カ月間にわたり、効果の高い避妊法を使用しなければならない（4.6及び5.3を参照）。 ラクトース不耐性 本薬は乳糖を含有する。まれな遺伝性障害であるガラクトース不耐症、先天性ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者には、本薬を投与しないこと。 ナトリウム含量 本薬1日量（1200 mg）はナトリウムを48 mg 含有する。これは、WHO が推奨する成人の最高1日摂取量であるナトリウム2 g の2.4%に相当する。
禁忌	<p>アレクチニブ又は6.1記載の添加剤に対する過敏症</p> <p>6.1 添加剤の一覧</p> <p>カプセル内容物</p>

乳糖水和物 ヒドロキシプロピルセルロース ラウリル硫酸ナトリウム ステアリン酸マグネシウム カルメロースカルシウム
<u>カプセルシェル</u> ヒプロメロース カラギーナン 塩化カリウム 酸化チタン (E171) トウモロコシデンプン カルナバロウ
<u>印刷用インク</u> 赤色酸化鉄 (E172) 黄色酸化鉄 (E172) インジゴカルミンアルミニウムレーキ (E132) カルナバロウ 白色セラック モノオレイン酸グリセリン

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ALECENSA safely and effectively. See full prescribing information for ALECENSA.

ALECENSA® (alectinib) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2015

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	11/2017
Dosage and Administration (2.1, 2.3)	11/2017
Dosage and Administration (2.2)	06/2018
Warnings and Precautions (5)	11/2017

INDICATIONS AND USAGE

ALECENSA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA-approved test. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

600 mg orally twice daily. Administer ALECENSA with food. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 150 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hepatotoxicity: Monitor liver laboratory tests every 2 weeks during the first 3 months of treatment, then once a month and as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop transaminase and bilirubin elevations. In case of severe ALT, AST, or bilirubin elevations,

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Patient Selection
- Dosing and Administration
- Dose Modifications for Adverse Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hepatotoxicity
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis
- Renal Impairment
- Bradycardia
- Severe Myalgia and Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation
- Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy

withhold, then reduce dose, or permanently discontinue ALECENSA. (2.3, 5.1)

- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Immediately withhold ALECENSA in patients diagnosed with ILD/pneumonitis and permanently discontinue if no other potential causes of ILD/pneumonitis have been identified. (2.3, 5.2)
- Renal Impairment: Withhold ALECENSA for severe renal impairment, then resume ALECENSA at reduced dose upon recovery or permanently discontinue (2.3, 5.3).
- Bradycardia: Monitor heart rate and blood pressure regularly. If symptomatic, withhold ALECENSA then reduce dose, or permanently discontinue. (2.3, 5.4)
- Severe Myalgia and Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation: Assess CPK every 2 weeks during the first month of treatment and in patients reporting unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. In case of severe CPK elevations, withhold, then resume or reduce dose. (2.3, 5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity: ALECENSA can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence ≥20%) were fatigue, constipation, edema, myalgia, and anemia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Do not breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 06/2018

- Lactation
- Females and Males of Reproductive Potential
- Pediatric Use
- Geriatric Use
- Renal Impairment
- Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- Mechanism of Action
- Pharmacodynamics
- Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ALECENSA is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA-approved test.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of metastatic NSCLC with ALECENSA based on the presence of ALK positivity in tumor specimens [*see Indications and Usage (1) and Clinical Studies (14)*].

Information on FDA-approved tests for the detection of ALK rearrangements in NSCLC is available at <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>

2.2 Dosing and Administration

The recommended dose of ALECENSA is 600 mg orally twice daily [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Administer ALECENSA until disease progression or unacceptable toxicity.

The recommended dose of ALECENSA in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is 450 mg orally twice daily [*see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

ALECENSA should be taken with food. Do not open or dissolve the contents of the capsule. If a dose of ALECENSA is missed or vomiting occurs after taking a dose of ALECENSA, take the next dose at the scheduled time.

2.3 Dose Modifications for Adverse Reactions

The dose reduction schedule for ALECENSA is provided in Table 1.

Table 1: ALECENSA Dose Reduction Schedule

Dose reduction schedule	Dose level
Starting dose	600 mg taken orally twice daily
First dose reduction	450 mg taken orally twice daily
Second dose reduction	300 mg taken orally twice daily

Discontinue if patients are unable to tolerate the 300 mg twice daily dose.

Recommendations for dose modifications of ALECENSA in case of adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: ALECENSA Dose Modifications for Adverse Reactions

Criteria ^a	ALECENSA Dose Modification
ALT or AST elevation of greater than 5 times upper limit of normal (ULN) <u>with</u> total bilirubin less than or equal to 2 times ULN	Temporarily withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 3 times ULN, then resume at reduced dose as per Table 1.
ALT or AST elevation greater than 3 times ULN <u>with</u> total bilirubin elevation greater than 2 times ULN in the absence of cholestasis or hemolysis	Permanently discontinue ALECENSA.
Total bilirubin elevation of greater than 3 times ULN	Temporarily withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 1.5 times ULN, then resume at reduced dose as per Table 1.
Any grade treatment-related interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	Permanently discontinue ALECENSA.
Grade 3 renal impairment	Temporarily withhold until serum creatinine recovers to less than or equal to 1.5 times ULN, then resume at reduced dose.
Grade 4 renal impairment	Permanently discontinue ALECENSA.
Symptomatic bradycardia	<p>Withhold ALECENSA until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above.</p> <p>If contributing concomitant medication is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume ALECENSA at previous dose upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above.</p> <p>If no contributing concomitant medication is identified, or if contributing concomitant medications are not discontinued or dose modified, resume ALECENSA at reduced dose (see Table 1) upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above.</p>
Bradycardia ^b (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	<p>Permanently discontinue ALECENSA if no contributing concomitant medication is identified.</p> <p>If contributing concomitant medication is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume ALECENSA at reduced dose (see Table 1) upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring as clinically indicated. Permanently discontinue ALECENSA in case of recurrence.</p>
CPK elevation greater than 5 times ULN	Temporarily withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 2.5 times ULN, then resume at same dose.
CPK elevation greater than 10 times ULN or second occurrence of CPK elevation of greater than 5 times ULN	Temporarily withhold until recovery to baseline or to less than or equal to 2.5 times ULN, then resume at reduced dose as per Table 1.

^a ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; ULN = upper limit of normal; ILD = interstitial lung disease; CPK = blood creatine phosphokinase

^b Heart rate less than 60 beats per minute (bpm)

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

150 mg hard capsules, white, with “ALE” printed in black ink on the cap and “150 mg” printed in black ink on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

Elevations of AST greater than 5 times the upper limit of normal (ULN) occurred in 4.6% of patients, and elevations of ALT greater than 5 times the ULN occurred in 5.3% of the 405 patients in Studies NP28761, NP28673 and ALEX who received ALECENSA at a dose of 600 mg BID. Elevations of bilirubin greater than 3 times the ULN occurred in 3.7% of patients. The majority (69% of the patients with hepatic transaminase elevations and 68% of the patients with bilirubin elevations) of these events occurred during the first 3 months of treatment. Six patients discontinued ALECENSA for Grades 3–4 AST and/or ALT elevations, and 4 patients discontinued ALECENSA for Grade 3 bilirubin elevations. Concurrent elevations in ALT or AST greater than or equal to 3 times the ULN and total bilirubin greater than or equal to 2 times the ULN, with normal alkaline phosphatase, occurred in less than 1% of patients treated with ALECENSA across clinical trials. Three patients with Grades 3–4 AST/ALT elevations had drug-induced liver injury (documented by liver biopsy in two cases).

Monitor liver function tests including ALT, AST, and total bilirubin every 2 weeks during the first 3 months of treatment, then once a month and as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop transaminase and bilirubin elevations. Based on the severity of the adverse drug reaction, withhold ALECENSA and resume at a reduced dose or permanently discontinue ALECENSA as described in Table 2 [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.2 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

ILD/pneumonitis occurred in three (0.7%) patients treated with ALECENSA in Studies NP28761, NP28673 and ALEX. One (0.2%) of these events was severe (Grade 3).

Promptly investigate for ILD/pneumonitis in any patient who presents with worsening of respiratory symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnea, cough, and fever). Immediately withhold ALECENSA treatment in patients diagnosed with ILD/pneumonitis and permanently discontinue ALECENSA if no other potential causes of ILD/pneumonitis have been identified [*see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6)*].

5.3 Renal Impairment

Renal impairment occurred in 8% of patients in Studies NP28761, NP28673, and ALEX. The incidence of Grade ≥ 3 renal impairment was 1.7%, of which 0.5% were fatal events. Dose modifications for renal impairment were required in 3.2% of patients. Median time to Grade ≥ 3 renal impairment was 3.7 months (range 0.5 to 14.7 months).

Permanently discontinue ALECENSA for Grade 4 renal toxicity. Withhold ALECENSA for Grade 3 renal toxicity until recovery to less than or equal to 1.5 times ULN, then resume at reduced dose [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.4 Bradycardia

Symptomatic bradycardia can occur with ALECENSA. Cases of bradycardia (8.6%) have been reported in patients treated with ALECENSA in Studies NP28761, NP28673 and ALEX. Eighteen percent of 365 patients treated with ALECENSA for whom serial ECGs were available had heart rates of less than 50 beats per minute (bpm).

Monitor heart rate and blood pressure regularly. Dose modification is not required in cases of asymptomatic bradycardia. In cases of symptomatic bradycardia that is not life-threatening, withhold ALECENSA until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above and evaluate concomitant medications known to cause bradycardia, as well as anti-hypertensive medications. If attributable to a concomitant medication, resume ALECENSA at a reduced dose (see Table 1) upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring as clinically indicated. Permanently discontinue ALECENSA in case of recurrence. Permanently discontinue ALECENSA in cases of life-threatening bradycardia if no contributing concomitant medication is identified [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.5 Severe Myalgia and Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation

Myalgia or musculoskeletal pain occurred in 26% of patients in Studies NP28761, NP28673 and ALEX. The incidence of Grade 3 myalgia/musculoskeletal pain was 0.7%. Dose modifications for myalgia/musculoskeletal pain were required in 0.5% of patients.

Elevations of CPK occurred in 41% of 347 patients with CPK laboratory data available in Studies NP28761, NP28673 and ALEX. The incidence of Grade 3 elevations of CPK was 4.0%. Median time to Grade 3 CPK elevation was 14 days (interquartile range 13-28 days). Dose modifications for elevation of CPK occurred in 3.2 % of patients.

Advise patients to report any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Assess CPK levels every 2 weeks for the first month of treatment and as clinically indicated in patients reporting symptoms. Based on the severity of the CPK elevation, withhold ALECENSA, then resume or reduce dose [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, ALECENSA can cause fetal harm when administered to pregnant women. Administration of alectinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity and abortion at maternally toxic doses with exposures approximately 2.7 times those observed in humans with alectinib 600 mg twice daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALECENSA and for 1 week following the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.1 and 8.3) and *Clinical Pharmacology* (12.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Renal Impairment [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Bradycardia [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Severe Myalgia and Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Embryo-Fetal Toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.6)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Previously Untreated ALK-Positive Metastatic NSCLC

The safety of ALECENSA was evaluated in 152 patients with ALK-positive NSCLC in the ALEX study. The median duration of exposure to ALECENSA was 17.9 months. Patient characteristics of the ALEX study population (n=303) were: median age 56 years, age less than 65 (77%), female (56%), Caucasian (50%), Asian (46%), adenocarcinoma histology (92%), never smoker (63%), and ECOG PS 0 or 1 (93%).

Serious adverse reactions occurred in 28% of patients treated with ALECENSA; serious adverse reactions reported in 2% or more of patients treated with ALECENSA were pneumonia (4.6%), and renal impairment (3.9%). Grade \geq 3 adverse events were reported for 41% of patients in the ALECENSA arm. Fatal adverse reactions occurred in 3.3% of patients treated with ALECENSA; these were renal impairment (2 patients), sudden death, cardiac arrest, and pneumonia (1 patient each). Permanent discontinuation of ALECENSA for adverse reactions occurred in 11% of patients. Adverse drug reactions that led to discontinuation of ALECENSA in 1% or more of patients were renal impairment (2.0%), hyperbilirubinemia (1.3%), increased ALT (1.3%), and increased AST (1.3%). Dose reductions and drug interruption due to adverse reactions occurred in 16% and 19% of patients, respectively, in the ALECENSA arm. The most frequent adverse reactions that led to dose modifications in the ALECENSA arm were hyperbilirubinemia (6%), increased AST (5%), increased ALT (4.6%), and pneumonia (3.3%).

Tables 3 and 4 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ALEX.

Table 3: Adverse Drug Reactions (>10% for all NCI CTCAE Grades or ≥2% for Grades 3-4) in Patients Treated with ALECENSA in ALEX

	Alecensa N=152		Crizotinib N=151	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Adverse Reaction				
Gastrointestinal				
Constipation	34	0	33	0
Nausea	14	0.7	48	3.3
Diarrhea	12	0	45	2.0
Vomiting	7	0	38	3.3
General				
Fatigue ^a	26	1.3	23	0.7
Edema ^b	22	0.7	34	0.7
Musculoskeletal				
Myalgia ^c	23	0	4.0	0
Skin				
Rash ^d	15	0.7	13	0
Nervous system				
Dysgeusia ^e	3.3	0.7	19	0
Eye				
Vision disorders ^f	4.6	0	23	0
Cardiac				
Bradycardia ^g	11	0	15	0
Renal				
Renal impairment ^h	12	3.9*	0	0

NCI CTCAE= National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC=System Organ Class.

^a Includes fatigue and asthenia.

^b Includes peripheral edema, edema, eyelid edema, localized edema, and face edema.

^c Includes myalgia and musculoskeletal pain.

^d Includes rash, rash maculo-papular, dermatitis acneiform, erythema, generalized rash, rash macular, rash papular, exfoliative rash, and pruritic rash.

^e Includes dysgeusia and hypogeusia.

^f Includes blurred vision, visual impairment, vitreous floaters, reduced visual acuity, and diplopia.

^g Includes reported cases of bradycardia and sinus bradycardia but is not based on serial ECG assessment.

^h Includes increased blood creatinine, creatinine renal clearance decreased, glomerular filtration rate decreased, and acute kidney injury.

* Includes two Grade 5 events.

The following additional clinically significant adverse drug reactions were observed in patients treated with ALECENSA: weight gain (9.9%), photosensitivity reaction (5.3%), stomatitis (3.3%), interstitial lung disease (1.3%), and drug-induced liver injury (1.3%).

Table 4: Treatment-Emergent Worsening in Laboratory Values Occurring in >10% of Patients in ALEX

Parameter	ALECENSA N= 152		Crizotinib N=151	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)
Chemistry				
Hyperbilirubinemia ^a	54	5	4.7	0
Increased AST ^b	50	6	56	11
Increased alkaline phosphatase ^c	50	0	44	0
Increased ALT ^c	40	6	62	16
Increased creatinine ^{c,d}	38	4.1	23	0.7
Increased CPK ^e	37	2.8	52	1.4
Hypocalcemia ^a	29	0	61	1.4
Hyperglycemia ^f	22	2.2	19	2.3
Hyponatremia ^g	18	6	20	4.1
Hypokalemia ^c	17	2	12	0.7
Hypoalbuminemia ^h	14	0	57	3.4
Hyperkalemia ^c	12	1.4	16	1.4
Hypophosphatemia ⁱ	9	1.4	25	2.7
Increased gamma glutamyl transferase ^j	7	0.7	39	4.1
Hematology				
Anemia ^c	62	7	36	0.7
Lymphopenia ^a	14	1.4	34	4.1
Neutropenia ^c	14	0	36	7

Note: Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03.

Excludes patients with no post-baseline lab assessments.

^a n=147 for alectinib (with baseline values missing for 1 of these patients), n=148 for crizotinib.

^b n=147 for alectinib (with baseline values missing for 2 of these patients), n=148 for crizotinib.

^c n=147 for alectinib, n=148 for crizotinib.

^d Only patients with creatinine increases based on ULN definition.

^e n=143 for alectinib (with baseline values missing for 14 of these patients), n=143 for crizotinib (with baseline values missing for 13 of these patients).

^f n=134 for alectinib (with baseline values missing for 18 of these patients), n=131 for crizotinib (with baseline values missing for 8 of these patients).

^g n=147 for alectinib, n=148 for crizotinib (with baseline values missing for 1 of these patients).

^h n=146 for alectinib (with baseline values missing for 1 of these patients), n=148 for crizotinib (with baseline values missing for 1 of these patients).

ⁱ n=145 for alectinib (with baseline values missing for 2 of these patients), n=148 for crizotinib (with baseline values missing for 4 of these patients).

^j n=143 for alectinib (with baseline values missing for 4 of these patients), n=148 (with baseline values missing for 5 of these patients).

ALK-Positive Metastatic NSCLC Previously Treated with Crizotinib

The safety of ALECENSA was evaluated in 253 patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with ALECENSA in two clinical trials, Studies NP28761 and NP28673. The median duration of exposure to ALECENSA was 9.3 months. One hundred sixty-nine patients (67%) were exposed to ALECENSA for more than 6 months, and 100 patients (40%) for more than one year. The population characteristics were: median age 53 years, age less than 65 (86%), female (55%), White (74%), Asian (18%), NSCLC adenocarcinoma histology (96%), never or former smoker (98%), ECOG Performance Status (PS) 0 or 1 (91%), and prior chemotherapy treatment (78%).

Serious adverse reactions occurred in 19% of patients; the most frequently reported serious adverse reactions were pulmonary embolism (1.2%), dyspnea (1.2%), and hyperbilirubinemia (1.2%). Fatal adverse reactions occurred in 2.8% of patients and included hemorrhage (0.8%), intestinal perforation (0.4%), dyspnea (0.4%), pulmonary embolism (0.4%), and endocarditis (0.4%). Permanent discontinuation of ALECENSA for adverse reactions occurred in 6% of patients. The most frequent adverse reactions that led to permanent discontinuation were hyperbilirubinemia (1.6%), increased ALT levels (1.6%), and increased AST levels (1.2%). Overall, 23% of patients initiating treatment at the recommended dose required at least one dose reduction. The median time to first dose reduction was 48 days. The most frequent adverse reactions that led to dose reductions or interruptions were elevations in bilirubin (6%), CPK (4.3%), ALT (4.0%), and AST (2.8%), and vomiting (2.8%).

Tables 5 and 6 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in Studies NP28761 and NP28673.

Table 5: Adverse Reactions in ≥ 10% (All Grades) or ≥ 2% (Grade 3–4) of Patients in Studies NP28761 and NP28673

Adverse Reactions	ALECENSA N=253	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)*
Fatigue ^a	41	1.2
Constipation	34	0
Edema ^b	30	0.8
Myalgia ^c	29	1.2
Cough	19	0
Rash ^d	18	0.4
Nausea	18	0
Headache	17	0.8
Diarrhea	16	1.2
Dyspnea	16	3.6 ^e
Back pain	12	0
Vomiting	12	0.4
Increased weight	11	0.4
Vision disorder ^f	10	0

* Per Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0

^a Includes fatigue and asthenia.

^b Includes peripheral edema, edema, generalized edema, eyelid edema, and periorbital edema.

^c Includes myalgia and musculoskeletal pain.

^d Includes rash, maculopapular rash, acneiform dermatitis, erythema, generalized rash, papular rash, pruritic rash, and macular rash.

^e Includes one Grade 5 event.

^f Includes blurred vision, vitreous floaters, visual impairment, reduced visual acuity, asthenopia, and diplopia.

An additional clinically significant adverse drug reaction was photosensitivity, which occurred in 9.9% of patients exposed to ALECENSA in Studies NP28761 and NP28673. Patients were advised to avoid sun exposure and to use broad-spectrum sunscreen. The incidence of Grade 2 photosensitivity was 0.4%; the remaining events were Grade 1 in severity.

Table 6: Treatment-Emergent Worsening in Laboratory Values Occurring in > 20% of Patients in Studies NP28761 and NP28673

Parameter	ALECENSA N=250	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%) [*]
Chemistry		
Increased AST	51	3.6
Increased Alkaline Phosphatase	47	1.2
Increased CPK ^a	43	4.6
Hyperbilirubinemia	39	2.4
Hyperglycemia ^b	36	2.0
Increased ALT	34	4.8
Hypocalcemia	32	0.4
Hypokalemia	29	4.0
Increased Creatinine ^c	28	0
Hypophosphatemia	21	2.8
Hyponatremia	20	2.0
Hematology		
Anemia	56	2.0
Lymphopenia ^d	22	4.6

* Per CTCAE version 4.0.

^a n=218 for CPK (with baseline values missing for 91 of these patients).

^b n=152 for fasting blood glucose (with baseline values missing for 5 of these patients).

^c Only patients with creatinine increases based on ULN definition.

^d n=217 for lymphocytes (with baseline values missing for 5 of these patients).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal studies and its mechanism of action, ALECENSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on ALECENSA use in pregnant women.

Administration of alectinib to pregnant rats and rabbits by oral gavage during the period of organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity and abortion at maternally toxic doses with exposures approximately 2.7 times those observed in humans treated with alectinib at 600 mg twice daily (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In a preliminary rabbit embryo-fetal study, administration of alectinib by oral gavage during the period of organogenesis resulted in abortion or complete embryo-fetal mortality at a maternally toxic dose of 27 mg/kg/day (approximately 2.9-fold the estimated area under the curve (AUC_{0-24h,ss}) in humans treated with alectinib 600 mg BID) in three of six pregnant rabbits. The remaining three pregnant rabbits in this group had few live fetuses, decreased fetal and placental weights, and retroesophageal subclavian artery. In a rat preliminary embryo-fetal development study, administration of alectinib during organogenesis resulted in complete litter loss in all pregnant rats at 27 mg/kg/day (approximately 4.5-fold the estimated AUC_{0-24h,ss} in humans treated with alectinib 600 mg BID). Doses greater than or equal to 9 mg/kg/day (approximately 2.7-fold the estimated human AUC_{0-24h,ss} in humans treated with alectinib 600 mg BID), resulted in maternal toxicity as well as developmental toxicities including decreased fetal weight, dilated ureter, thymic cord, small ventricle and thin ventricle wall, and reduced number of sacral and caudal vertebrae.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of alectinib or its metabolites in human milk, the effects of alectinib on the breastfed infant, or its effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from alectinib, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with ALECENSA and for 1 week after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

ALECENSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALECENSA and for 1 week after the final dose [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Males

Based on genotoxicity findings, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALECENSA and for 3 months following the final dose [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ALECENSA in pediatric patients have not been established.

Animal Data

Juvenile animal studies have not been conducted using alectinib. In general toxicology studies, treatment of rats with doses of alectinib resulting in exposures greater than or equal to approximately 4.5 times those in humans treated with alectinib at 600 mg twice daily resulted in changes in the growing teeth and bones. Findings in teeth included discoloration and changes in tooth size along with histopathological disarrangement of the ameloblast and odontoblast layers. There were also decreases in the trabecular bone and increased osteoclast activity in the femur and sternum.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ALECENSA did not include sufficient number of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment. The safety of ALECENSA in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min) or end-stage renal disease has not been studied [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

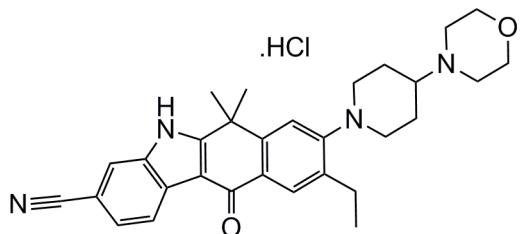
No dose adjustment is recommended for patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Increased exposure of alectinib occurred in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). The recommended dose of ALECENSA in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is 450 mg orally twice daily [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

No experience with overdose is available. There is no specific antidote for overdose with ALECENSA. Alectinib and its major active metabolite M4 are > 99% bound to plasma proteins; therefore, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose.

11 DESCRIPTION

ALECENSA (alectinib) is a kinase inhibitor for oral administration. The molecular formula for alectinib is $C_{30}H_{34}N_4O_2 \cdot HCl$. The molecular weight is 482.62 g/mol (free base form) and 519.08 g/mol (hydrochloride salt). Alectinib is described chemically as 9-ethyl-6, 6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6, 11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile hydrochloride. The chemical structure of alectinib is shown below:



Alectinib HCl is a white to yellow white powder or powder with lumps with a pKa of 7.05 (base).

ALECENSA is supplied as hard capsules containing 150 mg of alectinib (equivalent to 161.33 mg alectinib HCl) and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, and carboxymethylcellulose calcium. The capsule shell contains hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide, corn starch, and carnauba wax. The printing ink contains red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), FD&C Blue No. 2 aluminum lake (E132), carnauba wax, white shellac, and glyceryl monooleate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Alectinib is a tyrosine kinase inhibitor that targets ALK and RET. In nonclinical studies, alectinib inhibited ALK phosphorylation and ALK-mediated activation of the downstream signaling proteins STAT3 and AKT, and decreased tumor cell viability in multiple cell lines harboring ALK fusions, amplifications, or activating mutations. The major active metabolite of alectinib, M4, showed similar in vitro potency and activity.

Alectinib and M4 demonstrated in vitro and in vivo activity against multiple mutant forms of the ALK enzyme, including some mutations identified in NSCLC tumors in patients who have progressed on crizotinib.

In mouse models implanted with tumors carrying ALK fusions, administration of alectinib resulted in antitumor activity and prolonged survival, including in mouse models implanted intracranially with ALK-driven tumor cell lines.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The ability of alectinib to prolong the QT interval was assessed in 221 patients administered ALECENSA 600 mg twice daily in clinical studies. ALECENSA did not prolong the QTc (QT corrected for heart rate) interval to any clinically relevant extent. One patient had a maximum post-baseline QTcF value of greater than 500 msec, and one patient had a maximum QTcF change from baseline of greater than 60 msec.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of alectinib and its major active metabolite M4 have been characterized in patients with ALK-positive NSCLC and healthy subjects.

In patients with ALK-positive NSCLC, the geometric mean (coefficient of variation %) steady-state maximal concentration ($C_{max,ss}$) for alectinib was 665 ng/mL (44%) and for M4 was 246 ng/mL (45%) with peak to trough concentration ratio of 1.2. The geometric mean steady-state area under the curve from 0 to 12 hours ($AUC_{0-12h,ss}$) for alectinib was 7,430 ng*h/mL (46%) and for M4 was 2,810 ng*h/mL (46%). Alectinib exposure is dose proportional across the dose range of 460 mg to 900 mg (i.e., 0.75 to 1.5 times the approved recommended dosage) under fed conditions. Alectinib and M4 reached steady-state concentrations by day 7. The geometric mean accumulation was approximately 6-fold for both alectinib and M4.

Absorption

Alectinib reached maximal concentrations at 4 hours following administration of ALECENSA 600 mg twice daily under fed conditions in patients with ALK-positive NSCLC.

The absolute bioavailability of alectinib was 37% (90% CI: 34%, 40%) under fed conditions.

A high-fat, high-calorie meal increased the combined exposure (AUC_{0-inf}) of alectinib plus M4 by 3.1-fold (90% CI: 2.7, 3.6) following oral administration of a single 600 mg dose of ALECENSA.

Distribution

The apparent volume of distribution is 4,016 L for alectinib and 10,093 L for M4.

Alectinib and M4 are bound to human plasma proteins greater than 99%, independent of drug concentration.

Alectinib concentrations in the cerebrospinal fluid in patients with ALK-positive NSCLC approximate estimated alectinib free concentrations in the plasma.

In vitro studies suggest that alectinib is not a substrate of P-glycoprotein (P-gp), but M4 is a substrate of P-gp. Alectinib and M4 are not substrates of breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1, or OATP1B3.

Elimination

The apparent clearance (CL/F) is 81.9 L/hour for alectinib and 217 L/hour for M4. The geometric mean elimination half-life is 33 hours for alectinib and 31 hours for M4 in patients with ALK-positive NSCLC.

Metabolism

Alectinib is metabolized by CYP3A4 to its major active metabolite M4. The geometric mean metabolite/parent exposure ratio at steady-state is 0.40. M4 is subsequently metabolized by CYP3A4. Alectinib and M4 were the main circulating moieties in plasma, constituting 76% of the total radioactivity.

Excretion

Ninety-eight percent of the radioactivity was excreted in feces following oral administration of a single radiolabeled dose of alectinib under fed conditions. Eighty-four percent of the dose was excreted in the feces as unchanged alectinib, and 6% of the dose was excreted as M4. Excretion of radioactivity in urine was less than 0.5% of administered radiolabeled dose of alectinib.

Specific Populations

Age (21 to 83 years), body weight (38 to 128 kg), mild hepatic impairment (total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN or total bilirubin 1 to \leq 1.5 \times ULN and AST any value), mild to moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 89 mL/min), race (White, Asian, and Other), and sex had no clinically meaningful effect on the systemic exposure of alectinib and M4. The pharmacokinetics of alectinib have not been studied in patients with severe renal impairment (creatinine clearance $<$ 30 mL/min), or end-stage renal disease.

Hepatic Impairment: Following administration of a single oral dose of 300 mg ALECENSA, the geometric mean ratio [90% confidence interval] for the combined AUC_{inf} of alectinib and M4 in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) was 1.36 [0.947, 1.96] and in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) was 1.76 [0.984, 3.15] as compared to that in subjects with normal hepatic function. The combined C_{max} of alectinib and M4 was comparable among the three groups. No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment. The recommended dose of ALECENSA in patients with severe hepatic impairment is 450 mg orally twice daily [*see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.7)*].

Drug Interactions

Effect of Other Drugs on Alectinib

No clinically meaningful effect on the combined exposure of alectinib plus M4 was observed in clinical studies following co-administration of ALECENSA with a strong CYP3A inhibitor (posaconazole), a strong CYP3A inducer (rifampin), or an acid-reducing agent (esomeprazole).

Effect of Alectinib on Other Drugs

No clinically meaningful effect on the exposure of midazolam (sensitive CYP3A substrate) or repaglinide (sensitive CYP2C8 substrate) is expected following co-administration with ALECENSA.

In vitro studies suggest that alectinib and M4 do not inhibit CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 or 2D6.

In vitro studies suggest that alectinib and M4 inhibit P-gp and BCRP. Alectinib did not inhibit OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, or OCT2 transport activity in vitro.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with alectinib have not been conducted.

Alectinib was not mutagenic in vitro in the bacterial reverse mutation (Ames) assay, but was positive with an increased number of micronuclei in a rat bone marrow micronucleus test. The mechanism of micronucleus induction was abnormal chromosome segregation (aneugenicity) and not a clastogenic effect on chromosomes.

No studies in animals have been performed to evaluate the effect of alectinib on fertility. No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in general toxicology studies conducted in rats and monkeys.

14 CLINICAL STUDIES

Previously Untreated ALK-Positive Metastatic NSCLC

The efficacy of ALECENSA for the treatment of patients with ALK-positive NSCLC who had not received prior systemic therapy for metastatic disease was established in an open-label, randomized, active-controlled,

multicenter study (ALEX: NCT02075840). Patients were required to have an ECOG performance status of 0-2 and ALK-positive NSCLC as identified by the VENTANA ALK (D5F3) CDx assay. Neurologically stable patients with treated or untreated central nervous system (CNS) metastases, including leptomeningeal metastases, were eligible; patients with neurologic signs and symptoms due to CNS metastases were required to have completed whole brain radiation or gamma knife irradiation at least 14 days prior to enrollment and be clinically stable. Patients with a baseline QTc > 470 ms were ineligible.

Patients were randomized 1:1 to receive ALECENSA 600 mg orally twice daily or crizotinib 250 mg orally twice daily. Randomization was stratified by ECOG performance status (0/1 vs. 2), race (Asian vs. non-Asian), and the presence or absence of CNS metastases at baseline. Treatment on both arms was continued until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as determined by investigator assessment according to RECIST v1.1. Additional efficacy outcome measures were PFS as determined by independent review committee (IRC), time to CNS progression by IRC based on RECIST v1.1, objective response rate (ORR) and duration of response (DOR), and overall survival (OS). Additional exploratory outcome measures were CNS objective response rate (CNS-ORR) and CNS duration of response (CNS-DOR) by IRC in patients with CNS metastases at baseline.

A total of 303 patients were randomized to ALECENSA (n=152) or crizotinib (n=151). The demographic characteristics of the study population were 56% female, median age 56 years (range: 18 to 91 years), 50% White, 46% Asian, 1% Black, and 3% other races. The majority of patients had adenocarcinoma (92%) and never smoked (63%). CNS metastases were present in 40% (n=122) of patients: of these, 43 patients had measurable CNS lesions as determined by an IRC. The ALEX study demonstrated a significant improvement in PFS. The time to cause-specific CNS progression as assessed by IRC was also significantly improved; there was a lower incidence of progression in the CNS as the first site of disease progression, alone or with concurrent systemic progression, in the ALECENSA arm (12%) as compared to the crizotinib arm (45%). Efficacy results from ALEX are summarized in Table 7 and Figure 1.

Table 7: Efficacy Results in ALEX per IRC Assessment

	ALECENSA N=152	Crizotinib N=151
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	63 (41%)	92 (61%)
Progressive disease (%)	51 (34%)	82 (54%)
Death (%)	12 (8%)	10 (7%)
Median in months (95% CI)	25.7 (19.9, NE)	10.4 (7.7, 14.6)
Hazard ratio (95% CI) ^a	0.53 (0.38, 0.73)	
P-value ^b	< 0.0001	
Overall Response Rate		
Overall response rate, % (95% CI) ^c	79% (72, 85)	72% (64, 79)
P-value ^d	0.1652	
Complete response, %	13%	6%
Partial response, %	66%	66%
Duration of Response		

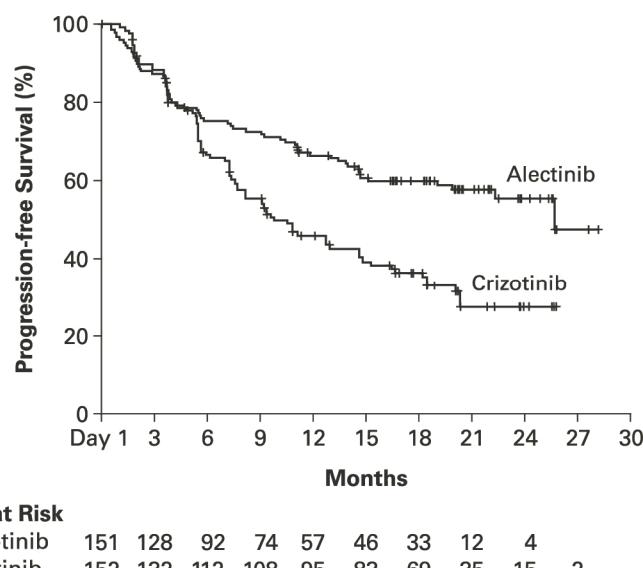
Number of responders	n=120	n=109
Response duration ≥ 6 months	82%	57%
Response duration ≥ 12 months	64%	36%
Response duration ≥ 18 months	37%	14%

CNS: central nervous system, ORR: overall response rate, IRC: independent review committee, CI: confidence interval, NE: not estimable.

^{a, b, d} Stratified by race (Asian vs. non-Asian) and CNS metastases at baseline (yes vs. no) for Cox model, log-rank test and Cochran Mantel-Haenszel test, respectively

^c Clopper and Pearson exact binomial 95% confidence interval.

Figure 1: Kaplan Meier Plot of Progression-Free Survival (IRC) in ALEX



Results for PFS as determined by investigator assessment (HR=0.48 [95% CI: 0.35-0.66], stratified log-rank p<0.0001) were similar to that observed by IRC. At the data cutoff point overall survival data was not mature.

The results of prespecified exploratory analyses of CNS response rate in patients with measurable CNS lesions at baseline are summarized in Table 8.

Table 8: IRC-Assessed CNS Responses in Patients with Measurable CNS Lesions at Baseline in ALEX

	ALECENSA	Crizotinib
CNS Tumor Response Assessment	N = 21	N = 22
CNS Objective Response Rate, % (95% CI ^a)	81% (58, 95)	50% (28, 72)
Complete Response	38%	5%
Duration of CNS Response		
Number of responders	17	11
CNS response duration ≥ 12 months	59%	36%

IRC: Independent Review Committee; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable

^a Clopper and Pearson exact binomial 95% confidence interval

ALK-Positive Metastatic NSCLC Previously Treated with Crizotinib

The safety and efficacy of ALECENSA were established in two single-arm, multicenter clinical trials: NP28761 (NCT01588028) and NP28673 (NCT01801111). Patients with locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC, who have progressed on crizotinib, with documented ALK-positive NSCLC based on an FDA-approved test, and ECOG PS of 0-2 were enrolled in both studies. Eligibility criteria permitted enrollment of patients with prior chemotherapy and prior CNS radiotherapy provided that CNS metastases were stable for at least two weeks. All patients received ALECENSA 600 mg orally twice daily. The major efficacy outcome measure in both studies was objective response rate (ORR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) as evaluated per Independent Review Committee (IRC). Additional outcome measures as evaluated by the IRC included duration of response (DOR), CNS ORR, and CNS DOR.

NP28761 was conducted in North America and enrolled 87 patients. Baseline demographic and disease characteristics in NP28761 were median age 54 years old (range 29 to 79, 18% 65 and over), 84% White and 8% Asian, 55% female, 35% ECOG PS 0 and 55% ECOG PS 1, 100% never or former smokers, 99% Stage IV, 94% adenocarcinoma, and 74% prior chemotherapy. The most common sites of extra-thoracic metastasis included 60% CNS (of whom 65% had received CNS radiation), 43% lymph nodes, 36% bone, and 34% liver.

NP28673 was conducted internationally and enrolled 138 patients. Baseline demographic and disease characteristics in NP28673 were median age 52 years old (range 22 to 79, 10% 65 and over), 67% White and 26% Asian, 56% female, 32% ECOG PS 0 and 59% ECOG PS 1, 98% never or former smokers, 99% Stage IV, 96% adenocarcinoma, and 80% prior chemotherapy. The most common sites of extra-thoracic metastasis included 61% CNS (of whom 73% had received CNS radiation), 51% bone, 38% lymph nodes, and 30% liver.

Efficacy results from NP28761 and NP28673 in all treated patients are summarized in Table 9. The median duration of follow-up on Study NP28761 was 4.8 months for both IRC and Investigator assessments and on Study NP28673, 10.9 months for IRC assessment and 7.0 months for Investigator assessment. All responses were partial responses.

Table 9: Efficacy Results in Studies NP28761 and NP28673

Efficacy Parameter	NP28761 (N=87)		NP28673 (N=138)	
	IRC* Assessment	Investigator Assessment	IRC* Assessment	Investigator Assessment
Objective Response Rate (95% CI)	38% (28; 49)	46% (35; 57)	44% (36; 53)	48% (39; 57)
Number of Responders	33	40	61	66
Duration of Response, median in months (95% CI)	7.5 (4.9, Not Estimable)	NE (4.9, Not Estimable)	11.2 (9.6, Not Estimable)	7.8 (7.4, 9.2)

* 18 patients in NP28761 and 16 patients in NP28673 did not have measurable disease at baseline as per IRC assessment and were classified as non-responders in the IRC analysis.

An assessment of ORR and duration of response for CNS metastases in the subgroup of 51 patients in NP28761 and NP28673 with baseline measurable lesions in the CNS according to RECIST v1.1 are summarized in Table 10. Thirty-five (69%) patients with measurable CNS lesions had received prior brain radiation, including 25 (49%) who completed radiation treatment at least 6 months before starting treatment with ALECENSA. Responses were observed irrespective of prior brain radiation status.

Table 10: CNS Objective Response in Patients with Measurable CNS Lesions in Studies NP28761 and NP28673

Efficacy Parameter	N=51
CNS Objective Response Rate (95% CI)	61% (46, 74)
Complete Response	18%
Partial Response	43%
CNS Duration of Response, median in months (95% CI)	9.1 (5.8, Not Estimable)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Hard capsules, white 150 mg capsules with “ALE” printed in black ink on the cap and “150 mg” printed in black ink on the body, available in:

240 capsules per bottle: NDC 50242-130-01

Storage and stability: Do not store above 30°C (86°F). Store in the original container to protect from light and moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform patients of the following:

Hepatotoxicity

Inform patients of the signs and symptoms of bilirubin and hepatic transaminase elevations. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of bilirubin and hepatic transaminase elevations [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Inform patients of the risks of severe ILD/pneumonitis. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening respiratory symptoms [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Renal Impairment

Inform patients of the risk of severe and potentially fatal renal impairment. Advise patients to contact their health care provider for change in urine color, reduced urine output, or swelling in the legs and feet [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Bradycardia

Inform patients that symptoms of bradycardia including dizziness, lightheadedness, and syncope can occur while taking ALECENSA. Advise patients to contact their healthcare provider to report these symptoms and to inform their healthcare provider about the use of any heart or blood pressure medications [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Severe Myalgia/CPK elevation

Inform patients of signs and symptoms of myalgia, including unexplained and/or persistent muscle pain, tenderness, or weakness. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening symptoms of muscle pain or weakness [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

Photosensitivity

Inform patients of the signs and symptoms of photosensitivity. Advise patients to avoid prolonged sun exposure while taking ALECENSA and for at least 7 days after study drug discontinuation and to use proper protection

from the sun. Advise patients to use a broad spectrum ultraviolet A (UVA)/ultraviolet B (UVB) sunscreen and lip balm (SPF ≥ 50) to help protect against potential sunburn [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Embryo-Fetal Toxicity

ALECENSA can cause fetal harm if taken during pregnancy. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus [*see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALECENSA and for at least 1 week after the last dose of ALECENSA. Advise patients to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [*see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALECENSA and for 3 months after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with ALECENSA and for one week after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Administration

Instruct patients to take ALECENSA twice a day. Advise patients to take ALECENSA with food and to swallow ALECENSA capsules whole [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Missed Dose

Advise patients that if a dose of ALECENSA is missed or if the patient vomits after taking a dose of ALECENSA, patients should be advised not to take an extra dose, but to take the next dose at the regular time [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Distributed by:

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

ALECENSA® is a registered trademark of
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan
©2018 Genentech, Inc. All rights reserved.

PATIENT INFORMATION

ALECENSA® (a-le-sen-sah)
 (alectinib)
 capsules

What is the most important information I should know about ALECENSA?**ALECENSA may cause serious side effects, including:**

- **Liver problems (hepatotoxicity).** ALECENSA may cause liver injury. Your healthcare provider will do blood tests at least every 2 weeks for the first 3 months, and then 1 time each month and as needed during treatment with ALECENSA. **Tell your healthcare provider right away if you get any of the following signs and symptoms:**
 - feeling tired
 - feeling less hungry than usual
 - yellowing of your skin or the whites of your eyes
 - dark urine
 - itchy skin
 - nausea or vomiting
 - pain on the right side of your stomach area
 - bleeding or bruising more easily than normal
- **Lung problems.** ALECENSA may cause severe or life-threatening swelling (inflammation) of the lungs during treatment. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your healthcare provider right away if you have any new or worsening symptoms, including trouble breathing, shortness of breath, cough, or fever.
- **Kidney problems.** ALECENSA may cause severe or life-threatening kidney problems. Tell your healthcare provider right away if you have a change in the amount or color of your urine, or if you get new or worsening swelling in your legs or feet.
- **Slow heartbeat (bradycardia).** ALECENSA may cause very slow heartbeats that can be severe. Your healthcare provider will check your heart rate and blood pressure during treatment with ALECENSA. Tell your healthcare provider right away if you feel dizzy, lightheaded, or if you faint during treatment with ALECENSA. Tell your healthcare provider if you take any heart or blood pressure medicines.
- **Muscle pain, tenderness, and weakness (myalgia).** Muscle problems are common with ALECENSA and can be severe. Your healthcare provider will do blood tests at least every 2 weeks for the first month and as needed during treatment with ALECENSA. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening signs and symptoms of muscle problems, including unexplained muscle pain or muscle pain that does not go away, tenderness, or weakness.

See “What are the possible side effects of ALECENSA?” for more information about side effects.

What is ALECENSA?

ALECENSA is a prescription medicine used to treat people with non-small cell lung cancer (NSCLC):

- that is caused by an abnormal anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene, **and**
- that has spread to other parts of your body

It is not known if ALECENSA is safe and effective in children.

Before you take ALECENSA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have lung or breathing problems
- have a slow heartbeat
- are pregnant or plan to become pregnant. ALECENSA can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant during treatment with ALECENSA or think you may be pregnant.
 - **Females** who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with ALECENSA and for 1 week after the final dose of ALECENSA.
 - **Males** who have female partners that are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with ALECENSA and for 3 months after the final dose of ALECENSA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ALECENSA passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with ALECENSA and for 1 week after the final dose of ALECENSA. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements.

How should I take ALECENSA?

- Take ALECENSA exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose or stop taking ALECENSA unless your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with ALECENSA if you have side effects.
- Take ALECENSA 2 times a day.
- Take ALECENSA with food.
- Swallow ALECENSA capsules whole. Do not open or dissolve the capsule contents.

- If you miss a dose of ALECENSA, do not take the missed dose. Take your next dose at your regular time.
- If you vomit after taking a dose of ALECENSA, do not take an extra dose. Take your next dose at your regular time.

What should I avoid while taking ALECENSA?

- Avoid spending time in the sunlight during treatment with ALECENSA and for 7 days after the final dose of ALECENSA. You may burn more easily and get severe sunburns. Use sunscreen and lip balm with a SPF 50 or greater to help protect against sunburn.

What are the possible side effects of ALECENSA?

ALECENSA may cause serious side effects, including:

- See “What is the most important information I should know about ALECENSA?”

The most common side effects of ALECENSA include:

- tiredness
- constipation
- swelling in your hands, feet, ankles, face and eyelids
- muscle pain, tenderness, and weakness (myalgia). See “What is the most important information I should know about ALECENSA?”
- anemia

These are not all of the possible side effects of ALECENSA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ALECENSA?

- Do not store ALECENSA at temperatures above 86°F (30°C).
- Store ALECENSA capsules in the original container.
- Keep ALECENSA capsules dry and away from light.

Keep ALECENSA and all medicines out of the reach of children.**General information about the safe and effective use of ALECENSA.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ALECENSA for a condition for which it was not prescribed. Do not give ALECENSA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ALECENSA that is written for health professionals.

What are the ingredients in ALECENSA?

Active ingredient: alectinib

Inactive ingredients: lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate and carboxymethylcellulose calcium. Capsule shell contains: hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide, corn starch, and carnauba wax. Printing ink contains: red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), FD&C Blue No. 2 aluminum lake (E132), carnauba wax, white shellac, and glyceryl monooleate.

Distributed by: Genentech, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
ALECENSA® is a registered trademark of Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

©2017 Genentech, Inc.

For more information, go to www.ALECENSA.com or call 1-800-253-2367.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: 11/2017

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Alecensa 150 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains alectinib hydrochloride equivalent to 150 mg alectinib.

Excipients with known effect

Each hard capsule contains 33.7 mg lactose (as monohydrate) and 6 mg sodium (as sodium laurilsulfate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

White hard capsule of 19.2 mm length, with “ALE” printed in black ink on the cap and “150 mg” printed in black ink on the body.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Alecensa as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Alecensa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ALK-positive advanced NSCLC previously treated with crizotinib.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Alecensa should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

A validated ALK assay is necessary for the selection of ALK-positive NSCLC patients. ALK-positive NSCLC status should be established prior to initiation of Alecensa therapy.

Posology

The recommended dose of Alecensa is 600 mg (four 150 mg capsules) taken twice daily with food (total daily dose of 1200 mg).

Patients with underlying severe hepatic impairment (Child-Pugh C) should receive a starting dose of 450 mg taken twice daily with food (total daily dose of 900 mg).

Duration of treatment

Treatment with Alecensa should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Delayed or missed doses

If a planned dose of Alecensa is missed, patients can make up that dose unless the next dose is due within 6 hours. Patients should not take two doses at the same time to make up for a missed dose. If vomiting occurs after taking a dose of Alecensa, patients should take the next dose at the scheduled time.

Dose adjustments

Management of adverse events may require dose reduction, temporary interruption, or discontinuation of treatment with Alecensa. The dose of Alecensa should be reduced in steps of 150 mg twice daily based on tolerability. Alecensa treatment should be permanently discontinued if patients are unable to tolerate the 300 mg twice daily dose.

Dose modification advice is provided in Tables 1 and 2 below.

Table 1 Dose reduction schedule

Dose reduction schedule	Dose level
Dose	600 mg twice daily
First dose reduction	450 mg twice daily
Second dose reduction	300 mg twice daily

Table 2 Dose modification advice for specified Adverse Drug Reactions (see sections 4.4 and 4.8)

CTCAE grade	Alecensa treatment
ILD/pneumonitis of any severity grade	Immediately interrupt and permanently discontinue Alecensa if no other potential causes of ILD/pneumonitis have been identified.
ALT or AST elevation of Grade ≥ 3 (> 5 times ULN) with total bilirubin ≤ 2 times ULN	Temporarily withhold until recovery to baseline or \leq Grade 1 (≤ 3 times ULN), then resume at reduced dose (see Table 1).
ALT or AST elevation of Grade ≥ 2 (> 3 times ULN) with total bilirubin elevation > 2 times ULN in the absence of cholestasis or haemolysis	Permanently discontinue Alecensa.
Bradycardia ^a Grade 2 or Grade 3 (symptomatic, may be severe and medically significant, medical intervention indicated)	Temporarily withhold until recovery to \leq Grade 1 (asymptomatic) bradycardia or to a heart rate of ≥ 60 bpm. Evaluate concomitant medicinal products known to cause bradycardia, as well as anti-hypertensive medicinal products. If a contributing concomitant medicinal product is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at previous dose upon recovery to \leq Grade 1 (asymptomatic) bradycardia or to a heart rate of ≥ 60 bpm. If no contributing concomitant medicinal product is identified, or if contributing concomitant medicinal products are not discontinued or dose

CTCAE grade	Alecensa treatment
	modified, resume at reduced dose (see Table 1) upon recovery to \leq Grade 1 (asymptomatic) bradycardia or to a heart rate of \geq 60 bpm.
Bradycardia ^a Grade 4 (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	Permanently discontinue if no contributing concomitant medicinal product is identified. If a contributing concomitant medicinal product is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at reduced dose (see Table 1) upon recovery to \leq Grade 1 (asymptomatic) bradycardia or to a heart rate of \geq 60 bpm, with frequent monitoring as clinically indicated. Permanently discontinue in case of recurrence.
CPK elevation $>$ 5 times ULN	Temporarily withhold until recovery to baseline or to \leq 2.5 times ULN, then resume at the same dose.
CPK elevation $>$ 10 times ULN or second occurrence of CPK elevation of $>$ 5 times ULN	Temporarily withhold until recovery to baseline or to \leq 2.5 times ULN, then resume at reduced dose as per Table 1.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = interstitial lung disease; ULN = upper limit of normal

^a Heart rate less than 60 beats per minute (bpm).

Special populations

Hepatic impairment

No starting dose adjustment is required in patients with underlying mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Patients with underlying severe hepatic impairment (Child-Pugh C) should receive a starting dose of 450 mg taken twice daily (total dose of 900 mg) (see section 5.2). For all patients with hepatic impairment, appropriate monitoring (e.g. markers of liver function) is advised, see section 4.4.

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Alecensa has not been studied in patients with severe renal impairment. However, since alectinib elimination via the kidney is negligible, no dose adjustment is required in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Elderly (\geq 65 years)

The limited data on the safety and efficacy of Alecensa in patients aged 65 years and older do not suggest that a dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2). There are no available data on patients over 80 years of age.

Paediatric population

The safety and efficacy of Alecensa in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.

Extreme body weight (>130 kg)

Although PK simulations for Alecensa do not indicate a low exposure in patients with extreme body weight (i.e. >130 kg), alectinib is widely distributed and clinical studies for alectinib enrolled patients within a range of body weights of 36.9–123 kg. There are no available data on patients with body weight above 130 kg.

Method of administration

Alecensa is for oral use. The hard capsules should be swallowed whole, and must not be opened or dissolved. They must be taken with food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to alectinib or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis

Cases of ILD/pneumonitis have been reported in clinical trials with Alecensa (see section 4.8). Patients should be monitored for pulmonary symptoms indicative of pneumonitis. Alecensa should be immediately interrupted in patients diagnosed with ILD/pneumonitis and should be permanently discontinued if no other potential causes of ILD/pneumonitis have been identified (see section 4.2).

Hepatotoxicity

Elevations in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) greater than 5 times the ULN as well as bilirubin elevations of more than 3 times the ULN occurred in patients in pivotal clinical trials with Alecensa (see section 4.8). The majority of these events occurred during the first 3 months of treatment. In the pivotal Alecensa clinical trials it was reported that three patients with Grade 3-4 AST/ALT elevations had drug induced liver injury. Concurrent elevations in ALT or AST greater than or equal 3 times the ULN and total bilirubin greater than or equal 2 times the ULN, with normal alkaline phosphatase, occurred in one patient treated in Alecensa clinical trials.

Liver function, including ALT, AST, and total bilirubin should be monitored at baseline and then every 2 weeks during the first 3 months of treatment. Thereafter, monitoring should be performed periodically, since events may occur later than 3 months, with more frequent testing in patients who develop aminotransferase and bilirubin elevations. Based on the severity of the adverse drug reaction, Alecensa should be withheld and resumed at a reduced dose, or permanently discontinued as described in Table 2 (see section 4.2).

Severe myalgia and creatine phosphokinase (CPK) elevation

Myalgia or musculoskeletal pain was reported in patients in pivotal trials with Alecensa, including Grade 3 events (see section 4.8).

Elevations of CPK occurred in pivotal trials with Alecensa, including Grade 3 events (see section 4.8). Median time to Grade 3 CPK elevation was 14 days across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984).

Patients should be advised to report any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. CPK levels should be assessed every two weeks for the first month of treatment and as clinically indicated in patients reporting symptoms. Based on the severity of the CPK elevation, Alecensa should be withheld, then resumed or dose reduced (see section 4.2).

Bradycardia

Symptomatic bradycardia can occur with Alecensa (see section 4.8). Heart rate and blood pressure should be monitored as clinically indicated. Dose modification is not required in case of asymptomatic bradycardia (see section 4.2). If patients experience symptomatic bradycardia or life-threatening events, concomitant medicinal products known to cause bradycardia, as well as anti-hypertensive

medicinal products should be evaluated and Alecensa treatment should be adjusted as described in Table 2 (see sections 4.2 and 4.5, ‘P-gp substrates’ and ‘BCRP substrates’).

Photosensitivity

Photosensitivity to sunlight has been reported with Alecensa administration (see section 4.8). Patients should be advised to avoid prolonged sun exposure while taking Alecensa, and for at least 7 days after discontinuation of treatment. Patients should also be advised to use a broad-spectrum Ultraviolet A (UVA)/ Ultraviolet B (UVB) sun screen and lip balm (SPF ≥50) to help protect against potential sunburn.

Women of child-bearing potential

Alecensa may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Female patients of child-bearing potential receiving Alecensa, must use highly effective contraceptive methods during treatment and for at least 3 months following the last dose of Alecensa (see sections 4.6 and 5.3).

Lactose intolerance

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, a congenital lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Sodium content

This medicinal product contains 48 mg sodium per daily dose (1200 mg), equivalent to 2.4% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on alectinib

Based on *in vitro* data, CYP3A4 is the primary enzyme mediating the metabolism of both alectinib and its major active metabolite M4, and CYP3A contributes to 40% – 50% of total hepatic metabolism. M4 has shown similar *in vitro* potency and activity against ALK.

CYP3A inducers

Co-administration of multiple oral doses of 600 mg rifampicin once daily, a strong CYP3A inducer, with a single oral dose of 600 mg alectinib reduced alectinib C_{max} , and AUC_{inf} by 51% and 73% respectively and increased M4 C_{max} -and AUC_{inf} 2.20 and 1.79-fold respectively. The effect on the combined exposure of alectinib and M4 was minor, reducing C_{max} and AUC_{inf} by 4% and 18%, respectively. Based on the effects on the combined exposure of alectinib and M4, no dose adjustments are required when Alecensa is co-administered with CYP3A inducers. Appropriate monitoring is recommended for patients taking concomitant strong CYP3A inducers (including, but not limited to, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin and St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*)).

CYP3A inhibitors

Co-administration of multiple oral doses of 400 mg posaconazole twice daily, a strong CYP3A inhibitor, with a single oral dose of 300 mg alectinib increased alectinib exposure C_{max} and AUC_{inf} by 1.18 and 1.75-fold respectively, and reduced M4 C_{max} and AUC_{inf} by 71% and 25% respectively. The effect on the combined exposure of alectinib and M4 was minor, reducing C_{max} by 7% and increasing AUC_{inf} 1.36-fold. Based on the effects on the combined exposure of alectinib and M4, no dose adjustments are required when Alecensa is co-administered with CYP3A inhibitors. Appropriate monitoring is recommended for patients taking concomitant strong CYP3A inhibitors (including, but not limited to, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone, grapefruit or Seville oranges).

Medicinal products that increase gastric pH

Multiple doses of esomeprazole, a proton pump inhibitor, 40 mg once daily, demonstrated no clinically relevant effect on the combined exposure of alectinib and M4. Therefore, no dose

adjustments are required when Alecensa is co-administered with proton pump inhibitors or other medicinal products which raise gastric pH (e.g. H₂ receptor antagonists or antacids).

Effect of transporters on alectinib disposition

M4 is a substrate of P-gp. As alectinib inhibits P-gp, it is not expected that co-medication with P-gp inhibitors has a relevant effect on M4 exposure.

Effects of alectinib on other medicinal products

P-gp substrates

In vitro, alectinib and its major active metabolite M4 are inhibitors of the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp). Therefore, alectinib and M4 may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered substrates of P-gp. When Alecensa is co-administered with P-gp substrates (e.g., digoxin, dabigatran etexilate, topotecan, sirolimus, everolimus, nilotinib and lapatinib), appropriate monitoring is recommended.

BCRP substrates

In vitro, alectinib and M4 are inhibitors of the efflux transporter Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Therefore, alectinib and M4 may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered substrates of BCRP. When Alecensa is co-administered with BCRP substrates (e.g., methotrexate, mitoxantrone, topotecan and lapatinib), appropriate monitoring is recommended.

CYP substrates

In vitro, alectinib and M4 show weak time-dependent inhibition of CYP3A4, and alectinib exhibits a weak induction potential of CYP3A4 and CYP2B6 at clinical concentrations.

Multiple doses of 600 mg alectinib had no influence on the exposure of midazolam (2 mg), a sensitive CYP3A substrate. Therefore, no dose adjustment is required for co-administered CYP3A substrates.

A risk for induction of CYP2B6 and PXR regulated enzymes apart from CYP3A4 cannot be completely excluded. The effectiveness of concomitant administration of oral contraceptives may be reduced.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception

Women of childbearing potential must be advised to avoid pregnancy while on Alecensa. Female patients of child-bearing potential receiving Alecensa must use highly effective contraceptive methods during treatment and for at least 3 months following the last dose of Alecensa.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of Alecensa in pregnant women. Based on its mechanism of action, Alecensa may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Female patients, who become pregnant while taking Alecensa or during the 3 months following the last dose of Alecensa must contact their doctor and should be advised of the potential harm to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether alectinib and its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. Mothers should be advised against breast-feeding while receiving Alecensa.

Fertility

No fertility studies in animals have been performed to evaluate the effect of Alecensa. No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in general toxicology studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Alecensa has minor influence on the ability to drive and use machines. Caution should be exercised when driving or operating machines as patients may experience symptomatic bradycardia (e.g., syncope, dizziness, hypotension) or vision disorders while taking Alecensa (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The data described below reflect exposure to Alecensa in 405 patients with ALK-positive advanced NSCLC who participated in one randomised Phase III clinical trial (BO28984) and in two single-arm phase II clinical trials (NP28761, NP28673). These patients were treated with the recommended dose of 600 mg twice daily. In the phase II clinical trials (NP28761, NP28673; N=253), the median duration of exposure to Alecensa was 11 months. In BO28984 (ALEX; N=152) the median duration of exposure to Alecensa was 17.9 months, whereas the median duration of exposure to crizotinib was 10.7 months.

The most common adverse drug reactions (ADRs) ($\geq 20\%$) were constipation (35%), oedema (30%, including oedema peripheral, oedema, generalised oedema, eyelid oedema, periorbital oedema, face oedema and localised oedema), and myalgia (28%, including myalgia and musculoskeletal pain).

Tabulated list of adverse drug reactions

Table 3 lists the ADRs occurring in patients who received Alecensa across two phase II clinical trials (NP28761, NP28673) and one phase III clinical trial (BO28984; ALEX), and during post-marketing.

The ADRs listed in Table 3 are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $<1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1000$), very rare ($<1/10,000$). Within each system organ class, undesirable effects are presented in order of decreasing frequency.

Table 3 ADRs reported in Alecensa clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) and during post-marketing

System organ class ADRs (MedDRA)	Alecensa N=405		
	All grades (%)	Frequency category (all grades)	Grades 3-4 (%)
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia ¹⁾	17	Very common	3.0
Nervous system disorders			
Dysgeusia ²⁾	5.2	Common	0.2
Eye disorders			
Vision disorders ³⁾	8.6	Common	0
Cardiac disorders			
Bradycardia ⁴⁾	8.9	Common	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease / pneumonitis	0.7	Uncommon	0.2

System organ class ADRs (MedDRA)	Alecensa N=405		
	All grades (%)	Frequency category (all grades)	Grades 3-4 (%)
Gastrointestinal disorders			
Constipation	35	Very common	0
Nausea	19	Very common	0.5
Diarrhoea	16	Very common	0.7
Vomiting	11	Very common	0.2
Stomatitis ⁵⁾	3.0	Common	0
Hepatobiliary disorders			
Increased bilirubin ⁶⁾	18	Very common	3.2
Increased AST	15	Very common	3.7
Increased ALT	14	Very common	3.7
Increased alkaline phosphatase**	6.2	Common	0.2
Drug-induced liver injury ⁷⁾	0.7	Uncommon	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash ⁸⁾	18	Very common	0.5
Photosensitivity	9.1	Common	0.2
Musculoskeletal and connective tissues disorders			
Myalgia ⁹⁾	28	Very common	0.7
Increased blood creatine phosphokinase	10	Very common	3.2
Renal and urinary disorders			
Blood creatinine increased	7.2	Common	0.7*
Acute kidney injury	1.0	Common	1.0*
General disorders and administration site conditions			
Oedema ¹⁰⁾	30	Very common	0.7
Investigations			
Weight increased	12	Very common	0.7

* Includes one Grade 5 event

** Increased alkaline phosphatase was reported in the post-marketing period and in pivotal phase II and phase III clinical trials.

¹⁾ includes cases of anaemia and haemoglobin decreased

²⁾ includes cases of dysgeusia and hypogeusia

³⁾ includes cases of blurred vision, visual impairment, vitreous floaters, reduced visual acuity, asthenopia, and diplopia

⁴⁾ includes cases of bradycardia and sinus bradycardia

⁵⁾ includes cases of stomatitis and mouth ulceration

⁶⁾ includes cases of blood bilirubin increased, hyperbilirubinaemia and bilirubin conjugated increased

⁷⁾ includes two patients with reported MedDRA term of drug-induced liver injury as well as one patient with reported Grade 4 increased AST and ALT who had documented drug-induced liver injury by liver biopsy

⁸⁾ includes cases of rash, rash maculopapular, dermatitis acneiform, erythema, rash generalised, rash papular, rash pruritic, rash macular and exfoliative rash

⁹⁾ includes cases of myalgia and musculoskeletal pain

¹⁰⁾ includes cases of oedema peripheral, oedema, generalised oedema, eyelid oedema, periorbital oedema, face oedema and localised oedema

Description of selected adverse drug reactions

The safety profile of Alecensa was generally consistent across the pivotal phase III clinical trial BO28984 (ALEX) and phase II trials (NP28761, NP28673).

Interstitial lung disease (ILD) / pneumonitis

Severe ILD/pneumonitis occurred in patients treated with Alecensa. Across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984), 1 out of 405 patients treated with Alecensa (0.2%) had a Grade 3 ILD. This event led to withdrawal from Alecensa treatment. In the phase III clinical trial BO28984, Grade 3 or 4

ILD/pneumonitis was not observed in patients receiving Alecensa versus 2.0% of patients receiving crizotinib. There were no fatal cases of ILD in any of the clinical trials. Patients should be monitored for pulmonary symptoms indicative of pneumonitis (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatotoxicity

Across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984) two patients with Grade 3-4 AST/ALT elevations had documented drug induced liver injury by liver biopsy. In addition, one patient experienced a Grade 4 adverse event of drug-induced liver injury. Two of these cases led to withdrawal from Alecensa treatment. Adverse reactions of increased AST and ALT levels (15% and 14% respectively) were reported in patients treated with Alecensa across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984). The majority of these events were of Grade 1 and 2 intensity, and events of Grade ≥ 3 were reported in 3.7% and 3.7% of the patients, respectively. The events generally occurred during the first 3 months of treatment, were usually transient and resolved upon temporary interruption of Alecensa treatment (reported for 1.5% and 3.0% of the patients, respectively) or dose reduction (2.2% and 1.2%, respectively). In 1.2% and 1.5% of the patients, AST and ALT elevations, respectively, led to withdrawal from Alecensa treatment. Grade 3 or 4 ALT or AST elevations were each observed in 5% of patients receiving Alecensa versus 15% and 11% of patients receiving crizotinib in the phase III clinical trial BO28984.

Adverse reactions of bilirubin elevations were reported in 18% of the patients treated with Alecensa across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984). The majority of the events were of Grade 1 and 2 intensity; Grade 3 events were reported in 3.2% of the patients. The events generally occurred during the first 3 months of treatment, were usually transient and the majority resolved upon dose modification. In 5.2% of patients, bilirubin elevations led to dose modifications and in 1.5% of patients, bilirubin elevations led to withdrawal from Alecensa treatment. In the phase III clinical trial BO28984, Grade 3 or 4 bilirubin elevations occurred in 3.3% of patients receiving Alecensa versus no patient receiving crizotinib.

Concurrent elevations in ALT or AST greater than or equal to three times the ULN and total bilirubin greater than or equal to two times the ULN, with normal alkaline phosphatase, occurred in one patient (0.2%) treated in Alecensa clinical trials.

Patients should be monitored for liver function including ALT, AST, and total bilirubin as outlined in section 4.4 and managed as recommended in section 4.2.

Bradycardia

Cases of bradycardia (8.9%) of Grade 1 or 2 have been reported in patients treated with Alecensa across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984). No patients had events of Grade ≥ 3 severity. There were 66 of 365 patients (18%) treated with Alecensa who had post-dose heart rate values below 50 beats per minutes (bpm). In the phase III clinical trial BO28984 15% of patients treated with Alecensa had post-dose heart rate values below 50 bpm versus 20% of patients treated with crizotinib. Patients who develop symptomatic bradycardia should be managed as recommended in sections 4.2 and 4.4. No case of bradycardia led to withdrawal from Alecensa treatment.

Severe myalgia and CPK elevations

Cases of myalgia (28%) including myalgia events (22%) and musculoskeletal pain (7.4%) have been reported in patients treated with Alecensa across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984). The majority of events were Grades 1 or 2 and three patients (0.7%) had a Grade 3 event. Dose modifications of Alecensa treatment due to these adverse events were only required for two patients (0.5%); Alecensa treatment was not withdrawn due to these events of myalgia. Elevations of CPK occurred in 43% of 362 patients with CPK laboratory data available across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984) with Alecensa. The incidence of Grade 3 elevations of CPK was 3.7%. Median time to Grade 3 CPK elevation was 14 days across trials (NP28761, NP28673, BO28984). Dose modifications for elevation of CPK occurred in 3.2% of patients; withdrawal from Alecensa treatment did not occur due to CPK elevations. Severe myalgia has not been reported in the clinical trial BO28984. Grade 3 elevation of CPK was reported for 2.6% of patients receiving Alecensa and 1.3%

of patients receiving crizotinib; and median time to Grade 3 CPK elevation was 27.5 days and 369 days, respectively, in the pivotal phase III clinical trial BO28984 (ALEX).

Gastrointestinal effects

Constipation (35%), nausea (19%), diarrhoea (16%) and vomiting (11%) were the most commonly reported gastrointestinal (GI) reactions. Most of these events were of mild or moderate severity; Grade 3 events were reported for diarrhea (0.7%), nausea (0.5%), and vomiting (0.2%). These events did not lead to withdrawal from Alecensa treatment. Median time to onset for constipation, nausea, diarrhea, and/or vomiting events across clinical trials (NP28761, NP28673, BO28984) was 21 days. The events declined in frequency after the first month of treatment. In the phase III clinical trial BO28984, one patient (0.2%) experienced a Grade 4 event of nausea in the Alecensa arm and the incidence of Grade 3 and 4 events for nausea, vomiting, and diarrhoea was 3.3%, 3.3%, and 2.0%, respectively, in the crizotinib arm.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V

4.9 Overdose

Patients who experience overdose should be closely supervised and general supportive care instituted. There is no specific antidote for overdose with Alecensa.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: anti-neoplastic agents, protein kinase inhibitor; ATC code: L01XE36.

Mechanism of action

Alectinib is a highly selective and potent ALK and RET tyrosine kinase inhibitor. In preclinical studies, inhibition of ALK tyrosine kinase activity led to blockage of downstream signalling pathways including STAT 3 and PI3K/AKT and induction of tumour cell death (apoptosis).

Alectinib demonstrated *in vitro* and *in vivo* activity against mutant forms of the ALK enzyme, including mutations responsible for resistance to crizotinib. The major metabolite of alectinib (M4) has shown similar *in vitro* potency and activity.

Based on preclinical data, alectinib is not a substrate of p-glycoprotein or BCRP, which are both efflux transporters in the blood brain barrier, and is therefore able to distribute into and be retained within the central nervous system.

Clinical efficacy and safety

ALK positive non-small cell lung cancer

Treatment-naïve patients

The safety and efficacy of Alecensa were studied in a global randomised Phase III open label clinical trial (BO28984, ALEX) in ALK-positive NSCLC patients who were treatment naïve. Central testing for ALK protein expression positivity of tissue samples from all patients by Ventana anti-ALK (D5F3) immunohistochemistry (IHC) was required before randomisation into the study.

A total of 303 patients were included in the Phase III trial, 151 patients randomised to the crizotinib arm and 152 patients randomised to the Alecensa arm receiving Alecensa orally, at the recommended dose of 600 mg twice daily.

ECOG PS (0/1 vs. 2), race (Asian vs. non-Asian), and CNS metastases at baseline (yes vs. no) were stratification factors for randomisation. The primary endpoint of the trial was to demonstrate superiority of Alecensa versus crizotinib based on Progression Free survival (PFS) as per investigator assessment using RECIST 1.1. Baseline demographic and disease characteristics for Alecensa were median age 58 years (54 years for crizotinib), 55% female (58% for crizotinib), 55% non-Asian (54% for crizotinib), 61% with no smoking history (65% for crizotinib), 93% ECOG PS of 0 or 1 (93% for crizotinib), 97% Stage IV disease (96% for crizotinib), 90% adenocarcinoma histology (94% for crizotinib), 40% CNS metastases at baseline (38% for crizotinib) and 17% having received prior CNS radiation (14% for crizotinib).

The trial met its primary endpoint at the primary analysis, demonstrating a statistically significant improvement in PFS by investigator. Efficacy data are summarised in Table 4 and the Kaplan-Meier curve for investigator assessed PFS is shown in Figure 1.

Table 4 Summary of efficacy results from study BO28984 (ALEX)

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
Median duration of follow-up (months)	17.6 (range 0.3 – 27.0)	18.6 (range 0.5 – 29.0)
Primary efficacy parameter		
PFS (INV)		
Number of patients with event n (%)	102 (68%)	62 (41%)
Median (months)	11.1	NE
[95% CI]	[9.1; 13.1]	[17.7; NE]
HR	0.47	
[95% CI]	[0.34, 0.65]	
Stratified log-rank p-value	p < 0.0001	
Secondary efficacy parameters		
PFS (IRC)*		
Number of patients with event n (%)	92 (61%)	63 (41%)
Median (months)	10.4	25.7
[95% CI]	[7.7; 14.6]	[19.9; NE]
HR	0.50	
[95% CI]	[0.36; 0.70]	
Stratified log-rank p-value	p < 0.0001	
Time to CNS progression (IRC)*, **		
Number of patients with event n (%)	68 (45%)	18 (12%)
Cause-specific HR	0.16	
[95% CI]	[0.10; 0.28]	
Stratified log-rank p-value	p < 0.0001	
12-month cumulative incidence of CNS progression (IRC)		
[95% CI]	41.4% [33.2; 49.4]	9.4% [5.4; 14.7]

	Crizotinib N=151	Alecensa N=152
ORR (INV)*, *** Responders n (%) [95% CI]	114 (75.5%) [67.8; 82.1]	126 (82.9%) [76.0; 88.5]
Overall survival* Number of patients with event n (%) Median (months) [95% CI]	40 (27%) NE [NE; NE]	35 (23%) NE [NE; NE]
HR [95% CI]		0.76 [0.48; 1.20]
Duration of response (INV) Median (months) [95 % CI]	N=114 11.1 [7.9; 13.0]	N=126 NE [NE; NE]
CNS-ORR in patients with measurable CNS metastases at baseline CNS responders n (%) [95% CI]	N=22 11 (50.0%) [28.2; 71.8]	N=21 17 (81.0%) [58.1; 94.6]
CNS-CR n (%)	1 (5%)	8 (38%)
CNS-DOR, median (months) [95% CI]	5.5 [2.1, 17.3]	17.3 [14.8, NE]
CNS-ORR in patients with measurable and non-measurable CNS metastases at baseline (IRC) CNS responders n (%) [95% CI]	N=58 15 (25.9%) [15.3; 39.0]	N=64 38 (59.4%) [46.4; 71.5]
CNS-CR n (%)	5 (9%)	29 (45%)
CNS-DOR, median (months) [95% CI]	3.7 [3.2, 6.8]	NE [17.3, NE]

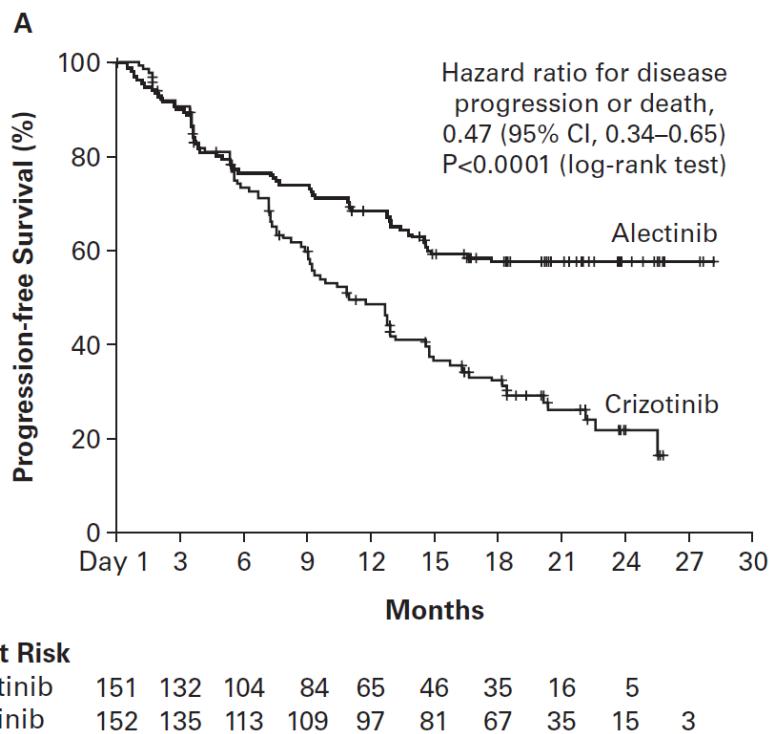
* Key secondary endpoints part of the hierarchical testing

** Competing risk analysis of CNS progression, systemic progression and death as competing events

*** 2 patients in the crizotinib arm and 6 patients in the alecensib arm had CR

CI = confidence interval; CNS = central nervous system; CR = complete response; DOR = duration of response; HR = hazard ratio; IRC = Independent Review Committee; INV = investigator; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PFS = progression free survival

The PFS benefit was consistent for patients with CNS metastases at baseline (HR = 0.40, 95% CI: 0.25-0.64, median PFS for Alecensa = NE, 95% CI: 9.2-NE, median PFS for crizotinib = 7.4 months, 95%CI: 6.6-9.6) and without CNS metastases at baseline (HR = 0.51, 95% CI: 0.33-0.80, median PFS for Alecensa = NE, 95% CI: NE, NE, median PFS for crizotinib = 14.8 months, 95% CI:10.8-20.3), indicating benefit of Alecensa over crizotinib in both subgroups.

Figure 1: Kaplan Meier Plot of INV Assessed PFS in BO28984 (ALEX)

Crizotinib pre-treated patients

The safety and efficacy of Alecensa in ALK-positive NSCLC patients pre-treated with crizotinib were studied in two Phase I/II clinical trials (NP28673 and NP28761).

NP28673

Study NP28673 was a Phase I/II single arm, multicentre study conducted in patients with ALK-positive advanced NSCLC who have previously progressed on crizotinib treatment. In addition to crizotinib, patients may have received previous treatment with chemotherapy. A total of 138 patients were included in the phase II part of the study and received Alecensa orally, at the recommended dose of 600 mg twice daily.

The primary endpoint was to evaluate the efficacy of Alecensa by Objective Response Rate (ORR) as per central Independent Review Committee (IRC) assessment using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 in the overall population (with and without prior exposure of cytotoxic chemotherapy treatments). The co-primary endpoint was to evaluate the ORR as per central IRC assessment using RECIST 1.1 in patients with prior exposure of cytotoxic chemotherapy treatments. A lower confidence limit for the estimated ORR above the pre-specified threshold of 35% would achieve a statistically significant result.

Patient demographics were consistent with that of a NSCLC ALK positive population. The demographic characteristics of the overall study population were 67% Caucasian, 26% Asian, 56% females, and the median age was 52 years. The majority of patients had no history of smoking (70%). The ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status at baseline was 0 or 1 in 90.6% of patients and 2 in 9.4% of patients. At the time of entry in the study, 99% of patients had stage IV disease, 61% had brain metastases and in 96% of patients tumours were classified as adenocarcinoma. Among patients included in the study, 20% of the patients had previously progressed on crizotinib treatment only, and 80% had previously progressed on crizotinib and at least one chemotherapy treatment.

Study NP28761

Study NP28761 was a Phase I/II single arm multicentre study conducted in patients with ALK positive advanced NSCLC who have previously progressed on crizotinib treatment. In addition to crizotinib, patients may have received previous treatment with chemotherapy. A total of 87 patients were included in the phase II part of the study and received Alecensa orally, at the recommended dose of 600 mg twice daily.

The primary endpoint was to evaluate the efficacy of Alecensa by ORR as per central IRC assessment using RECIST version 1.1. A lower confidence limit for the estimated ORR above the pre-specified threshold of 35% would achieve a statistically significant result.

Patient demographics were consistent with that of a NSCLC ALK positive population. The demographic characteristics of the overall study population were 84% Caucasian, 8% Asian, 55% females. The median age was 54 years. The majority of patients had no history of smoking (62%). The ECOG performance status at baseline was 0 or 1 in 89.7% of patients and 2 in 10.3% of patients. At the time of entry in the study, 99% of patients had stage IV disease, 60% had brain metastases and in 94% of patients tumours were classified as adenocarcinoma. Among the patients included in the study, 26% of the patients had previously progressed on crizotinib treatment only, and 74% had previously progressed on crizotinib and at least one chemotherapy treatment.

The main efficacy results from studies NP28673 and NP28761 are summarised in Table 5. A summary of pooled analysis of CNS endpoints is presented in Table 6.

Table 5 Efficacy results from studies NP28673 and NP28761

	NP28673 Alecensa 600 mg twice daily	NP28761 Alecensa 600 mg twice daily
Median duration of follow-up (months)	21 (range 1 – 30)	17 (range 1 – 29)
Primary efficacy parameters		
ORR (IRC) in RE population Responders N (%) [95% CI]	N=122 ^a 62 (50.8%) [41.6%, 60.0%]	N = 67 ^b 35 (52.2%) [39.7%, 64.6%]
ORR (IRC) in patients pre-treated with chemotherapy Responders N (%) [95% CI]	N = 96 43 (44.8%) [34.6%, 55.3%]	
Secondary efficacy parameters		
DOR (IRC) Number of patients with events N (%) Median (months) [95% CI]	N = 62 36 (58.1%) 15.2 [11.2, 24.9]	N = 35 20 (57.1%) 14.9 [6.9, NE]
PFS (IRC) Number of patients with events N (%) Median duration (months) [95% CI]	N = 138 98 (71.0%) 8.9 [5.6, 12.8]	N = 87 58 (66.7%) 8.2 [6.3, 12.6]

CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PFS= progression free survival; RE = response evaluable

^a 16 patients did not have measurable disease at baseline according to the IRC and were not included in the IRC response evaluable population.

^b 20 patients did not have measurable disease at baseline according to the IRC and were not included in the IRC response evaluable population

ORR results for studies NP28673 and NP28761 were consistent across subgroups of baseline patient characteristics such as age, gender, race, ECOG performance status, Central Nervous System (CNS) metastasis and prior chemotherapy use, especially when considering the small number of patients in some subgroups.

Table 6 Summary of the pooled analysis of CNS endpoints from studies NP28673 and NP28761

CNS Parameters (NP28673 and NP28761)	Alecensa 600 mg twice daily
Patients with measurable CNS lesions at baseline	N = 50
CNS ORR (IRC)	
Responders (%)	32 (64.0%)
[95% CI]	[49.2%, 77.1%]
Complete response	11 (22.0%)
Partial response	21 (42.0%)
CNS DOR (IRC)	N=32
Number of patients with events (%)	18 (56.3%)
Median (months)	11.1
[95%CI]	[7.6, NE]

CI = confidence interval; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; ORR = objective response rate; NE = not estimable

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Alecensa in all subsets of the paediatric population in lung carcinoma (small cell and non-small cell carcinoma) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic parameters for alectinib and its major active metabolite (M4) have been characterised in ALK-positive NSCLC patients and healthy subjects. Based on population pharmacokinetic analysis, the geometric mean (coefficient of variation %) steady-state C_{max}, C_{min} and AUC_{0-12hr} for alectinib were approximately 665 ng/mL (44.3%), 572 ng/mL (47.8%) and 7430 ng*h/mL (45.7%), respectively. The geometric mean steady-state C_{max}, C_{min} and AUC_{0-12hr} for M4 were approximately 246 ng/mL (45.4%), 222 ng/mL (46.6%) and 2810 ng*h/mL (45.9%), respectively.

Absorption

Following oral administration of 600 mg twice daily under fed conditions in ALK-positive NSCLC patients, alectinib was absorbed reaching T_{max} after approximately 4 to 6 hours.

Alectinib steady-state is reached within 7 days with continuous 600 mg twice daily dosing. The accumulation ratio for the twice-daily 600 mg regimen was approximately 6-fold. Population PK analysis supports dose proportionality for alectinib across the dose range of 300 to 900 mg under fed conditions.

The absolute bioavailability of alectinib capsules was 36.9% (90% CI: 33.9%, 40.3%) under fed conditions in healthy subjects.

Following a single oral administration of 600 mg with a high-fat, high-calorie meal, alectinib and M4 exposure was increased by around 3-fold relative to fasted conditions (see section 4.2).

Distribution

Alectinib and its major metabolite M4 are highly bound to human plasma proteins (>99%), independent of active substance concentration. The mean *in vitro* human blood-to-plasma concentration ratios of alectinib and M4 are 2.64 and 2.50, respectively, at clinically relevant concentrations.

The geometric mean volume of distribution at steady state (V_{ss}) of alectinib following IV administration was 475 L, indicating extensive distribution into tissues.

Based on *in vitro* data, alectinib is not a substrate of P-gp. Alectinib and M4 are not substrates of BCRP or organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1/B3.

Biotransformation

In vitro metabolism studies showed that CYP3A4 is the main CYP isozyme mediating alectinib and its major metabolite M4 metabolism, and is estimated to contribute 40-50% of alectinib metabolism. Results from the human mass balance study demonstrated that alectinib and M4 were the main circulating moieties in plasma with 76% of the total radioactivity in plasma. The geometric mean Metabolite/Parent ratio at steady state is 0.399.

Metabolite M1b was detected as a minor metabolite from *in vitro* and in human plasma in healthy subjects. Formation of metabolite M1b and its minor isomer M1a is likely to be catalyzed by a combination of CYP isozymes (including isozymes other than CYP3A) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) enzymes.

In vitro studies indicate that neither alectinib nor its major active metabolite (M4) inhibits CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 at clinically relevant concentrations. Alectinib did not inhibit OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 or OCT2 at clinically relevant concentrations *in vitro*.

Elimination

Following administration of a single dose of ¹⁴C-labeled alectinib administered orally to healthy subjects the majority of radioactivity was excreted in faeces (mean recovery 97.8%) with minimal excretion in urine (mean recovery 0.46%). In faeces, 84% and 5.8% of the dose was excreted as unchanged alectinib or M4, respectively.

Based on a population PK analysis, the apparent clearance (CL/F) of alectinib was 81.9 L/hour. The geometric mean of the individual elimination half-life estimates for alectinib was 32.5 hours. The corresponding values for M4 were 217 L/hour and 30.7 hours, respectively.

Pharmacokinetics in special populations

Renal impairment

Negligible amounts of alectinib and the active metabolite M4 are excreted unchanged in urine (< 0.2% of the dose). Based on a population pharmacokinetic analysis alectinib and M4 exposures were similar in patients with mild and moderate renal impairment and normal renal function. The pharmacokinetics of alectinib has not been studied in patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment

As elimination of alectinib is predominantly through metabolism in the liver, hepatic impairment may increase the plasma concentration of alectinib and/or its major metabolite M4. Based on a population pharmacokinetic analysis, alectinib and M4 exposures were similar in patients with mild hepatic impairment and normal hepatic function.

Following administration of a single oral dose of 300 mg alectinib in subjects with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, alectinib C_{max} was the same and AUC_{inf} was 2.2-fold higher compared with the same parameters in matched healthy subjects. M4 C_{max} and AUC_{inf} was 39% and 34% lower respectively, resulting in a combined exposure of alectinib and M4 (AUC_{inf}) 1.8-fold higher in patients with severe hepatic impairment compared with matched healthy subjects.

The hepatic impairment study also included a group with moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, and a modestly higher alectinib exposure was observed in this group compared with matched healthy subjects. The subjects in the Child Pugh B group however did in general not suffer from abnormal bilirubin, albumin or prothrombin time, indicating that they may not be fully representative of moderately hepatically impaired subjects with decreased metabolic capacity.

Effects of age, body weight, race and gender

Age, body weight, race and gender had no clinically meaningful effect on the systemic exposure of alectinib and M4. The range of body weights for patients enrolled in clinical studies is 36.9-123 kg. There are no available data on patients with extreme body weight (>130 kg) (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been performed to establish the carcinogenic potential of Alecensa.

Mutagenicity

Alectinib was not mutagenic *in vitro* in the bacterial reverse mutation (Ames) assay but induced a slight increase in numerical aberrations in the *in vitro* cytogenetic assay using Chinese Hamster Lung (CHL) cells with metabolic activation, and micronuclei in a rat bone marrow micronucleus test. The mechanism of micronucleus induction was abnormal chromosome segregation (aneugenicity), and not a clastogenic effect on chromosomes.

Impairment of fertility

No fertility studies in animals have been performed to evaluate the effect of Alecensa. No adverse effects on male and female reproductive organs were observed in general toxicology studies. These studies were conducted in rats and monkeys at exposures equal to or greater than 2.6- and 0.5-fold, respectively, of the human exposure, measured by AUC, at the recommended dose of 600 mg twice daily.

Teratogenicity

Alectinib caused embryo-foetal toxicity in pregnant rats and rabbits. In pregnant rats, alectinib caused total embryo-foetal loss (miscarriage) at exposures 4.5-fold of the human AUC exposure and small foetuses with retarded ossification and minor abnormalities of the organs at exposures 2.7-fold of the human AUC exposure. In pregnant rabbits, alectinib caused embryo-foetal loss, small fetuses and increased incidence of skeletal variations at exposures 2.9-fold of the human AUC exposure at the recommended dose.

Other

Alectinib absorbs UV light between 200 and 400 nm and demonstrated a phototoxic potential in an *in vitro* photosafety test in cultured murine fibroblasts after UVA irradiation.

Target organs in both rat and monkey at clinically relevant exposures in the repeat-dose toxicology studies included, but were not limited to the erythroid system, gastrointestinal tract, and hepatobiliary system.

Abnormal erythrocyte morphology was observed at exposures equal or greater than 10-60% the human exposure by AUC at the recommended dose. Proliferative zone extension in GI mucosa in both species was observed at exposures equal to or greater than 20-120% of the human AUC exposure at the recommended dose. Increased hepatic alkaline phosphatase (ALP) and direct bilirubin as well as vacuolation/degeneration/necrosis of bile duct epithelium and enlargement/focal necrosis of hepatocytes was observed in rats and/or monkeys at exposures equal to or greater than 20-30% of the human exposure by AUC at the recommended dose.

A mild hypotensive effect has been observed in monkeys at around clinically relevant exposures.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Lactose monohydrate
Hydroxypropylcellulose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate
Carmellose calcium

Capsule shell

Hypromellose
Carrageenan
Potassium chloride
Titanium dioxide (E171)
Maize starch
Carnauba wax

Printing ink

Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)
Indigo carmine aluminum lake (E132)
Carnauba wax
White shellac
Glyceryl monooleate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Blisters:

Store in the original package in order to protect from moisture.

Bottles:

Store in the original package and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blisters containing 8 hard capsules.
Pack size: 224 (4 packs of 56) hard capsules.

HDPE bottle with a child-resistant closure and an integrated desiccant.
Pack size: 240 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1169/001
EU/1/16/1169/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 February 2017
Date of latest renewal: 1 December 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
GERMANY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.
The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON FOR BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Alecensa 150 mg hard capsules
alectinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains alectinib hydrochloride equivalent to 150 mg alectinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose and sodium. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

224 (4 packs of 56) hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1169/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

alecensa

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**INTERMEDIATE CARTON FOR BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Alecensa 150 mg hard capsules
alectinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains alectinib hydrochloride equivalent to 150 mg alectinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose and sodium. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

56 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1169/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

alecensa

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Alecensa 150 mg hard capsules
alectinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON FOR BOTTLE****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Alecensa 150 mg hard capsules
alectinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains alectinib hydrochloride equivalent to 150 mg alectinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose and sodium. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

240 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1169/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

alecensa

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Alecensa 150 mg hard capsules
alectinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains alectinib hydrochloride equivalent to 150 mg alectinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose and sodium. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

240 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1169/002

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient**Alecensa 150 mg hard capsules**
alectinib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine - because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Alecensa is and what it is used for
2. What you need to know before you take Alecensa
3. How to take Alecensa
4. Possible side effects
5. How to store Alecensa
6. Contents of the pack and other information

1. What Alecensa is and what it is used for**What Alecensa is**

Alecensa is a cancer medicine that contains the active substance alectinib.

What Alecensa is used for

Alecensa is used to treat adults with a type of lung cancer called 'non-small cell lung cancer' ('NSCLC'). It is used if your lung cancer:

- is 'ALK-positive' - this means your cancer cells have a fault in a gene that makes an enzyme called ALK ('anaplastic lymphoma kinase'), see 'How Alecensa works', below
- and is advanced.

Alecensa can be prescribed to you as first treatment of your lung cancer, or if you have been previously treated with a medicine containing 'crizotinib'.

How Alecensa works

Alecensa blocks the action of an enzyme called 'ALK tyrosine kinase'. Abnormal forms of this enzyme (due to fault in the gene that makes it) help encourage cancer cell growth. Alecensa may slow down or stop the growth of your cancer. It may also help to shrink your cancer.

If you have any questions about how Alecensa works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor, pharmacist or nurse.

2. What you need to know before you take Alecensa

Do not take Alecensa:

- if you are allergic to alectinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Alecensa.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Alecensa:

- if you have an inherited problem called ‘galactose intolerance’, ‘congenital lactase deficiency’ or ‘glucose-galactose malabsorption’.

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Alecensa.

Alecensa can cause side effects that you need to tell your doctor about straight away. These include:

- liver injury (hepatotoxicity). Your doctor will take blood tests before you start treatment, then every 2 weeks for the first 3 months of your treatment and then less often. This is to check you do not have any liver problems while taking Alecensa. Tell your doctor straight away if you get any of the following signs: yellowing of your skin or the whites of your eyes, pain on the right side of your stomach area, dark urine, itchy skin, feeling less hungry than usual, nausea or vomiting, feeling tired, bleeding or bruising more easily than normal.
- slow heart beat (bradycardia).
- lung inflammation (pneumonitis). Alecensa may cause severe or life-threatening swelling (inflammation) of the lungs during treatment. The signs may be similar to those from your lung cancer. Tell your doctor straight away if you have any new or worsening signs including difficulty in breathing, shortness of breath, or cough with or without mucus, or fever.
- severe muscle pain, tenderness, and weakness (myalgia). Your doctor will do blood tests at least every 2 weeks for the first month and as needed during treatment with Alecensa. Tell your doctor straight away if you get new or worsening signs of muscle problems, including unexplained muscle pain or muscle pain that does not go away, tenderness, or weakness.

Look out for these while you are taking Alecensa. See ‘Side effects’ in section 4 for more information.

Sensitivity to sunlight

Do not expose yourself to the sun for any long period of time while you are taking Alecensa and for 7 days after you stop. You need to apply sunscreen and lip balm with a Sun Protection Factor of 50 or higher to help prevent sunburn.

Children and adolescents

Alecensa has not been studied in children or adolescents. Do not give this medicine to children or adolescents under the age of 18 years.

Tests and checks

When you take Alecensa your doctor will do blood tests before you start treatment, then every 2 weeks for the first 3 months of your treatment and then less often. This is to check you do not have any liver or muscle problems while taking Alecensa.

Other medicines and Alecensa

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, and herbal medicines. This is because Alecensa can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Alecensa works.

In particular tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- digoxin, a medicine used to treat heart problems
- dabigatran etexilate, a medicine used to treat blood clots
- methotrexate, a medicine used to treat certain types of cancer or to treat autoimmune diseases (e.g. rheumatoid arthritis)

- nilotinib, a medicine used to treat certain types of cancer
- lapatinib, a medicine used to treat certain types of breast cancer
- mitoxantrone, a medicine used to treat certain types of cancer or autoimmune diseases (e.g. multiple sclerosis)
- everolimus, a medicine used to treat certain types of cancer or used to prevent the body's immune system from rejecting a transplanted kidney, heart or liver
- sirolimus, a medicine used to prevent the body's immune system from rejecting a transplanted kidney, heart or liver
- topotecan, a medicine used to treat certain types of cancer
- medicines used to treat AIDS/HIV (e.g. ritonavir, saquinavir)
- medicines used to treat infections. These include medicines that treat fungal infections (antifungals such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) and medicines that treat certain types of bacterial infection (antibiotics such as telithromycin)
- St. John's Wort, a herbal medicine used to treat depression
- medicines used to stop seizures or fits (anti-epileptics such as phenytoin, carbamazepine, or phenobarbital)
- medicines used to treat tuberculosis (e.g. rifampicin, rifabutin)
- nefazodone, a medicine used to treat depression

Oral contraceptives

If you take Alecensa whilst using oral contraceptives, the oral contraceptives may be less effective.

Alecensa with food and drink

You should use caution when drinking grapefruit juice or eating grapefruit or Seville oranges while on treatment with Alecensa as they may change the amount of Alecensa in your body.

Contraception, pregnancy, and breast-feeding - information for women

Contraception – information for women

- You should not become pregnant while taking this medicine. If you are able to become pregnant, you must use highly effective contraception while on treatment and for at least 3 months after stopping treatment. Talk to your doctor about the right methods of contraception for you and your partner. If you take Alecensa whilst using oral contraceptives, the oral contraceptives may be less effective.

Pregnancy

- Do not take Alecensa if you are pregnant. This is because it may harm your baby.
- If you become pregnant when taking the medicine or during the 3 months after taking your last dose, tell your doctor straight away.

Breast-feeding

- Do not breast-feed while taking this medicine. This is because it is not known if Alecensa can pass over into breast milk and could therefore harm your baby.

Driving and using machines

Take special care when driving and using machines as you may develop problems with vision or slowing of the heartbeat or low blood pressure that can lead to fainting or dizziness while you are taking Alecensa.

Alecensa contains lactose

Alecensa contains lactose (a type of sugar). If you have been told by your doctor that you cannot tolerate or digest some sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

Alecensa contains sodium

This medicine contains 48 mg sodium (main component of cooking/table salt) per recommended daily dose (1200 mg). This is equivalent to 2.4% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How to take Alecensa

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to take

- The recommended dose is 4 capsules (600 mg) twice a day.
- This means you take a total of 8 capsules (1200 mg) each day.

If you have severe liver problems before starting your treatment with Alecensa:

- The recommended dose is 3 capsules (450 mg) twice a day.
- This means you take a total of 6 capsules (900 mg) each day.

Sometimes your doctor may lower your dose, stop your treatment for a short time or stop your treatment completely if you feel unwell.

How to take

- Alecensa is taken by mouth. Swallow each capsule whole. Do not open or dissolve the capsules.
- You must take Alecensa with food.

If you vomit after taking Alecensa

If you vomit after taking a dose of Alecensa, do not take an extra dose, just take your next dose at the usual time.

If you take more Alecensa than you should

If you take more Alecensa than you should, talk to a doctor or go to hospital straight away. Take the medicine pack and this leaflet with you.

If you forget to take Alecensa

- If it is more than 6 hours until your next dose, take the missed dose as soon as you remember.
- If it is less than 6 hours until your next dose, skip the missed dose. Then take your next dose at the usual time.
- Do not take a double dose to make up for a missed dose.

If you stop taking Alecensa

Do not stop taking this medicine without talking to your doctor first. It is important to take Alecensa twice a day for as long as your doctor prescribes it for you.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine.

Some side effects could be serious.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following side effects. Your doctor may lower your dose, stop your treatment for a short time or stop your treatment completely:

- Yellowing of your skin or the whites of your eyes, pain on the right side of your stomach area, dark urine, itchy skin, feeling less hungry than usual, nausea or vomiting, feeling tired, bleeding or bruising more easily than normal (potential signs of liver problems)
- New or worsening signs of muscle problems, including unexplained muscle pain or muscle pain that does not go away, tenderness, or weakness (potential signs of muscle problems).
- Fainting, dizziness and low blood pressure (potential signs of slow heart beat)

- New or worsening signs including difficulty in breathing, shortness of breath, or cough with or without mucus, or fever - the signs may be similar to those from your lung cancer (potential signs of lung inflammation – pneumonitis). Alecensa can cause severe or life-threatening inflammation of the lungs during treatment.

Other side effects

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- abnormal results of blood tests to check for liver problems (high levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and bilirubin)
- abnormal results of blood tests to check for muscle damage (high level of creatine phosphokinase)
- you may feel tired, weak or short of breath due to a reduction in the number of red blood cells, known as anaemia
- vomiting – if you vomit after taking a dose of Alecensa, do not take an extra dose, just take your next dose at the usual time
- constipation
- diarrhoea
- nausea
- rash
- swelling caused by fluid build-up in the body (oedema)
- weight gain.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- abnormal results of blood tests to check kidney function (high level of creatinine)
- blurred vision, loss of sight, black dots or white spots in your vision, and seeing double (problems with your eyes)
- abnormal results of blood tests to check for liver disease or bone disorders (high level of alkaline phosphatase)
- inflammation of the mucous membrane of the mouth
- sensitivity to sunlight – do not expose yourself to the sun for any long period of time while you are taking Alecensa and for 7 days after you stop. You need to apply sunscreen and lip balm with a Sun Protection Factor of 50 or higher to help prevent sunburn.
- alteration in sense of taste
- rapid loss of kidney function (kidney problems).

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Alecensa

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not take this medicine after the expiry date which is stated on the carton and either the blister or the bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- If Alecensa is packed in blisters, store in the original package in order to protect from moisture.
- If Alecensa is packed in bottles, store in the original package and keep the bottle tightly closed to protect from moisture.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Alecensa contains

- The active substance is alectinib. Each hard capsule contains alectinib hydrochloride equivalent to 150 mg alectinib.
- The other ingredients are:
 - *Capsule content:* lactose monohydrate (see section 2 ‘Alecensa contains lactose’), hydroxypropylcellulose, sodium laurilsulfate (see section 2 ‘Alecensa contains sodium’), magnesium stearate and carmellose calcium
 - *Capsule shell:* hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide (E171), maize starch and carnauba wax
 - *Printing ink:* red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), indigo carmine aluminium lake (E132), carnauba wax, white shellac and glyceryl monooleate.

What Alecensa looks like and contents of the pack

Alecensa hard capsules are white, with ‘ALE’ printed in black ink on the cap and ‘150 mg’ printed in black ink on the body.

The capsules are provided in blisters and are available in cartons containing 224 hard capsules (4 packs of 56). The capsules are also available in plastic bottles containing 240 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta
(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

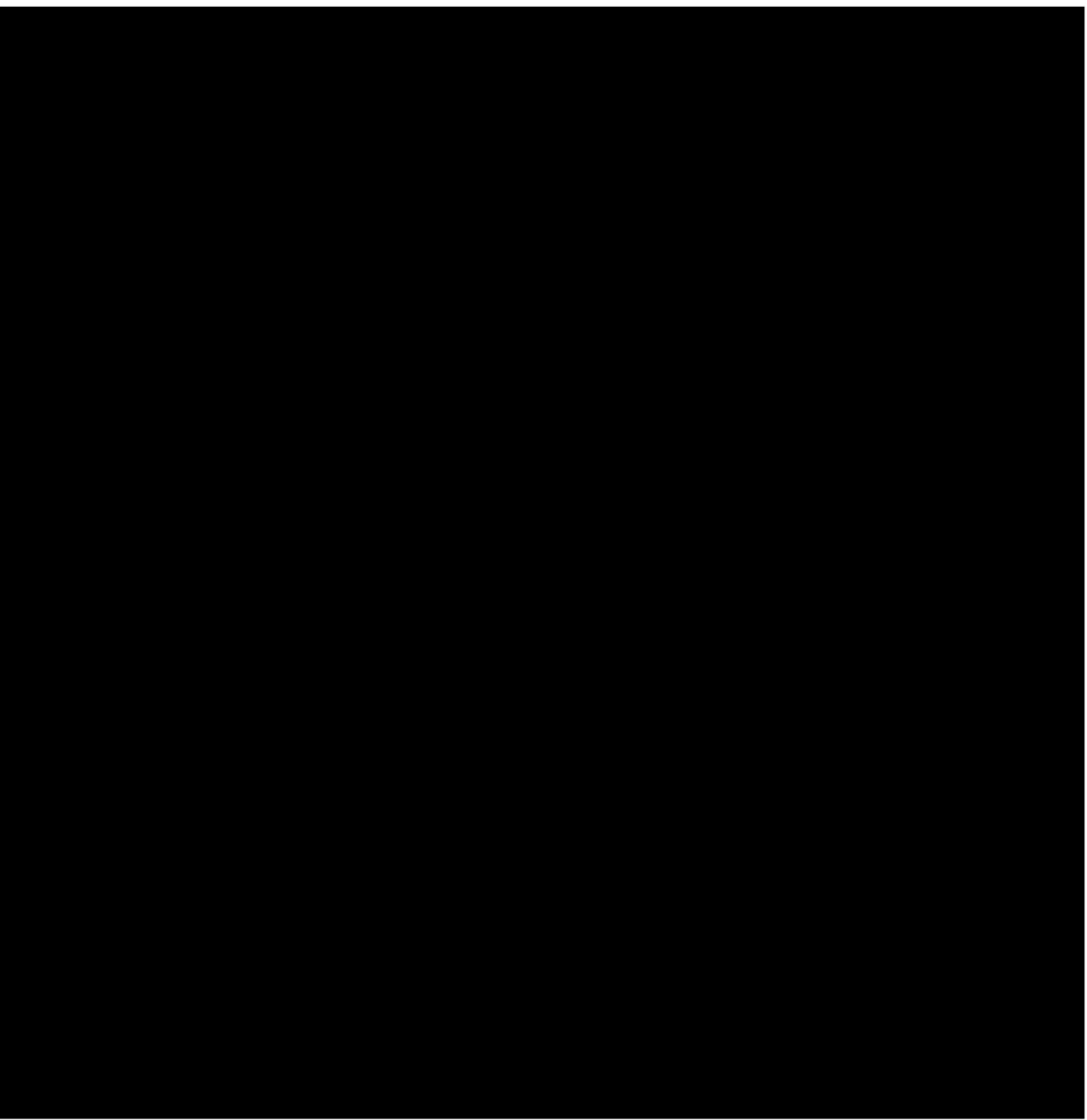
ALECENSA (RO5424802)
Core Data Sheet Version ■

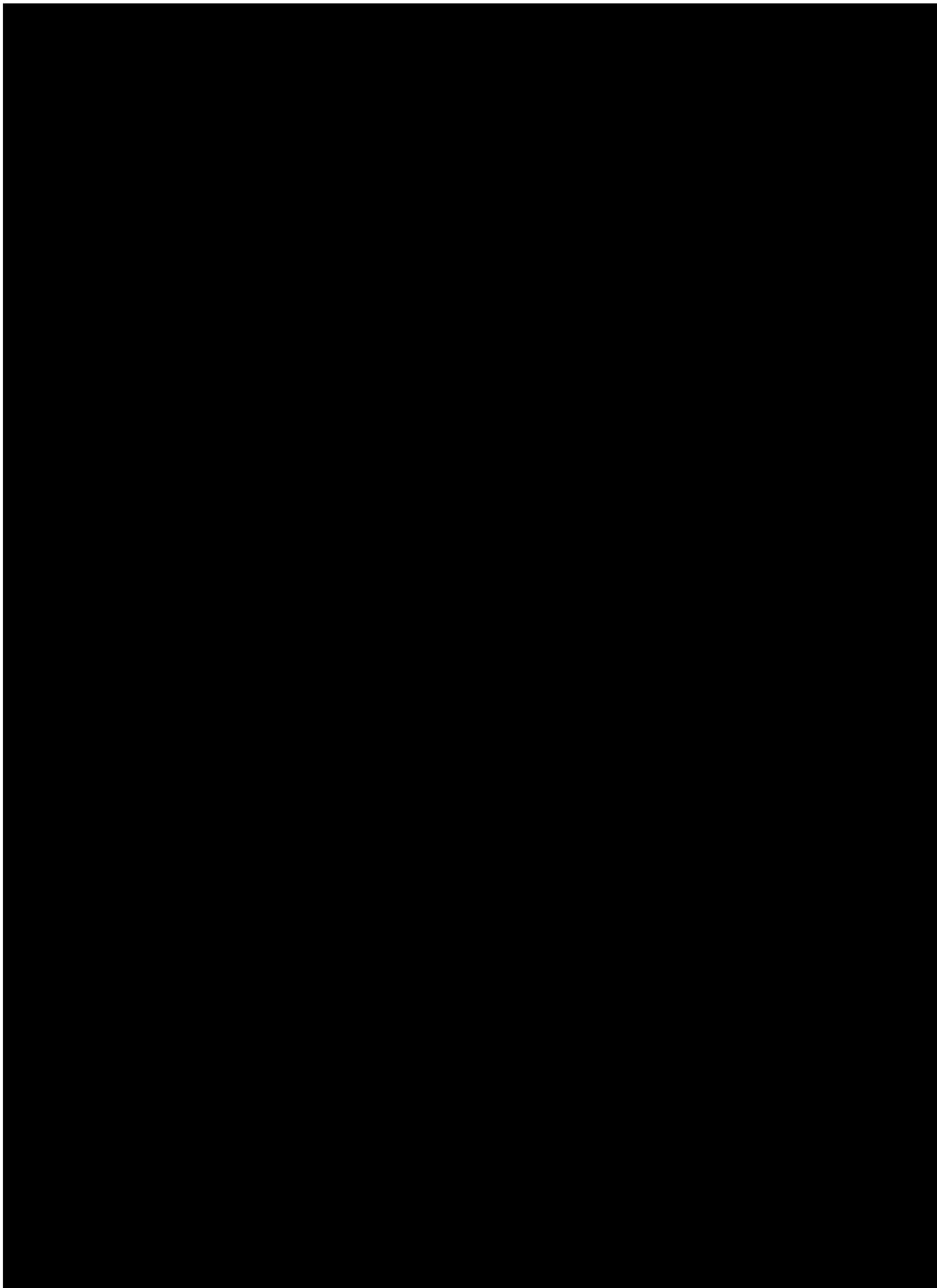
CORE DATA SHEET ■

■ 20 ■

ALECENSA, ALECENSARO

Alectinib





**アレセンサカプセル150 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

[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]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表	3

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	アレセンサカプセル150 mg	アドセトリス点滴静注用50mg	カルボプラチニン点滴静注液50mg 「NK」，150mg 「NK」，450mg 「NK」	ゲムシタビン点滴静注用200mg「ヤ クルト」，1g 「ヤクルト」
一般名	アレクチニブ塩酸塩カプセル	ブレンツキシマブ ベトチニ（遺伝子組換え）	カルボプラチニン	ゲムシタビン塩酸塩
会社名	中外製薬株式会社	武田薬品工業株式会社	日本化薬株式会社	株式会社ヤクルト本社
効能又は効果	<p>○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</p> <p>○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</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p><u>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</u></p> <p>5.1 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薬等を用いて測定すること。</p> <p>5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><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</u></p> <p>5.3 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</p>	<p>CD30陽性の下記疾患：</p> <p>ホジキンリンパ腫</p> <p>末梢性T細胞リンパ腫</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 「17. 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。</p> <p>5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</p>	<p>頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>小児悪性固形腫瘍（神經芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーリング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）</p>	<p>非小細胞肺癌、脾癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意></p> <p>胆道癌の場合</p> <p>本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>尿路上皮癌の場合</p> <p>本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>(1) 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。</p> <p>がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合</p> <p>本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対</p>

販売名	アレセンサカプセル150 mg	アドセトリス点滴静注用50mg 「NK」，150mg 「NK」，450mg 「NK」	カルボプラチニン点滴静注液50mg 「NK」，150mg 「NK」，450mg 「NK」	ゲムシタビン点滴静注用200mg 「ヤ クルト」，1g 「ヤクルト」
一般名	アレクチニブ塩酸塩カプセル	ブレンツキシマブ ベトチニン（遺伝子組換え）	カルボプラチニン	ゲムシタビン塩酸塩
	<u>投与すること。</u>			象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。
添付文書改訂日	-	2019年12月改訂(第1版、効能又は効果変更)	2018年1月改訂 18	2019年10月改訂 (第11版)



* 2019年12月改訂(第1版、効能又は効果変更)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。
有効期間：4年

抗悪性腫瘍剤／
微小管阻害薬結合抗 CD30 モノクローナル抗体

日本標準商品分類番号

874291

ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

アドセトリス®点滴静注用50mg

「タケダ」

ADCetris® for I.V. Infusion 50mg

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00031
販売開始	2014年4月

1. 警告

- 1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤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。
- 1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
2.2 プレオマイシン塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え） ^{注1)} 55mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物 770mg クエン酸水和物 2.3mg クエン酸ナトリウム水和物 61.7mg ポリソルベート80 2.2mg

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	白色～灰白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	約6.6（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

注3) 日局生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

CD30陽性の下記疾患：

- ホジキンリンパ腫
＊○末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 「17. 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。
5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

ドキソルビシン塩酸塩、ビンプラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として2週間に1回1.2mg/kg（体重）を最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
7.2 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬すること。[8.2、11.1.4参照]

好中球数	処置
1,000/mm ³ 以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm ³ 未満	ベースライン又は1,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

7.3 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	0.9mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9mg/kgに減量して投与を再開する。 神経毒性を有する併用薬剤については、各添付文書を参照し、減量を考慮する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

＊〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

7.4 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。 運動ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	感覚ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。 運動ニューロパチー： 投与中止する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

*〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade ^{注1)}	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade3（日常生活に支障がある）	
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAEに基づく。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[7.2、11.1.2、11.1.4参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.4 急性肺炎があらわれることがあるので、定期的に酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.5 劇症肝炎、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

*〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

8.6 本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンプラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与、又は本剤とシクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。[7.3、7.4、7.6、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値<30mL/min）

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、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE（MMAE）の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

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、有害事象の発現に十分注意すること。MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度（Child-Pugh分類B及びC）の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。[1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている¹⁾。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8mg/kgを3週に1回投与）と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた²⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

* 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3、17.1.7、17.1.8参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

in vitro 試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プレオマイシン 塩酸塩（ブレオ） [2.2参照]	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法（ABVD療法 ^{注1)} ）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた ^{3~5)} 。

注1) ABVD：ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンプラスチン硫酸塩、ダカルバジン

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度のAUC _{0~∞} 及びCmaxが34%及び25%増加した ⁶⁾ 。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるので、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

* 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 末梢神経障害（58.2%）

末梢性感覚ニューロパチー（33.4%）、末梢性ニューロパチー（14.9%）、錯覚（8.1%）、末梢性運動ニューロパチー（5.9%）、感覺鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.4%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神經痛（0.7%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、7.6、9.1.2参照]

11.1.2 感染症（25.1%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.9%）、敗血症（2.2%）等）があらわれることがある。また、ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 骨髓抑制（61.4%）

好中球減少（51.8%）、発熱性好中球減少症（14.5%）、貧血（13.7%）、白血球減少（10.1%）、血小板減少（4.8%）、リンパ球減少（2.6%）があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6参照]

11.1.5 Infusion reaction（7.8%）

アナフィラキシー（頻度不明）、恶心（2.1%）、悪寒（1.0%）、そう痒症（0.5%）、咳嗽（0.5%）、じん麻疹（0.3%）、呼吸困難（0.4%）、低酸素症（0.1%）等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止すること。[8.1参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.5%）

異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療薬等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.2%）

11.1.8 急性膀胱炎（0.1%）

腹痛等の膀胱炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.9 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（9.1%）

劇症肝炎、ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.10 肺障害（1.2%）

呼吸不全（0.4%）、肺浸潤（0.4%）、肺臓炎（0.6%）、間質性肺疾患（0.1%）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%）、器質化肺炎（頻度不明）等の肺障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症	嗜眠、記憶障害、知覚過敏
消化器	悪心(42.8%)、便秘、嘔吐、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、上腹部痛	口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液／リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱、体重減少	筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙攣、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、頸痛、気道感染、帯状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛、LDH増加、AL-P増加、粘膜の炎症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色透明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。
＜必要量の計算＞

$$\text{必要量 (mL)} = \frac{\text{用量 (mg/kg)} \times \text{体重}^{\text{注1)}}{5 (\text{mg/mL})}$$

注1) 体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4～1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

(2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他の注意

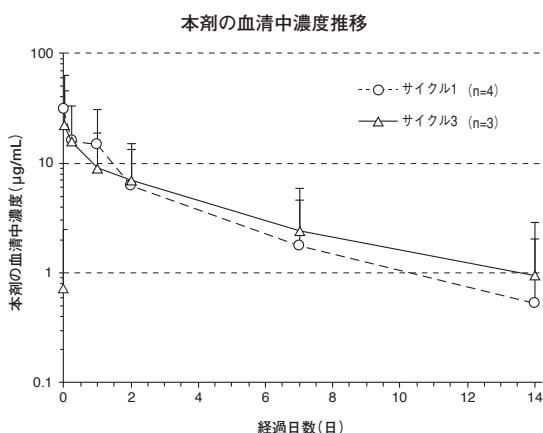
15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のCD30陽性のホジキンリンパ腫

16.1 血中濃度
(未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫)
16.1.1 日本人患者に4週間に1サイクルとした1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩、ビンプラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2 mg/kgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目（C1D1）に対するサイクル3の1日目（C3D1）投与時のAUC_{0-τ}の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁷⁾。



本剤の薬物動態パラメータ

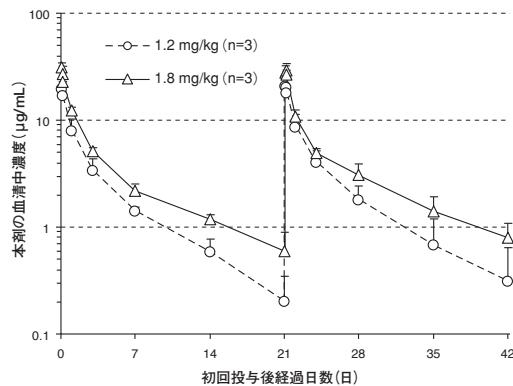
投与量	投与時期	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day·μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)

幾何平均 (%変動係数)

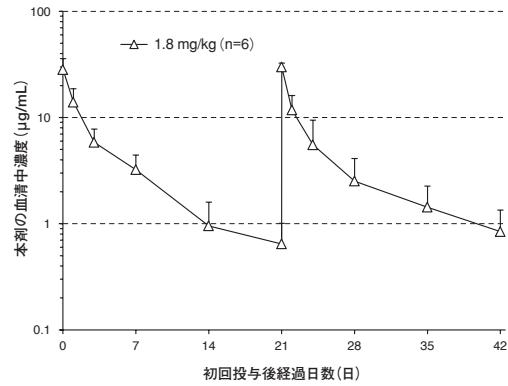
* 〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

16.1.2 日本人患者に3週間に1回本剤1.2 mg/kg又は1.8 mg/kg^{注1)}を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ1.07～1.12及び0.94～1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった⁸⁾。

本剤の血清中濃度推移



本剤の血清中濃度推移



本剤の薬物動態パラメータ

投与量 ^{注1)}	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day·μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.2mg /kg (n = 3)	1	18.89 (34)	40.17 (29)	4.94 (41)
	2	20.31 (40)	44.94 (47)	5.06 (65)
1.8mg /kg (n = 3)	1	31.47 (9.6)	66.76 (1.5)	7.42 (49)
	2	29.60 (13)	71.42 (13)	7.29 (13)

幾何平均 (%変動係数)

注1) 本剤の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫患者に対する承認用量は1.8mg/kgを3週間に1回投与である。

16.3 分布

本剤の定常状態における分布容積は6～10Lであった⁶⁾。MMAEのヒト血漿蛋白に対するin vitro結合率は68～82%であった。また、in vitro試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された⁹⁾。

16.4 代謝

in vitro試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された⁹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

造血器腫瘍患者に本剤1.8mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された⁶⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった⁶⁾（外国人データ）。[9.2.1参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計(n=10)
	軽度(n=4)	中等度(n=3)	重度(n=3)	
AUC _{0-∞}	0.85	1.09	1.90	1.16
C _{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

腎機能障害（クレアチニクリアランス値）：軽度（> 50～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）、重度（< 30mL/min）

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEのAUC_{0-∞}及びC_{max}は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった⁶⁾（外国人データ）。[1.2、9.3参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能障害			総計(n=7)
	軽度(n=1)	中等度(n=5)	重度(n=1)	
AUC _{0-∞}	3.51	2.21	1.77	2.29
C _{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

肝機能障害（Child-Pugh分類）：軽度（A）、中等度（B）、重度（C）

* 16.6.3 小児等

<再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫>

(1) 2歳以上18歳未満の日本人小児患者に3週間に1回本剤1.8mg/kgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC_{0-τ}及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.9569及び1.082であり、本剤の顯著な蓄積性は示唆されなかつた¹⁰⁾。

本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (day·μg/mL)	t _{1/2} (day)
1.8mg /kg (n = 6)	1	28.77 (25.88)	71.22 (29.48)	4.541 (37.65)
	2	29.76 (9.049)	62.10 (46.52)	5.101 (56.78)

幾何平均 (%変動係数)

17. 臨床成績

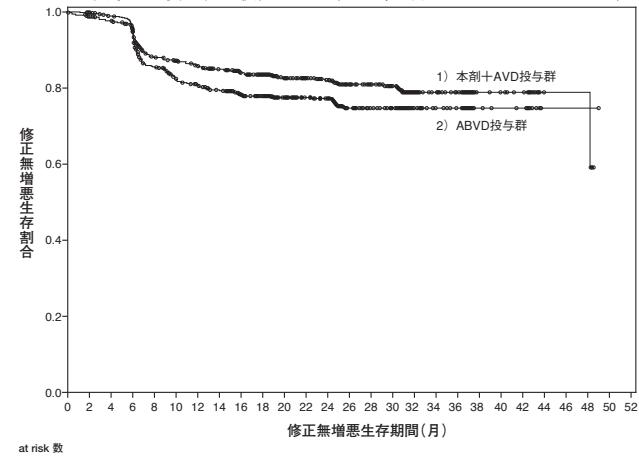
17.1 有効性及び安全性に関する試験

（未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫）

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（非盲検試験）

未治療の進行期（Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期）古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例（日本人患者23例を含む）。本剤+AVD投与群^{注1)}664例、ABVD投与群^{注2)}670例）を対象に、ABVD投与を対照として本剤+AVD投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である修正無増悪生存期間（mPFS）^{注3)}は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、ABVD投与群に対する本剤+AVD投与群の優越性が検証された（2017年4月20日データカットオフ）⁷⁾。



at risk 数
1) 664 637 623 600 541 528 513 493 483 439 347 328 309 196 185 169 96 85 77 26 24 21 4 4 4 0 0
2) 670 636 626 593 521 490 474 459 432 413 326 306 292 177 164 153 76 66 62 16 13 12 1 1 1 0 0

中央判定に基づく修正無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2017年4月20日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+AVD投与群 ^{注1)} (n=664)	ABVD投与群 ^{注2)} (n=670)
mPFSイベント数(件)	117	146
ハザード比(95%信頼区間) ^{注4)}	0.770 (0.603, 0.983)	
p値 ^{注5)}	0.035	
mPFSの中央値(月)(95%信頼区間)	NE ^{注6)} (48.2, NE)	NE (NE, NE)

注1) 本剤+AVD投与：4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m²、ビンプラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注2) ABVD投与：4週間に1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m²、ブレオマイシン塩酸塩10単位/m²、ビンプラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注3) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点での中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗がん化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めてmPFSと定義した。

注4) 無作為化による層別因子による層別 Cox回帰モデル

注5) 無作為化による層別因子による層別ランク検定、有意水準両側0.05

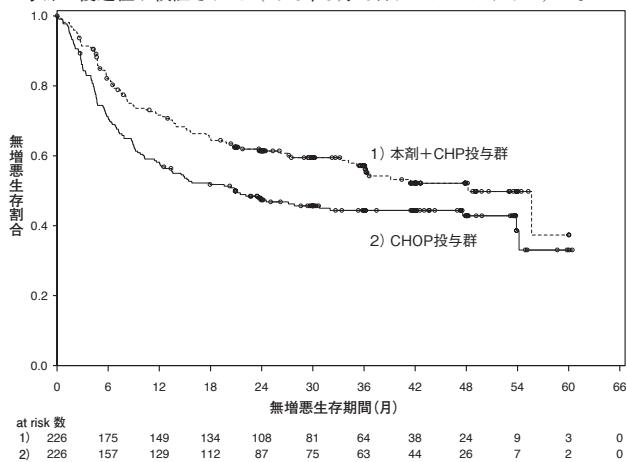
注6) NE : Not Estimable (推定不能)

副作用発現頻度は、本剤+AVD投与群で97% [641/662例（日本人10例含む）] 及びABVD投与群で94% [617/659例（日本人13例含む）] であった。主な副作用は、好中球減少症 [本剤+AVD投与群55% (366例)、ABVD投与群41% (270例)、以下同順)、悪心 [48% (319例)、52% (342例)]、便秘 [33% (216例)、25% (168例)]、嘔吐 [27% (182例)、24% (156例)]、末梢性感覺ニューロパチー [27% (180例)、16% (107例)]、疲労 [26% (169例)、27% (178例)]、末梢性ニューロパチー [25% (163例)、11% (73例)]、脱毛症 [24% (159例)、20% (135例)] 及び発熱性好中球減少症 [18% (120例)、7% (46例)] であった。

* 未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫

17.1.2 國際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者^{注7)} 452例（日本人患者43例を含む）。本剤+CHP投与群^{注8)} 及びCHOP投与群^{注9)} 各226例) を対象に、CHOP投与を対照として本剤+CHP投与の有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）^{注10)} は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、CHOP投与群に対する本剤+CHP投与群の優越性が検証された（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。

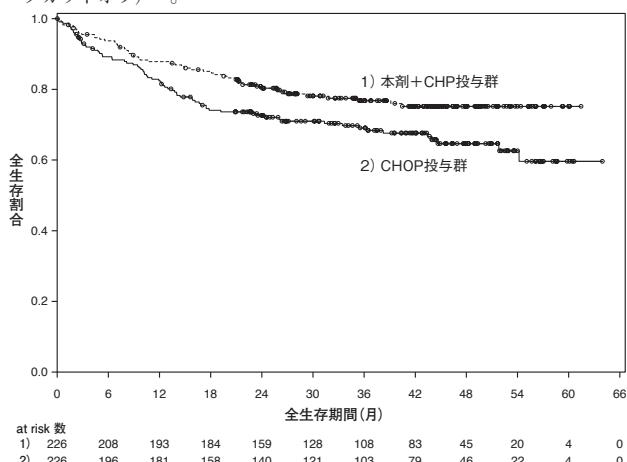


中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
PFSイベント数 (件)	95	124
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.71 (0.54, 0.93)	
p値 ^{注12)}	0.0110	
PFSの中央値(月) (95%信頼区間)	48.20 (35.15, -)	20.80 (12.68, 47.57)

副次評価項目である全生存期間（OS）は、CHOP投与群と比較して本剤+CHP投与群で統計学的に有意な延長が認められた（2018年8月15日データカットオフ）¹¹⁾。



全生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OSイベント数（件）	51	73
ハザード比 (95%信頼区間) ^{注11)}	0.66 (0.46, 0.95)	
p値 ^{注12)}	0.0244	

	本剤+CHP投与群 ^{注8)} (n=226)	CHOP投与群 ^{注9)} (n=226)
OSの中央値(月) (95%信頼区間)	NE ^{注13)} (NE, NE)	NE (54.2, NE)

注7) 対象とされた病理組織型は、全身性未分化大細胞リンパ腫(sALCL)・ALK陽性型、sALCL・ALK陰性型、末梢性T細胞リンパ腫・非特定型(PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)、腸腔関連T細胞リンパ腫(EATL)、肝脾T細胞リンパ腫であり、肝脾T細胞リンパ腫を除く全ての病理組織型の患者が組み入れられた。

注8) 本剤+CHP投与：3週間に1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²、本剤1.8mg/kgを静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注9) CHOP投与：3週間に1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m²、ビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m²（上限2mg）を静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注10) イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、残存腫瘍又は病勢進行により抗がん化療法を受けた場合も含めてPFSと定義した。

注11) 無作為化の層別因子による層別 Cox回帰モデル

注12) 無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

注13) NE : Not Estimable (推定不能)

副作用発現頻度は、本剤+CHP投与群で90% [201/223例（日本人20例含む）] 及びCHOP投与群で85% [193/226例（日本人23例含む）] であった。主な副作用は、末梢性感覺ニューロパチー[本剤+CHP投与群44% (98例)、CHOP投与群38% (87例)、以下同順)、好中球減少症 [34% (75例)、30% (68例)]、悪心 [32% (71例)、27% (61例)]、便秘 [21% (47例)、22% (50例)]、脱毛症 [17% (38例)、13% (30例)]、下痢 [16% (36例)、7% (16例)]、疲労 [16% (36例)、16% (36例)] 及び発熱性好中球減少症 [16% (35例)、12% (28例)] であった。

* 再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫

17.1.3 国内第Ⅰ / Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった⁸⁾。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=5)
完全寛解(CR) 例数 (%)	5 (56)	4 (80)
部分寛解(PR) 例数 (%)	1 (11)	1 (20)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	67% (29.9, 92.5)	100% (54.9, 100.0)

副作用発現頻度は、100% (14/14例) であった。主な副作用は、好中球減少症86% (12例)、リンパ球減少症、白血球減少症 [以上、71% (10例)]、末梢性感覺ニューロパチー 64% (9例)、疲労36% (5例)、貧血、鼻咽頭炎 [以上、29% (4例)]、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染 [以上、21% (3例)] であった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹²⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=102)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (33)
部分寛解(PR) 例数 (%)	42 (41)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	75% (64.9, 82.6)

副作用発現頻度は、91% (93/102例) であった。主な副作用は、末梢性感覺ニューロパチー 42% (43例)、悪心35% (36例) 及び疲労34% (35例) であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった¹³⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=58)
完全寛解(CR) 例数 (%)	34 (59)
部分寛解(PR) 例数 (%)	16 (28)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	86% (74.6, 93.9)

副作用発現頻度は、91% (53/58例) であった。主な副作用は、末梢性感覺ニューロパチー 41% (24例)、悪心26% (15例) 及び疲労22% (13例) であった。

* 17.1.6 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者35例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁴⁾。

海外第Ⅱ相試験成績（治験責任医師判定）

	合計 (n=34)	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (n=13)	末梢性T細胞リンパ腫・非特異型 (n=21)
完全寛解(CR) 例数 (%)	8 (24)	5 (38)	3 (14)
部分寛解(PR) 例数 (%)	6 (18)	2 (15)	4 (19)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	41% (24.6, 59.3)	54% (25.1, 80.8)	33% (14.6, 57.0)

副作用発現頻度は、80% (28/35例) であった。主な副作用は、末梢性感覺ニューロパシー37% (13例)、疲労20% (7例) であった。

* 17.1.7 国内第Ⅰ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性的ホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）それぞれ4例及び2例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁰⁾。

国内第Ⅰ相試験成績（治験責任医師判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=4)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=1)
完全寛解(CR) 例数 (%)	1 (25)	1 (100)
部分寛解(PR) 例数 (%)	1 (25)	0 (0)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	50% (6.8, 93.2)	100% (2.5, 100.0)

副作用発現頻度は、100% (6/6例) であった。主な副作用は、白血球数減少83% (5例)、発熱67% (4例)、好中球数減少50% (3例)、リンパ球数減少、ALT増加、AST増加、体重減少〔以上、33% (2例)〕であった。

* 17.1.8 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満¹⁴⁾の再発又は難治性のCD30陽性的ホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象として、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び15例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。引き続き臨床的ベネフィットが得られると判断された患者に限定し16サイクルを超えて投与した。有効性は下表のとおりであった¹⁵⁾。

海外第Ⅰ／Ⅱ相試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫 (n=9)	全身性未分化大細胞リンパ腫 (n=15)
完全寛解(CR) 例数 (%)	2 (22)	6 (40)
部分寛解(PR) 例数 (%)	1 (11)	2 (13)
奏効率(CR+PR) (95%信頼区間)	33% (7.5, 70.1)	53% (26.6, 78.7)

注14) ホジキンリンパ腫患者の場合、5歳以上18歳未満

副作用発現頻度は、70% (23/33例) であった。主な副作用は、悪心24% (8例)、錯覚、発熱〔以上、15% (5例)〕、好中球減少症、末梢性感覺ニューロパシー〔以上、12% (4例)〕であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンツキシマブ ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと抗体CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によってMMAEが遊離することによって発現する。遊離したMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される¹⁶⁾。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro* 試験

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L540cy細胞株及びCD30陽性未分化大細胞リンパ腫由来Karpas 299細胞株の増殖を阻害した¹⁷⁾。

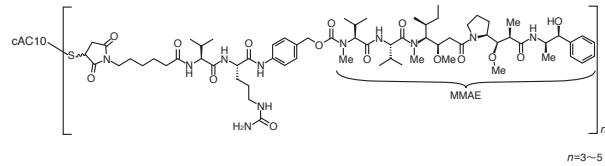
18.2.2 *In vivo* 試験

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L428細胞株及びL540cy細胞株、又はKarpas 299細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
(Brentuximab Vedotin (Genetical Recombination)) [JAN]

化学構造式：



本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1-(6-[[(2S)-1-((2S)-5-カルバモイルアミノ)-1-[(4-[[[(2S)-1-[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ]-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル]-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]（メチル）アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-1-オキソベンタン-2-イル]アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ]-6-オキソヘキシリル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基；C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅；分子量：1317.63）が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体（cAC10）で、マウス抗ヒトCD30抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で產生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

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

1バイアル

* 23. 主要文献

- 1) ブレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.3）
- 2) ブレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.6）
- 3) Duggan DB et al.: J Clin Oncol. 2003; 21 (4): 607-614.
- 4) Martin WG et al.: J Clin Oncol. 2005; 23 (30): 7614-7620.
- 5) Hoskin PJ et al.: J Clin Oncol. 2009; 27 (32): 5390-5396.
- 6) ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2, 27.2.3）
- 7) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績①（社内資料）
- 8) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I/II相試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.6.5）
- 9) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4, 2.6.4.5）
- 10) ブレンツキシマブ ベドチンの国内第I相試験成績（社内資料）
- 11) ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第III相試験成績②（社内資料）
- 12) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績①（2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2, 2.7.6.3）
- 13) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績②（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.4）
- 14) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③（社内資料）
- 15) ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④（社内資料）
- 16) Katz J et al.: Clin Cancer Res. 17 (20): 6428-6436, 2011.
- 17) ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）
- 18) ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

※※2018年1月改訂 18

※2014年8月改訂 17

日本標準商品分類番号

874291

〈規制区分〉
毒薬、処方箋医薬品*
〈貯 法〉
遮光、密封容器、室温保存
〈使用期限〉
2年(バイアル及び外箱に表示)
〈取扱い上の注意〉
【取扱い上の注意】の項参照

*注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤

カルボプラチニ点滴静注液 50mg「NK」
カルボプラチニ点滴静注液 150mg「NK」
カルボプラチニ点滴静注液 450mg「NK」

日本薬局方 カルボプラチニ注射液
 Carboplatin

承認番号	50mg	22000AMX01442
	150mg	22000AMX01443
	450mg	22000AMX01444
薬価収載	2008年6月	
	50mg	2005年7月
販売開始	150mg	2003年8月
	450mg	
効能追加	2012年3月	

【警告】

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、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実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

※※【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
[[6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]

【組成・性状】

1. 組 成

カルボプラチニ点滴静注液50mg「NK」、カルボプラチニ点滴静注液150mg「NK」及びカルボプラチニ点滴静注液450mg「NK」は、1バイアル(5mL、15mL、45mL)中にそれぞれ次の成分を含有する。

成分	含有量			
		5mL	15mL	45mL
有効成分 カルボプラチニ	50mg	150mg	450mg	

2. 製剤の性状

カルボプラチニ点滴静注液50mg「NK」、カルボプラチニ点滴静注液150mg「NK」及びカルボプラチニ点滴静注液450mg「NK」は、無色透明～微黄色透明の液である。

pH	5.5～6.5
浸透圧比	約0.1

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍(神經芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神經系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーリング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)

【用法・用量】

1. 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合
通常、成人にはカルボプラチニとして、1日1回300～400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
2. 乳癌の場合
トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチニとして、1日1回300～400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。
3. 小児悪性固形腫瘍(神經芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神經系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーリング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
 - (1) 神經芽腫・肝芽腫・中枢神經系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーリング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチニの投与量及び投与方法は、カルボプラチニとして635mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注又は400mg/m²(体表面積)を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。
 - (2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチニの投与量及び投与方法は、カルボプラチニとして560mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、36ヶ月齢以下の患児にはカルボプラチニを18.6mg/kgとする。

カルボプラチント点滴静注液50mg・150mg・450mg 「NK」

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4. 本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関する使用上の注意〉

- (1) 乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者では、骨髓抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR(Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値)等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチント（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髓抑制のある患者
[骨髓抑制を増悪させることがある。]
- (2) 腎障害のある患者
[腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (3) 肝障害のある患者
[代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (4) 感染症を合併している患者
[骨髓抑制により、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (6) 高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
- (7) 小児
[「7. 小児等への投与」の項参照]
- (8) 長期間使用している患者
[骨髓抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髓抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチントの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髓抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 骨髓抑制等の副作用が増強があるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- (3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に關しても考慮すること。
- (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

- (6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。¹⁾
- (8) 乳癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチント（乳癌）」等）を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1) 骨髓抑制等の副作用が増強する所以があるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髓抑制等の副作用を有する。
	(2) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	骨髓抑制等の副作用が増強する所以ので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髓抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強する所以ので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※※(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 汗血球減少等の骨髓抑制：汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーを起すがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意参照）。

- 3) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわ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投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎障害、ファンコニー症候群：急性腎障害、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、肝機能障害、黄疸：肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍があらわ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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎：出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 麻痺性イレウス：腸管麻痺（食欲不振、恶心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうつ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 9) 脳梗塞、肺梗塞：脳梗塞、肺梗塞があらわ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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 血栓・塞栓症：血栓・塞栓症（肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等）があらわ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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 心筋梗塞、うっ血性心不全：心筋梗塞、うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 溶血性尿毒症症候群：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) 播種性血管内凝固症候群（DIC）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FPD値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) 急性膀胱炎：急性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 16) 難聴：難聴、耳鳴等があらわ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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 17) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 18) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) 重大な副作用（類薬）

- 1) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲：シスプラチんで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 2) 溶血性貧血：シスプラチんで、クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

(3) その他の副作用

	頻度不明
消化器	恶心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、便秘、口渴
腎臓	血尿、蛋白尿、乏尿
過敏症 ^{注2)}	荨麻疹、発疹、瘙痒感
精神神経系	末梢神経障害（しづれ等）、頭痛、耳鳴、聽力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
循環器	心電図異常（期外収縮）、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈（頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック）
電解質	血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
その他	無力症、尿酸上昇、悪寒、脱水、体重減少、アルブミン低下、呼吸困難、全身倦怠感、発熱、浮腫、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壞死、硬結等）、低蛋白血症

注1) 処置として制吐剤等の投与を行う。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

※※ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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こと。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。
〔動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。〕

- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。
〔細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕

- (3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。
〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

カルボプラチント点滴静注液50mg・150mg・450mg「NK」

7. 小児等への投与

小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
- 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
- 4) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、CaCl₂等）を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。
- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

※10. その他の注意

- 1) 本剤は、シスプラチント投与で効果が認められなかつた症例に対しては、有効性が認められていない。
- 2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
- 3) ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
- 4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- 5) 本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。

【薬効薬理】²⁾

プラチナ系抗がん薬。DNAと共有結合することによりDNA合成を阻害し、これに続いてアポトーシスが引き起こされることにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

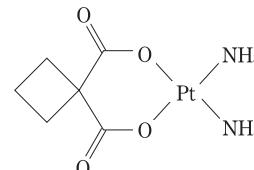
一般名：カルボプラチント（Carboplatin）

化学名：(SP-4-2)-Diammine[cyclobutan-1,1-dicarboxylato(2-)O,O']platinum

分子式：C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量：371.25

構造式：



性状：カルボプラチントは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷蔵庫保存では、結晶が析出することがある。
4. 安定性試験：長期保存試験（25℃、相対湿度60%、2年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、カルボプラチント点滴静注液50mg「NK」、カルボプラチント点滴静注液150mg「NK」及びカルボプラチント点滴静注液450mg「NK」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。³⁾

【包装】

50mg/5mL : 1バイアル

150mg/15mL : 1バイアル

450mg/45mL : 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) F. Pein, et al. : J. Clin. Oncol., 12, 931 (1994)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書 C-1333
- 3) マイラン製薬株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本化薬株式会社 医薬品情報センター

(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

発売元
製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

製造販売元

マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

U-8-1DK

2018.1 (21)

※※2019年10月改訂(第11版)

※2019年7月改訂

貯 法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

劇薬・処方箋医薬品*

ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ヤカルト」

ゲムシタビン点滴静注用 1g「ヤカルト」

ゲムシタビン塩酸塩点滴静注用

Gemcitabine for I.V. infusion 200mg「Yakult」

Gemcitabine for I.V. infusion 1g「Yakult」

日本標準商品分類番号

874224

	ゲムシタビン点滴静注用200mg「ヤカルト」	ゲムシタビン点滴静注用1g「ヤカルト」
承認番号	22200AMX00145	22200AMX00146
薬価収載	2010年5月	
販売開始	2010年5月	
効能追加	2013年2月	

*注意—医師等の処方箋により使用すること

〔警告〕

- 本剤の投与は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。
- 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。]
- 〔禁忌〕、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
- 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
- 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
- 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照。]
- 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 高度な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
- 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者
[症状が増悪し、致命的となることがある。]
- 胸部への放射線療法を施行している患者
[外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照。]
- 重症感染症を合併している患者
[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊娠又は妊娠している可能性のある女性
[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ヤカルト」	ゲムシタビン点滴静注用 1g「ヤカルト」	
成分・含量 1バイアル中	ゲムシタビン塩酸塩 (ゲムシタビンとして 200mg)	ゲムシタビン塩酸塩 (ゲムシタビンとして 1000mg)	
添加物 1バイアル中	D-マンニトール 無水酢酸ナトリウム ニコチニ酸アミド 塩酸 水酸化ナトリウム	200mg 12.5mg 25mg 適量 適量	1000mg 62.5mg 125mg 適量 適量

2. 製剤の性状

色・性状	白色の粉末を含む軽質の塊である。
pH*	約3 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)
浸透圧比*(生理食塩液 に対する比)	約2 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)

* : ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液) : 平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度(ゲムシタビン1600mg相当量/100mL生理食塩液)
ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液) : 用法・用量における溶解時最高濃度(ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液)

〔効能・効果〕

非小細胞肺癌、膀胱癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

胆道癌の場合

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

※※〔用法・用量〕

1. 膀胱癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

[使用上の注意]

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 骨髄抑制のある患者

[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者

[間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。]

(3) 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者

[肝機能の悪化を引き起こすことがある。]

(4) 腎障害のある患者

[腎機能が低下しているので、副作用があらわれやすくなることがある。]

(5) 高齢者

[「高齢者への投与」の項参照]

(6) 心筋梗塞の既往のある患者

[心筋梗塞がみられることがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

(2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

① 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

② 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

(3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

(6) 動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。

(7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタビン塩酸塩(卵巣癌)」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタビン塩酸塩(再発・難治性悪性リンパ腫)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生素質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

① 骨髄抑制

白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少)等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。

② 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。

③ アナフィラキシー

呼吸困難、血压低下、発疹等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④ 心筋梗塞

心筋梗塞がみられることがある。

⑤ うつ血性心不全

うつ血性心不全があらわれることがある。

⑥ 肺水腫

肺水腫があらわれることがある。

⑦ 気管支痙攣

気管支痙攣があらわれることがある。

⑧ 成人呼吸促迫症候群(ARDS)

成人呼吸促迫症候群(ARDS)があらわれることがある。

⑨ 腎不全

腎不全があらわれることがある。

⑩ 溶血性尿毒症症候群

溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。

⑪ 皮膚障害

重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。

⑫ 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

⑬ 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)

白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので、高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次表のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度	
	頻度不明	
循環器	頻脈、血圧上昇、血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)	
呼吸器	呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血、咳嗽、PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下、BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、乏尿	
消化器	食欲不振、恶心・嘔吐、下痢、便秘、口内炎、胃部不快感、歯肉炎	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、A/G比低下、γ-GTP上昇、ウロビリン尿	
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、知覚異常、嗜眠、しづれ	
皮膚	発疹、脱毛、そう痒感、尋麻疹	
注射部位	注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)	
血管障害	末梢性血管炎、末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応、血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球增多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感、眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫	

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施されたゲムシタビン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。

(ジェムザール®注射用200mg・1gの添付文書による)

項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
恶心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0

項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0

注)WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髓抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

*6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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こと。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

[「その他の注意」の項参照]

(3) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。
[使用経験がない。]

*8. 適用上の注意

(1) 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

(2) 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出するがあるので、保存する場合でも室温(15～30℃)で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

(4) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いたin vitro遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【臨床成績】

尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例(Stage IV)に対して、ゲムシタビン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与(GC療法：4週間を1コースとして、ゲムシタビン1000mg/m²を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与)をM-VAC療法(メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法)と比較した第Ⅲ相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった。

(ジェムザール®注射用200mg・1gの添付文書による)

	GC群	M-VAC群	HR(95%CI)	p値
生存期間 中央値	12.8か月	14.8か月	1.08(0.84-1.40)	0.55 ^{*1}
腫瘍増大までの 期間中央値	7.4か月	7.6か月	1.02(0.82-1.28)	0.84 ^{*1}
奏効率(例数) (81/164例)	49.4%	45.7% (69/151例)	-	0.51 ^{*2}

*1: log-rank検定, *2: カイ2乗検定

手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象^{注)}にゲムシタビン塩酸塩とパクリタキセルとの併用投与(GT群：3週を1コースとして、1日目にゲムシタビン1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目にゲムシタビン1250mg/m²を投与)をパクリタキセル単独投与(T群：3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与)と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった。

注)臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

(ジェムザール[®]注射用200mg・1gの添付文書による)

	GT群	T群	HR(95%CI)	p値
生存期間	18.6か月 ^{*1}	15.8か月 ^{*1}	0.817 (0.667-1.000)	0.0489 ^{*2}
無増悪生存期間	5.3か月 ^{*1}	3.4か月 ^{*1}	0.74 (0.62-0.88)	0.0008 ^{*2}
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差 ^{*3} ：15.1% (95%CI：7.1-23.2)	

*1 中央値, *2 log-rank検定, *3 奏効率の差：GT群-T群

※※[薬効薬理]

ゲムシタビンは、細胞内に取り込まれた後にリン酸化され、ジフルオロデオキシチジン二リン酸(dFdCDPとdFdCTP)に変換される。dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターのサブユニット及びATPと複合体を形成し、DNA合成に必須なデオキシヌクレオチドプールを枯渇させる。dFdCTPはdCTPと競合して、DNAポリメラーゼの活性を弱く阻害する。また、dFdCTPはDNAに取り込まれ、さらにもう一塩基、ヌクレオチドが取り込まれるとDNA合成が停止し、アポトーシスが誘導される。¹⁾

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：ゲムシタビン塩酸塩(Gemcitabine Hydrochloride)

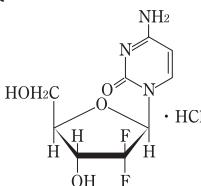
(JAN)

略号：GEM

化学名：(+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine

monohydrochloride

構造式：



分子式：C₉H₁₁F₂N₃O₄ · HCl

分子量：299.66

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、アセトン又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：約260°C(分解)

[取扱い上の注意]

1. 安定性試験²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、60%RH、36か月)の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

[包裝]

ゲムシタビン_{点滴静注用200mg「ヤクルト」}：1バイアル
ゲムシタビン_{点滴静注用1g「ヤクルト」}：1バイアル

※※[主要文献]

- 1) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版, 2211, 2013.
- 2) 高田製薬：安定性試験（社内資料）。

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部

医薬学術部 くすり相談室

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21

銀座木挽ビル

電話：0120-589601

FAX：03-3544-8081

発売元 株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1

**アレセンサカプセル150 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

[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]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠	3
1.8.1.1 効能又は効果、及びその設定根拠	3
1.8.1.2 用法及び用量、及びその設定理由	4
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠	6
添付文書（案）	11

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能又は効果、及びその設定根拠

1.8.1.1.1 効能又は効果

○*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

○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

5. 効能又は効果に関する注意

〈*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〉

5.1 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薬等を用いて測定すること。

5.2 本剤の術後補助化学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〉

5.3 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。

<下線部分を追加>

1.8.1.1.2 効能又は効果の設定根拠

未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) は、細胞表面抗原 CD30 の一様な発現を特徴とする成熟 T 及び NK 細胞リンパ腫の亜型の一つに分類されている。ALCL の内、未分化リンパ腫キナーゼ (*ALK*) 遺伝子に染色体転座が認められ、*ALK* タンパクが陽性の場合、*ALK* 陽性の ALCL に分類される。

成人の再発又は難治性の *ALK* 陽性の ALCL に対して推奨される標準治療は、造血器腫瘍診療ガイドラインでは、ALCL 以外の T 細胞リンパ腫も含めた再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対して推奨される治療法が示されているが、その中で再発又は難治性の *ALK* 陽性の ALCL に対してのみ推奨される治療法は示されていない。したがって、国内では再発又は難治性の *ALK* 陽性の ALCL に対して特有の推奨される治療法は存在しておらず、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫のようにより広い定義の疾患に対して推奨される標準治療が適用されていると考えられる。造血器腫瘍診療ガイドラインでは、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対して推奨される治療法として臨床試験への参加及びブレンツキシマブベドチン (BV) を含む救援療法が記載されている。

小児の再発又は難治性の *ALK* 陽性の ALCL に対して推奨される治療法は、成人と同様にガイドラインには示されておらず、再発又は難治性の ALCL 等のより広い疾患に対して推奨される治療としても記載がない。小児の再発又は難治性の ALCL についていくつかの治療が開発されてきているものの、いずれも標準的な治療としては確立しておらず、成人の再発又は難治性の ALCL に対する標準治療となっている BV も国内では小児の適応は有していない。

アレクチニブ (以下、本剤) は、新規性の高いベンゾ[b]カルバゾール骨格を有する *ALK* 阻害剤であり、本邦では2014年に「*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」の効能・効果で承認されている。

成人及び小児の *ALK* 陽性の ALCL に対する本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価するために、6歳以上の再発又は難治性の *ALK* 陽性の ALCL 患者を対象とした医師主導国内第II相臨床試験 (ALC-ALCL 試験) を実施した。主要評価項目である中央判定委員会評価の奏効率は、80.0% (8/10例) (両側90%信頼区間：56.15～95.91%) であり、奏効と判定された被験者の内訳は CR が6例、PR が2例であった。ALC-ALCL 試験の部分集団別の奏効率の結果では、

15歳未満の小児患者4例の奏効率は100.0%（CR4例），15歳以上のALCL患者6例の奏効率は66.7%（CR2例，PR2例），またBVの投与歴を有する患者5例の奏効率は60.0%（CR1例，PR2例），BVの投与歴を有さない患者5例の奏効率は100.0%（CR5例）であり，本剤の有効性は年齢（15歳未満／15歳以上）やBVによる前治療歴に関らず期待できると考えられた。

以上より，今回申請する効能・効果を「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」と設定した。

1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤の作用機序を考慮すると，本剤により期待される効果を得るためにには，ALK融合遺伝子陽性を適切な検査により確認することが重要である。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインにおける末梢性T細胞リンパ腫の治療アルゴリズムにおいては，ALK陽性のALCLとそれ以外の末梢性T細胞リンパ腫との2群に分けて治療方針が決定されるため，実臨床においては病型確定時に一般的に汎用されている免疫組織化学染色法によってALKタンパクの発現が確認されている。また，ALC-ALCL試験においては，初回診断時又は再発時に採取された組織のいずれかで免疫組織化学染色法によってALK陽性のALCLであることが確定診断されている症例を対象としていた。以上より，本剤の治療対象は，病型の確定診断時のALK検査結果に基づいて決定されることから診断方法の特定はせず，「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。」を効能又は効果に関連する注意の設定根拠に記載することとした。

なお，本剤の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適応については，今般，診断用医療機器がコンパニオン診断薬等として承認されていることから，「検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いて測定すること。」と「等」を追記した。

1.8.1.2 用法及び用量，及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法及び用量

〈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。

〈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。

<下線部分を追加>

1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠

6歳以上の再発又は難治性のALK陽性のALCL患者を対象とした医師主導国内第II相臨床試験（ALC-ALCL試験）において得られた知見に基づき，用法及び用量を設定した。

成人及び体重35kg以上の小児には，*in vitro* ALCL細胞増殖阻害活性が非小細胞肺癌（NSCLC）の場合と同程度であることを踏まえ，日本で「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」に対する承認用法・用量である本剤1回300mgを1日2回投与した。また，体重35kg未満の小児には曝露量が成人で忍容性が確認された曝露量を超えないようにするために，本剤1回150mgを1日2回投与した。

主要評価項目である中央判定委員会の判定による奏効率は，80.0%（8/10例）（両側90%CI：56.15～95.91%）であった。副次的評価項目については，中央判定委員会の判定によるCR率は，60.0%（6/10例）（両側90%CI：34.33～83.03%）であった。ALC-ALCL試験の部分集団別の奏効率の結果では，15歳未満の小児患者4例の奏効率は100.0%（CR4例），15歳以上のALCL患者6例の奏効率は66.7%（CR2例，PR2例），投与量別の奏効率の成績では，300mg/回

投与例8例の奏効率は75.0%（CR4例、PR2例）、150 mg/回投与例2例の奏効率は100.0%（CR2例）であった。以上より、本剤の有効性は年齢が15歳以上及び15歳未満の被験者間、及び300 mg/回投与例及び150mg/回投与例、すなわち体重が35 kg 以上及び35kg 未満の被験者間で大きな差異はないと考えられた。

ALC-ALCL 試験で得られた本剤の安全性プロファイルは、既承認適応症の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で得られた安全性プロファイルと明らかな差異はなく、ALCL 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、体重35 kg 未満の150 mg/回投与例では Grade 3 以上の有害事象、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ず、体重35 kg 以上の300 mg/回投与例と比較して本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考えられた。

単回投与時のアレクチニブと M4 の血漿中濃度及び PK パラメータを、小児150mg/回投与群、小児300 mg/回投与群及び成人300 mg/回投与群間で比較した。その結果、いずれの投与群においても個体間のばらつきが認められたものの明らかな違いは認められなかった。反復投与後においても同様に、各投与群における本剤の薬物動態に明らかな違いは認められなかった。これまでに実施された国内外の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者対象試験から得られた PK データを基に構築した母集団薬物動態モデルによるシミュレーションデータと本試験で得られた PK データ（平均トラフ濃度）の相関性を確認した。その結果、本試験で認められた小児を含めた個体間のばらつきは想定の範囲内のばらつきであると考えられ、小児300 mg/回投与群、成人300 mg/回投与群及び小児150 mg/回投与群のいずれにおいても、当初想定した通りの曝露量に達していることが確認された。

以上より、本試験で設定した本剤の用法・用量は、成人及び6歳以上的小児を含めた *ALK* 陽性 ALCL 患者において、十分な抗腫瘍効果が期待され、且つ忍容性の確保が可能な用法・用量であると考えられる。

なお、審査の過程において用法・用量は「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。」となつた。

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1.警告 1.1 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。 1.2 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。[8.1, 9.1.1, 11.1.1参考]	変更なし。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]	変更なし。
8.重要な基本的注意 8.1 間質性肺疾患があらわ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あらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。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こと。必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO_2)、動脈血酸素飽和度 (SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO_2)、肺拡散能力 (DLco) 等の検査を行うこと。[1.2, 9.1.1, 11.1.1参考] 8.2 AST, ALT, ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤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こと。[9.3.1, 11.1.2参照] 8.3 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤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こと。[11.1.3参照]	変更なし。
なお、審査の結果、重要な基本的注意の8.2の記載は、以下となった。 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤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こと。[9.3, 11.1.2参照]	

使用上の注意（案）	設定根拠
9.特定の背景を有する患者に関する注意	9.1, 9.1.1
9.1合併症・既往歴等のある患者	変更なし。
9.1.1 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。[1.2, 8.1, 11.1.1参考]	9.3, 9.3.1 変更なし。 9.3.2 薬生安発0608第1号 (平成29年6月8日) に基づき、具体的な指標を追記。
9.3 肝機能障害患者	9.4 薬生発0608第1号 (平成29年6月8日), 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品安全対策第一部・同第二部事務連絡 (平成31年1月17日)に基づき、避妊が必要な期間を追記。
9.3.1 肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2, 11.1.2参考]	9.5 変更なし。
9.3.2 中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者において、本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参考]	9.6 薬生発0608第1号 (平成29年6月8日), 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡 (平成31年1月17日)に基づき、記載変更。
9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参考]	9.7 非小細胞肺癌：厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡 (平成31年1月17日)に基づき、記載変更。
9.5 妊婦 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2, 9.4参考]	9.8 未分化大細胞リンパ腫：ALC-ALCL試験の選択基準に基づき設定。
9.6 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こと。ヒト母乳中への移行については不明である。	9.8 変更なし。
9.7 小児等 <u>〈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〉</u> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 <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〉</u> 6歳未満の幼児等は臨床試験では除外されている。	
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	
なお、審査の結果、特定の背景を有する患者に関する注意の9.3及び9.7の記載は、以下となった。	
9.3 肝機能障害患者 肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2, 11.1.2参考] 本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参考]	
9.7 小児等 <u>〈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〉</u> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 <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〉</u> 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。	

使用上の注意（案）		設定根拠
10.相互作用 本剤は、チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。また、 <i>in vitro</i> 試験において P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が認められた。		変更なし。
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.1参照]	本剤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こと。 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こと。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、本剤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 [16.7.2参照]	本剤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こと。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
なお、審査の結果、相互作用の10.2の記載は、以下となった。		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2参照]	本剤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こと。 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こと。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、本剤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 [16.7.1参照]	本剤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こと。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11.副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**11.1.1 間質性肺疾患 (5.3%)**

[1.2, 8.1, 9.1.1参照]

11.1.2 肝機能障害 (頻度不明)

AST, ALT の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2, 9.3.1参照]

11.1.3 好中球減少 (11.1%), 白血球減少 (8.2%)

[8.3参照]

11.1.4 消化管穿孔 (頻度不明)

観察を十分に行い、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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症 (頻度不明)

肺塞栓症等があらわれることがある。

11.2 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	味覚異常 (23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
消化器	便秘 (29.8%)	口内炎、恶心、下痢	胃腸炎、嘔吐、歯周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図T波逆転	
呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
皮膚	発疹 (24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪巣炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙攣	
肝臓	血中ビリルビン增加、AST增加	ALT増加、血中Al-P増加	硬化性胆管炎、LDH増加	
腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	
その他	血中CK増加	倦怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

11.
独立行政法人医薬品
医療機器総合機構医
薬品安全対策第一
部・同第二部事務連
絡（平成31年1月17
日）に基づき設定。

11.1, 11.2
AF-001JP試験、
JO28928試験及び
ALC-ALCL試験に基
づき発現頻度を変
更。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>なお、審査の結果、副作用の11.1.2及び11.1.4の記載は、以下となった。</p> <p>11.1.2 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あらわれることがある。[8.2, 9.3参照]</p> <p>11.1.4 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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	
<p>14. 適用上の注意</p> <p>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。</p> <p>15. その他の注意</p> <p>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。</p> <p>なお、審査の結果、他の注意の15.2の記載は、以下となった。</p> <p>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。 ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響（白色化及び短縮）並びに大腿骨及び胸骨への影響（活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少）が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の各々1.9倍相当では認められなかった。</p>	変更なし。 変更なし。

*20xx年xx月改訂（第1版、効能変更）

日本標準商品分類番号

874291

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤/ALK^{注1)} 阻害剤
アレクチニブ塩酸塩カプセル
劇薬、処方箋医薬品^{注2)}
アレセンサ[®] カプセル 150mg
ALECENSA[®] Capsules

承認番号 22700AMX00997
販売開始 2015年12月

注1) ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)

注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

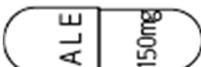
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレセンサカプセル 150mg
有効成分	1 カプセル中 アレクチニブ塩酸塩 161.33mg (アレクチニブとして 150mg)
添加剤	内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チ

	タン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン
--	-----------------------

3.2 製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル 150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1号
質量	400mg
識別コード	ALE/150mg

4. 効能又は効果

○ *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

*○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

5. 効能又は効果に関する注意

〈*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〉

*5.1 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薬等を用いて測定すること。

5.2 本剤の術後補助化学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〉

5.3 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。

6. 用法及び用量

〈*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。

* 〈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。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初

期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。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こと。必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO_2)、動脈血酸素飽和度 (SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO_2)、肺拡散能力 (DLCO) 等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤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こと。[9.3、11.1.2 参照]

8.3 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤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こと。

[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。

[2.2、9.4 参照]

9.6 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こと。

ヒト母乳中への移行については不明である。

9.7 小児等

〈*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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

* 〈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〉

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、チトクローム P450（主に CYP3A4）によって代謝される。また、*in vitro* 試験において P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が認められた。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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 〔16.7.2 参照〕	本剤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こと。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こと。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、本剤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 〔16.7.1 参照〕	本剤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こと。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわ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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 間質性肺疾患（5.3%）

〔1.2、8.1、9.1.1 参照〕

11.1.2 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あらわれることがある。〔8.2、9.3 参照〕

*11.1.3 好中球減少（11.1%）、白血球減少（8.2%）

〔8.3 参照〕

11.1.4 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、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症等があらわれることがある。

*11.2 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	味覚異常 (23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパシー、不眠症、傾眠	
消化器	便秘 (29.8%)	口内炎、恶心、下痢	胃腸炎、嘔吐、歯周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図T波逆転	
呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
皮膚	発疹 (24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪園炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙攣	
肝臓	血中ビリルビン增加、AST增加	ALT增加、血中Al-P增加	硬化性胆管炎、LDH增加	
腎臓	血中クレアチニン增加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黃斑症	
その他	血中CK增加	倦怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド增加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

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、硬い銳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つた¹⁾。

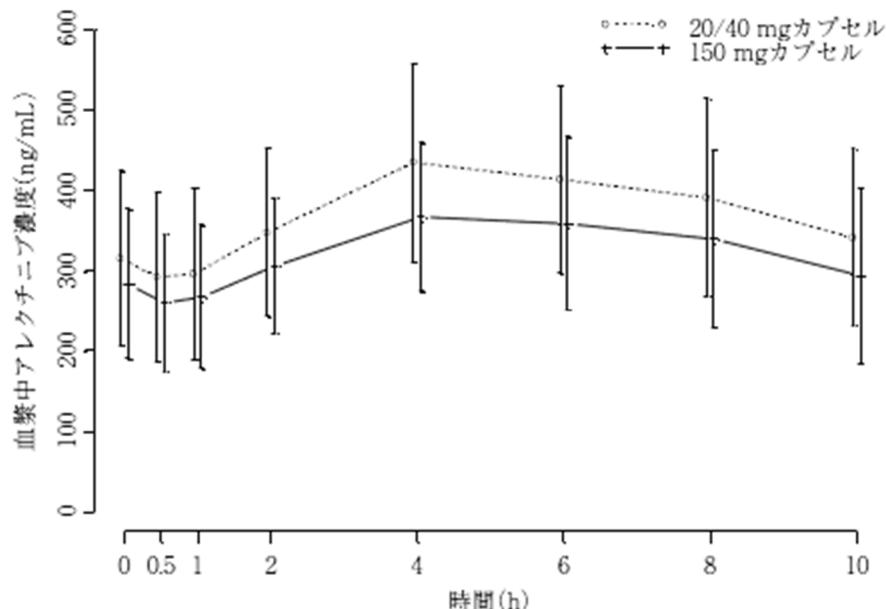
ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響（白色化及び短縮）並びに大腿骨及び胸骨への影響（活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少）が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の 1.9 倍相当では認められなかつた²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

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³⁾。



150mg カプセル又は 20/40mg カプセルを 300mg 1 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）

300mg 1 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

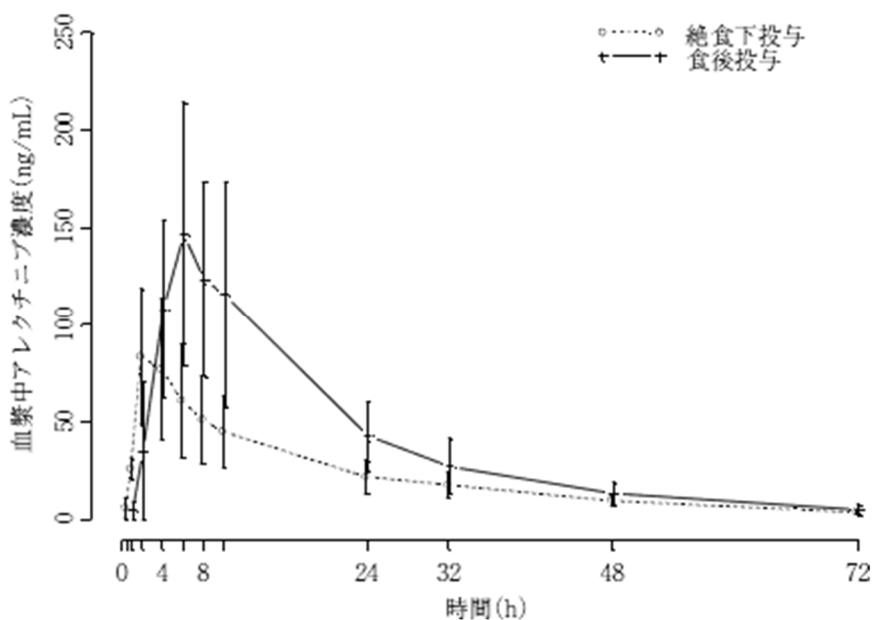
薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の 90% 信頼区間
AUC _{last}	0.868	0.801–0.941
C _{max}	0.846	0.784–0.913

16.2 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つたが、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³⁾。

(2) 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^{注 2)} 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 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^{4, 5)}。



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	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	絶食下	15.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	13.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	13.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	32.62±1.18	60.3±42.2	1030±717	22.3±6.88
240mg	絶食下	32.69±1.21	58.6±15.6	920±341	17.7±5.14
	食直後	34.63±1.08	118±52.2	2200±804	17.1±2.06
300mg	絶食下	62.38±0.799	84.1±35.8	1540±560	19.3±1.95
	食直後	65.89±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	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	空腹時	14.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	13.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	12.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	34.61±1.15	300±104	2310±598	15.1±2.04 ^{a)}
240mg	空腹時	33.33±1.15	385±100	2970±937	20.9±15.8
	食直後	35.24±1.13	380±82.8	3300±838	18.5 ^{b)}

300mg	空腹時	63.99±2.17	575±322	4970±3260	12.4±3.17 ^{c)}
	食直後	65.32±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 600mg^{注2)} 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⁶⁾ (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⁷⁾。また、ヒトにおける血球移行率は約 80% であった⁸⁾。

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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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 AUC₀₋₁₀ (平均値±標準偏差) は、それぞれ 1980±596 ng · h/mL 及び 2030±563 ng · h/mL であった。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% であった⁴⁾。

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^{注2)} 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アレクチニブの未変化体は、それぞれ投与量の 84.0% 及び 0.1% 未満であった⁶⁾ (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 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¹²⁾ (外国人データ)。[9.3 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-∞}	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3)	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 注3)	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-∞}	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3)	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3)	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 1 回 300 mg（体重 35 kg 以上）あるいは 150 mg（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¹³⁾。

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

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600mg注²⁾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¹⁴⁾（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-∞}	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 ³⁾		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 ³⁾		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例を対象にCYP3A阻害剤であるポサコナゾール（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表に示す¹⁴⁾

（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の90%信頼区間
-----------	-----	---	-----------------------------

一タ		平均値の比	信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	1.75	1.57-1.95
	代謝物 (M-4)	0.751 16	0.644-0.877
	未変化体+M-4 注3)	1.36	1.24-1.49
C _{max}	未変化体	1.18	1.02-1.37
	M-4	0.287 16	0.231-0.355
	未変化体+M-4 注3)	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 600mg^{注2)} 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-∞} 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¹⁴⁾（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 600mg^{注2)} 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本剤（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 1.16 [1.03, 1.32] 及び 1.22 [1.09, 1.36] であった¹⁵⁾（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) 承認された用法・用量は 1 回 300mg（ただし、体重 35kg 未満の未分化大細胞リンパ腫は 1 回 150mg）を 1 日 2 回経口投与である。

注 3) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・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^{注1)} 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¹⁶⁾。

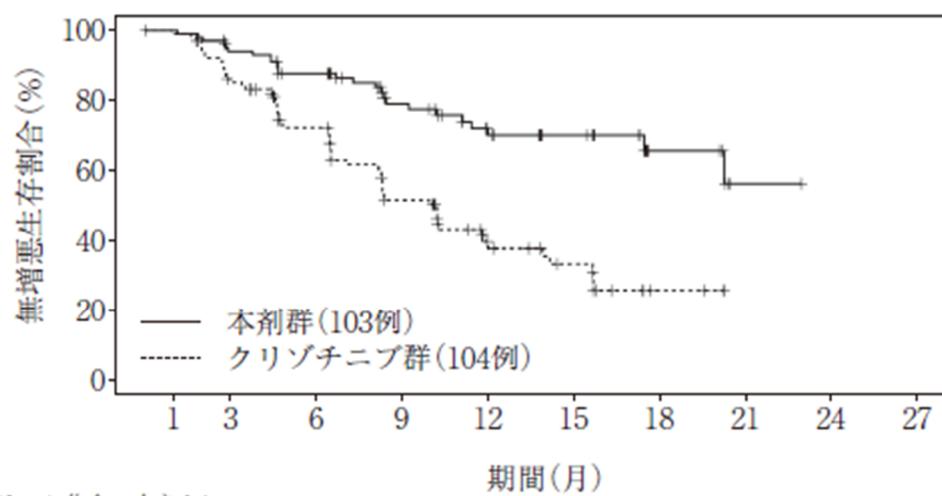
副作用発現頻度は、96.6% (56/58例) であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加36.2% (21/58例)、味覚異常34.5% (20/58例)、AST増加32.8% (19/58例)、血中クレアチニン増加31.0% (18/58例)、便秘、発疹各29.3% (17/58例) であった。

注1) 免疫組織化学染色 (IHC) 法及び蛍光 *in situ*ハイブリダイゼーション (FISH) 法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法を用いて検査された。IHC法としてヒストファイン ALK iAEP[®]キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認された Vysis[®] ALK Break Apart FISH プローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

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^{注2)} 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¹⁷⁾。

注2) ヒストファイン ALK iAEP[®]キット (IHC法) 及び Vysis[®] ALK Break Apart FISH プローブキット (FISH法) を用いて、又は RT-PCR 法を用いて検査された。ヒストファイン ALK iAEP[®]キット及び Vysis[®] ALK Break Apart FISH プローブキットはコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



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3) p<0.0001 注4)

注3) 非劣性マージン：1.2

注4) 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。

*〈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〉

17.1.3 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^{注5)} の未分化大細胞リンパ腫患者 10 例を対象に、本剤を体重 35 kg 以上の患者には 1 回 300 mg、体重 35 kg 未満の患者には 1 回 150 mg 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6)} であった¹⁸⁾。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5) IHC 法により、*ALK*融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした。

注6) 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*融合遺伝子陽性の非小細胞肺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¹⁹⁾。

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¹¹⁾。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¹⁹⁾。

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-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride

分子式

C₃₀H₃₄N₄O₂ · HCl

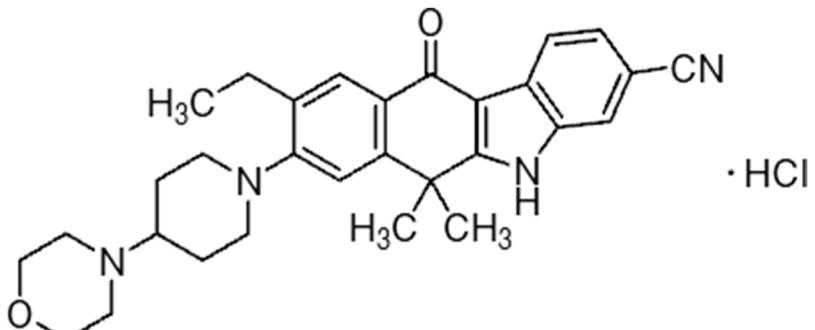
分子量

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



融点

約 302°C (分解)

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、CTD2.6.6.4)
- 2) 反復投与毒性試験 (2014年7月4日承認、CTD2.6.6.3)
- 3) Hida T, et al. Cancer Sci. 2016;107:1642-6.
- 4) 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)
- 5) 食事の影響 (2014年7月4日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- 6) Marcos PN, et al. Xenobiotica. 2017;47:217-29.

- 7) *In vitro* 血漿中蛋白結合 (2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 8) *In vitro* 血球移行 (2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 9) 組織分布 (2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 10) ヒト推定代謝経路 (2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)
- 11) 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)
- 12) Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018;58:1618-28.
- 13) ALC-ALCL 試験の薬物動態の成績 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 14) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6:280-91.
- 15) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6:388-97.
- 16) Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013;14:590-8.
- 17) Hida T, et al. Lancet. 2017;390:29-39.
- 18) ALC-ALCL 試験の有効性の成績 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.5.4.3)
- 19) 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

**アレセンサカプセル150 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

[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]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

目
次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

〈現行〉

アレセンサカプセル20mg 及び同40mg（以下、現行製剤）は2014年7月に承認され、原液を含め、劇薬に指定されている。アレセンサカプセル150 mg は現行製剤の剤形追加であり、2015年9月に承認されている。

化 学 名 ・ 别 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-5H-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																		
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。																		
劇 薬 等 の 指 定																			
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	<p>【急性】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット ♂^a</td> <td>> 2000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>カニクイザル ♂♀^b</td> <td>> 60 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>【亜急性及び慢性毒性】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>0, 6, 20, 60</td> <td>< 6</td> <td>≥ 6:赤血球形態異常、肺胞の泡沫マクロファージ浸潤 ≥ 20:網赤血球高値、髄外造血亢進、消化管粘膜の増殖帶伸長、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ジ/多核巨細胞/炎症性細胞浸潤、リンパ系組織のリソバ球減少など 60: γ-GT 高値、骨梁減少など</td> </tr> </tbody> </table>	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	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ジ浸潤 ≥ 20:網赤血球高値、髄外造血亢進、消化管粘膜の増殖帶伸長、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ジ/多核巨細胞/炎症性細胞浸潤、リンパ系組織のリソバ球減少など 60: γ-GT 高値、骨梁減少など
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																		
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ジ浸潤 ≥ 20:網赤血球高値、髄外造血亢進、消化管粘膜の増殖帶伸長、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ジ/多核巨細胞/炎症性細胞浸潤、リンパ系組織のリソバ球減少など 60: γ-GT 高値、骨梁減少など														

	ラット カニクイザル カニクイザル カニクイザル	13週間 2週間 4週間 13週間	経口 経口 経口 経口	0, 3, 9, 27 0, 6, 20, 60 0, 1.7, 5, 15 0, 1.3, 4, 12	<3 6 <1.7 <1.3	<p>≥ 3: 體外造血亢進, 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ジ浸潤など ≥ 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/マクロファージ/多核巨細胞浸潤・増殖帶伸長, 腺胃上皮の変性・肥大, 肝型 ALP 高値, リンパ系組織のリンパ球減少など 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ジ/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, 切歯のエメル芽細胞配列不整/変性/壊死, 象牙芽細胞配列不整など</p> <p>≥ 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・総ビリルビン增加, 胃のびらん/潰瘍及び萎縮など</p> <p>≥ 1.7: 赤血球形態異常 ≥ 5: 腸管粘膜の増殖帶伸長, 肝型 ALP 増加, 副腎皮質肥大 15: 貧血傾向, 大腸拡張, 直接ビリルビン增加, 肝細胞腫大, グリシン鞘の炎症性細胞浸潤など</p> <p>≥ 1.3: 赤血球形態異常 ≥ 4: 消化管粘膜の増殖帶伸長, 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, グリシン鞘の炎症性細胞浸潤, 肝型 ALP 増加など</p>														
		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, 粘膜増殖帶伸長など), ラット13週間試験の27 mg/kg/日で認められた小腸の所見(マクロファージ/多核巨細胞の浸潤), 肝細胞限局性壊死は中等度の変化。																		
副作用		<table> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>84/93例 (90.3%)</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数 (%)</td> </tr> <tr> <td>味覚異常</td> <td>28 (30.1 %)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>28 (30.1 %)</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン增加</td> <td>27 (29.0 %)</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>26 (28.0 %)</td> </tr> <tr> <td>AST (GOT) 増加</td> <td>24 (25.8 %)</td> </tr> </table>					副作用発現率	84/93例 (90.3%)	副作用の種類	例数 (%)	味覚異常	28 (30.1 %)	便秘	28 (30.1 %)	血中ビリルビン增加	27 (29.0 %)	発疹	26 (28.0 %)	AST (GOT) 増加	24 (25.8 %)
副作用発現率	84/93例 (90.3%)																			
副作用の種類	例数 (%)																			
味覚異常	28 (30.1 %)																			
便秘	28 (30.1 %)																			
血中ビリルビン增加	27 (29.0 %)																			
発疹	26 (28.0 %)																			
AST (GOT) 増加	24 (25.8 %)																			
会社		中外製薬株式会社 原薬: 輸入・製造, 製剤: 輸入・製造																		

等

<追加及び変更>

下線：追加及び変更箇所

化 学 名 ・ 別 名													
構 造 式													
効能・効果	<p>○<u>ALK</u> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>○<u>再発又は難治性のALK</u> 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫</p>												
用法・用量	<p>〈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。 〈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。</p>												
劇 薬 等 の 指 定													
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量													
毒 性													
副 作 用	<p><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></p> <table> <tr> <td>副作用発現率</td> <td><u>10/10例</u> <u>(100%)</u></td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td><u>例数 (%)</u></td> </tr> <tr> <td><u>斑状丘疹状皮疹</u></td> <td><u>4 (40 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>上気道感染</u></td> <td><u>3 (30.0 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>気管支炎</u></td> <td><u>3 (30.0 %)</u></td> </tr> <tr> <td><u>血中 AL-P 増加</u></td> <td><u>3 (30.0 %)</u></td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">等</p>	副作用発現率	<u>10/10例</u> <u>(100%)</u>	副作用の種類	<u>例数 (%)</u>	<u>斑状丘疹状皮疹</u>	<u>4 (40 %)</u>	<u>上気道感染</u>	<u>3 (30.0 %)</u>	<u>気管支炎</u>	<u>3 (30.0 %)</u>	<u>血中 AL-P 増加</u>	<u>3 (30.0 %)</u>
副作用発現率	<u>10/10例</u> <u>(100%)</u>												
副作用の種類	<u>例数 (%)</u>												
<u>斑状丘疹状皮疹</u>	<u>4 (40 %)</u>												
<u>上気道感染</u>	<u>3 (30.0 %)</u>												
<u>気管支炎</u>	<u>3 (30.0 %)</u>												
<u>血中 AL-P 増加</u>	<u>3 (30.0 %)</u>												
会 社													

**アレセンサカプセル150 mg
(アレクチニブ塩酸塩)**

[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]

第1部 (モジュール1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami T, et al.	CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant.	Cancer Cell 2011;19:679-90.	2.4 1)
4.3-2	Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al.	Fusion of a kinase gene, <i>ALK</i> , to a nucleolar protein gene, <i>NPM</i> , in non-Hodgkin's lymphoma.	Science 1994;263:1281-4.	2.4 2)
4.3-3	Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C, Henkle C, Ellingham T, Perlman EJ.	Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors.	Cancer Res 1999;59:2776-80.	2.4 3)
4.3-4	Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al.	Identification of <i>ALK</i> as a major familial neuroblastoma predisposition gene.	Nature 2008;455:930-5.	2.4 4)
4.3-5	Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.	Identification of the transforming <i>EML4-ALK</i> fusion gene in non-small-cell lung cancer.	Nature 2007;448:561-6.	2.4 5)
4.3-6	Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al.	ALK ⁻ anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK ⁺ ALCL and peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project.	Blood 2008;111:5496-504.	2.4 6) 2.5 3)
4.3-7	Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al.	Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Group d'Étude des Lymphomes de l'Adulte trials.	J Clin Oncol 2012;30:3939-46.	2.4 7) 2.5 7)
4.3-8	Brugières L, Le Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, et al.	CD30 ⁺ anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology.	Blood 1998;92:3591-8.	2.4 8) 2.5 10)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-9	Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, et al.	Short-pulse B-non-Hodgkin-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90.	Blood 2001;97:3699-706.	2.4 9) 2.5 9)

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.- 資料番号	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

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.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
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	■■■社	Method Validation for the Quantitation of RO5424802 and RO5468924 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	■■年■月■日	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	■■■社	Quantitative Determination of CH5424802 and CH5468924 in Human Plasma from Study ALC-ALCL Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	■■年■月■日	海外	社内資料	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
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	■■■	薬物動態解析報告書(代謝物解析)	—	国内	社内資料	参考	無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	■■■	統合薬物動態解析報告書	—	国内	社内資料	参考	無

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.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	永井宏和, 森鉄也, 崔 日承	再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象としたCH5424802 の第II相試験(医師主導治験)	2015/5/19～ 2017/12/10	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2-2	中外製薬株式会社	Statistical Analysis Report CTD用解析 再発又は難治性ALK陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象としたCH5424802 の第II相試験(医師主導治験)	2015/5/19～ 2017/12/10	国内	社内資料	評価	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	中外製薬株式会社	第5回安全性定期報告書	—	—	—	—	無
5.3.6-2	Roche社	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1086941	—	—	—	—	無

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.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
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(ALC-ALCL試験)	—	国内	—	評価	無
5.3.7.2 有害事象症例一覧表							
5.3.7.2-1	—	有害事象症例一覧表(ALC-ALCL試験)	—	国内	—	評価	無
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3-1	—	重篤な有害事象症例一覧表(ALC-ALCL試験)	—	国内	—	評価	無
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(ALC-ALCL試験)	—	国内	—	評価	無
5.3.7.5 臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	—	臨床検査値変動図(ALC-ALCL試験)	—	国内	—	評価	無

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.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.	WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition.	Lyon, International Agency for Research on Cancer; 2017.	2.5 1)
5.4-2	Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al.	Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group.	Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.	2.5 2)
5.4-3 (4.3-6と同じ)	Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al.	ALK ⁻ anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK ⁺ ALCL and peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project.	Blood 2008;111:5496-504.	2.4 6) 2.5 3)
5.4-4	国立がん研究センターがん対策情報センター.	地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975年～2014年).	http://ganjoho.jp/	2.5 4)
5.4-5	Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists.	The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities.	Pathol Int. 2000 Sep;50(9):696-702.	2.5 5)
5.4-6	Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al.	Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases.2001-2006.	Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.	2.5 6)
5.4-7 (4.3-7と同じ)	Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al.	Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Group d'Étude des Lymphomes de l'Adulte trials.	J Clin Oncol 2012;30:3939-46.	2.4 7) 2.5 7)
5.4-8	日本小児血液・がん学会.	疾患登録委員会 血液腫瘍集計結果.	http://www.jspoh.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/ketsueki.pdf	2.5 8)

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.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-9 (4.3-9と同じ)	Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, et al.	Short-pulse B-non-Hodgkin-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90.	Blood 2001;97:3699-706.	2.4 9) 2.5 9)
5.4-10 (4.3-8と同じ)	Brugières L, Le Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, et al.	CD30 ⁺ anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology.	Blood 1998;92:3591-8.	2.4 8) 2.5 10)
5.4-11	Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al.	Impact of the Methotrexate Administration Dose on the Need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents With Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group.	J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):897-903.	2.5 11)
5.4-12	Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, et al.	Vinblastine in Children and Adolescents With High-Risk Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the Randomized ALCL99-Vinblastine Trial.	J Clin Oncol. 2010 Sep 1;28(25):3987-93.	2.5 12)
5.4-13	日本血液学会.	造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版第2版.	金原出版.	2.5 13)
5.4-14	NCCN National Comprehensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines [®]). T-Cell Lymphomas, Version 5, 2018.	http://www.nccn.org	2.5 14)
5.4-15	ファイザー株式会社.	クリゾチニブカプセル添付文書. 2018年7月改訂(第10版).	http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/671450_4291026M1023_1_14.pdf	2.5 15)
5.4-16	ファイザー株式会社.	XALKORI [®] (crizotinib) capsules米国添付文書. Revised 12/2018.	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202570s027lbl.pdf	2.5 16)
5.4-17	Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al.	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study.	J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.	2.5 17)

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.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-18	Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al.	Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma.	Blood. 2017 Dec 21;130(25):2709-17.	2.5 18)
5.4-19	Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, et al.	Phase I / II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma.	Cancer Sci. 2014 Jul;105(7):840-6.	2.5 19)
5.4-20	武田薬品工業株式会社.	ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)注 添付文書. 2018年9月改訂(第6版).	http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400256_4291425D1021_1_09.pdf	2.5 20)
5.4-21	Chihara D, Wong S, Feldman T, Fanale MA, Sanchez L, Connors JM, et al.	Outcome of patients with relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma who have failed brentuximab vedotin.	Hematol Oncol. 2018 Sep 12:1-4.	2.5 21)
5.4-22	日本小児血液・がん学会.	小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン2016年版第3版.	金原出版.	2.5 22)
5.4-23	Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, et al.	Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan.	Br J Haematol. 2006 Mar;132(5):594-7.	2.5 23)
5.4-24	Woessmann W, Peters C, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora K-W, Diloo D, et al.	Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents - a Berlin-Frankfurt-Münster group report.	Br J Haematol. 2006 Apr;133(2):176-82.	2.5 24)
5.4-25	Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, Leverger G, Lutz P, Paillard C, et al.	Single-Drug Vinblastine As Salvage Treatment for Refractory or Relapsed Anaplastic Large-Cell Lymphoma: A Report From the French Society of Pediatric Oncology.	J Clin Oncol. 2009 Oct 20;27(30):5056-61.	2.5 25)
5.4-26	Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C, et al.	Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children - a report from the French Society of Pediatric Oncology.	Ann Oncol. 2000 Jan;11(1):53-8.	2.5 26)

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.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-27	Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, Burkhardt B, Rossig C, Kremens B, et al.	Relapsed or Refractory Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Children and Adolescents After Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) - Type First-Line Therapy: A BFM-Group Study.	J Clin Oncol. 2011 Aug 1;29(22):3065-71.	2.5 27)
5.4-28	武田薬品工業株式会社.	アドセトリス点滴静注用 50 mg申請資料概要 第2部(モジュール2)CTDの概要(サマリー)2.7.3臨床的有効性(未分化大細胞リンパ腫)	http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400006/index.html	2.5 28)
5.4-29	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.	J Clin Oncol 2007 Feb 10;25(5):579-86.	2.5 29)
5.4-30	Fukano R, Mori T, Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Iwasaki F, et al.	Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan.	Br J Haematol. 2015 Feb;168(4):557-63.	2.5 30)
5.4-31	F. Hoffmann-La Roche Ltd.,	Alectinib Investigator's Brochure Version Number 8.	September 2017:43.	2.7.2 1)
5.4-32	Anderson BJ, Holford NH.	Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics.	Annu Rev Pharmacol Toxicol.2008; 48: 303-32.	2.7.2 2)
5.4-33	厚生労働省.	平成28年国民健康・栄養調査報告.	平成29年.	2.7.2 3)

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1） 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報	
1.9	一般的名称に係る文書
1.13.4	その他の資料
1.13.5	eCTDの形式に関する留意事項等
第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）	
2.3	品質に関する概括資料
2.6	非臨床試験の概要文及び概要表
第3部（モジュール3） 品質に関する文書	
3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書	
4.2	試験報告書
第5部（モジュール5） 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	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
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	臨床薬力学（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
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書