アレセンサカプセル 150mg
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

Confidential-秘

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2

Confidential-秘

Confidential-秘

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アレクチニブ塩酸塩は，中外製薬株式会社で創製された未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害剤であり，ALK を選択的に阻害することにより，腫瘍細胞の増殖を阻害し，アポトーシスを誘導することで，抗腫瘍効果を示すと考えられている。本邦では，アレクチニブとして150 mg を含有した製剤（販売名「アレセンサ®カプセル150 mg」，以下，本剤）が，「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」及び「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・効果で承認されている。

現在，*ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象とした国内医師主導第 II 相試験（TACKLE 試験/NCCH1712/MK003。以下，本試験）が実施されている。本試験は一次登録後に次世代シーケンサー（NGS）検査を実施し，*ALK* 遺伝子異常を有する生後7カ月以上の希少がん患者を対象として二次登録を行い，アレクチニブの有効性，安全性及び薬物動態（PK）を評価している。

当該試験結果，及び*ALK* 遺伝子異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫の小児患者を対象とした国内医師主導第 I 相試験（PANDA 試験/NCCH1708）の有効性，安全性及び PK の結果を主たる根拠として，成人及び小児における「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を本剤の効能・効果に追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

臨床に関する概括評価については2.5項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1　開発の経緯図に示す。

Confidential-秘

Confidential-秘

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目		国内	海外	試験内容	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
臨床	第I相	○		NCCH1708試験	⑤ [redacted]							（継続中）
臨床	第II相	○		NCCH1712試験	⑦ [redacted]							（継続中）

Confidential-秘

Confidential-秘

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1　外国における承認申請状況 2
1.6.2　代表的な外国添付文書の和訳概要 3
1.6.2.1　米国添付文書の和訳概要 3
1.6.2.2　欧州添付文書の和訳概要 17
1.6.3　米国における添付文書 24
1.6.4　欧州における添付文書 45
1.6.5　企業中核データシート(Core Data Sheet) 89

Confidential-秘

Confidential-秘

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

アレセンサカプセル150mg（以下，本剤）の外国における承認申請状況を以下に記載する。

「クリゾチニブに不応又は不耐容の *ALK* 陽性の転移性非小細胞肺癌」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月に欧州連合（EU：European Union）で条件付き承認を取得し，103の国又は地域で承認を取得している。

また，「*ALK* 陽性の進行非小細胞肺癌へのアレセンサ単剤での一次治療」については，米国，EU でそれぞれ，2017年11月，2017年12月に承認を取得し，100の国又は地域で承認を取得している。

「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」については，2023年11月に米国及び欧州で申請を行った。2024年4月に米国で承認を取得し、2024年6月に欧州で European Commission による承認を取得した。

[redacted]

本剤の代表的な外国添付文書として，米国添付文書及び欧州添付文書の和訳概要を1.6.2に，米国添付文書の原文，欧州添付文書の原文及び本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）をそれぞれ1.6.3，1.6.4，1.6.5に添付する。

Confidential-秘

Confidential-秘

1.6.2　代表的な外国添付文書の和訳概要

1.6.2.1　米国添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として，米国の添付文書(2024年4月版)の和訳概要を以下に示す。

販売名

ALECENSA® (Alectinib) capsules

1　効能・効果

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ーゼ(ALK)陽性非小細胞肺癌（NSCLC）（4 cm 以上の腫瘍又はリンパ節陽性）の腫瘍切除後の成人患者における補助療法を適応とする*［用法・用量（2.1）参照］*。

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ーゼ(ALK)陽性転移性非小細胞肺癌(NSCLC)患者の治療を適応とする。

2　用法・用量

2.1　患者の選択

腫瘍組織における ALK 陽性の存在に基づいて，アレセンサによる NSCLC の術後補助療法の対象患者選択すること*［効能・効果（1.1）及び臨床試験（14.1）参照］*。

腫瘍組織又は血漿試料における ALK 陽性の存在に基づいて，アレセンサによる転移性 NSCLC の治療対象患者を選択すること*［「効能・効果（1）」及び「臨床試験（14）」を参照］*。血漿試料で ALK 遺伝子再構成が検出されない場合，可能であれば腫瘍組織を検査すること。

NSCLC における ALK 遺伝子再構成を検出するための FDA が承認した検査については，http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics を参照。

2.2　用法・用量

- アレセンサの推奨用量は 600 mg を 1 日 2 回経口投与である*［臨床薬理(12.3)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。術後補助療法における投与は，合計 2 年間又は再発もしくは許容できない毒性が認められるまでとする。
- 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，次回投与分を予定された時刻に服用すること。

2.3　副作用に対する用量調節

重度の肝障害（Child-Pugh C）を有する患者におけるアレセンサの推奨用量は、450mg を1日2回経口投与である*［特定集団における使用（8.7）および臨床薬理（12.3）を参照］*。

- アレセンサの減量スケジュールを表 1 に示す。

表1:アレセンサの減量スケジュール

減量スケジュール	用量レベル
開始用量	600 mg を1日2回経口投与
1回目の減量	450 mg を1日2回経口投与

Confidential-秘

Confidential-秘

2回目の減量	300 mg を1日2回経口投与

患者が300 mg の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。

Confidential-秘

Confidential-秘

表2:副作用に対するアレセンサの用量調節

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≦2×ULN	ベースライン又は3×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×ULN を超える増加，かつ総ビリルビンの2×ULN を超える増加であって，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。
総ビリルビンの3×ULN を超える増加	ベースライン又は1.5×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。
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×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	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。 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。 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。

Confidential-秘

Confidential-秘

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 増加，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。
溶血性貧欠血	溶血性貧血が疑われる場合は，アレセンサを休薬する。溶血性貧血が回復した時点で，減量して再開するか，恒久的に中止する。

[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＝ 血中クレアチンホスホキナーゼ
[b] 心拍数60拍/分(bpm)未満

3　剤形・含量
150 mg 硬カプセル剤，白色，キャップに黒インクで「ALE」，本体に黒インクで「150 mg」と印字。

4　禁忌
なし。

5　警告及び使用上の注意
5.1　肝毒性
アレセンサの投与を受けた患者において、薬物性肝障害を含む重度の肝毒性が発現した。アレセンサの投与を受けた患者の併合安全性解析対象集団 *［副作用 （6.1項） 参照］* では、肝毒性は41%の患者に認められ、Grade 3以上の肝毒性は8%であった。ALINA 試験では、アレセンサの投与を受けた患者の61%に肝毒性が発現した。Grade 3以上の肝毒性は4.7%であった。トランスアミナーゼ上昇の大部分（136例中72%）は投与開始後3ヵ月以内に発現した。肝毒性による投与中止は、併合安全性解析対象集団でアレセンサの投与を受けた患者の3.6%、ALINA 試験で投与を受けた患者の1.6%で認められた。
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]*

5.2　間質性肺疾患(ILD)/肺臓炎
アレセンサの投与を受けた患者に ILD が発現した。
併合安全性解析対象集団 *［副作用 （6.1項） 参照］* では、アレセンサ投与患者の1.3%に ILD/肺臓炎が発現し、0.4%に Grade 3の ILD/肺臓炎が発現した。
併合安全性解析対象集団の5例 （0.9%） が ILD/肺臓炎のためにアレセンサの投与を中止した。Grade 3以上の ILD/肺臓炎の発現までの期間の中央値は2.1ヵ月 （範囲:0.6ヵ月~3.6ヵ月） であった。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*

Confidential-秘

Confidential-秘

(6)を参照]。

5.3　腎機能障害

アレセンサの投与を受けた患者において、死亡例を含む腎機能障害が認められた。
併合安全性解析対象集団では*［副作用（6.1項）を参照］*、アレセンサの投与を受けた患者の12%に腎機能障害が発現し、1.7%に Grade 3以上の事象が認められ、そのうち0.4%は致死的な事象であった。Grade 3以上の腎機能障害が発現するまでの期間の中央値は3.7ヵ月（範囲:0.5~31.8ヵ月）であった。腎機能障害により患者の2.4%で用量変更が必要となった。
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]*

5.4　徐脈

アレセンサの投与を受けた患者で症候性徐脈が認められた。
併合安全性解析対象集団では*［副作用（6.1項）を参照］*、アレセンサの投与を受けた患者の11%に徐脈が認められた。アレセンサの投与を受け、連続心電図（ECG）が得られた患者521例の20%で、投与後の心拍数が50回/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]*

5.5　重度の筋肉痛及びクレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加

アレセンサの投与を受けた患者に重度の筋肉痛及び CPK 増加が発現した。
併合安全性解析対象集団*［副作用（6.1項）参照］*では、筋肉痛（筋肉及び筋骨格系に関連する反応を含む）がアレセンサの投与を受けた患者の31%に発現し、0.8%が Grade 3以上であった。筋肉痛事象により患者の2.1%で用量変更が必要となった。
併合安全性解析対象集団では、 CPK の臨床検査データが得られた491例のうち、 アレセンサの投与を受けた患者の56%に CPK 増加が発現し、Grade 3以上は6%であった。Grade 3以上の CPK 増加が発現するまでの期間の中央値は15日（四分位範囲:-15-337日）であった。CPK 増加による用量変更は患者の5%で行われた。
ALINA 試験では、CPK 検査データが得られた患者128例の77%に CPK 増加が認められ、Grade 3以上の増加は6%であった。
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]*

5.6　溶血性貧血

アレセンサの投与を受けた患者に溶血性貧血が発現した。
アレセンサでは、市販後において、直接抗グロブリン試験（DAT）陰性の症例を含む溶血性貧血が最初に報告された。その後、ALINA 試験で溶血性貧血の判定のための評価を収集したところ、アレセンサの投与を受けた患者の3.1%で溶血性貧血が認められた。

Confidential-秘

Confidential-秘

溶血性貧血が疑われる場合は，アレセンサを休薬し，適切な臨床検査を開始すること。溶血性貧血が確定した場合，回復した時点で減量して再開するか，アレセンサの恒久的な中止を検討すること［*「用法・用量（2.3）」を参照*］。

5.7　胚・胎児毒性

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。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]*

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用についての詳細は他項を参照のこと。

- 肝毒性［*警告及び使用上の注意(5.1)参照*］
- 間質性肺疾患(ILD)/肺臓炎［*警告及び使用上の注意(5.2)参照*］
- 腎機能障害［*警告及び使用上の注意(5.3)参照*］
- 徐脈［*警告及び使用上の注意(5.4)参照*］
- 重度の筋肉痛及びクレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加［*警告及び使用上の注意(5.5)参照*］
- 溶血性貧血［*警告及び使用上の注意(5.6)参照*］
- 胚・胎児毒性警告及び使用上の注意［*警告及び使用上の注意(5.7)参照*］

6.1　臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件で行われるため，ある薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また，臨床試験でみられた副作用発現率が実際の臨床においてみられる副作用発現率を反映するとも限らない。

ALK 陽性 NSCLC に対する術後補助療法

ALINA 試験（切除後の ALK 陽性 NSCLC 患者の補助療法としての多施設共同、非盲検、無作為化試験）において、アレセンサの安全性を評価した［*臨床成績（14.1項）参照*］。DFS の解析時、曝露期間の中央値はアレセンサ群で23.9ヵ月、プラチナ製剤ベースの化学療法群で2.1ヵ月であった。

アレセンサの投与を受けた患者の13%に重篤な副作用が発現した。最も高頻度に認められた重篤な副作用（1%超）は、肺炎（3.9%）、虫垂炎（3.1%）、及び急性心筋梗塞（1.6%）であった。患者の5%が有害事象により ALECENSA の投与を永続的に中止した;投与中止に至った主な副作用（1%超）は肺臓炎及び肝毒性であった。

患者の27%が副作用により ALECENSA の投与を中断した。2%を超える患者で投与中断を要した副作用は、肝毒性、血中 CPK 増加、COVID-19、筋肉痛、腹痛及び肺炎であった。

副作用により ALECENSA を減量した患者は26%であった。2%を超える患者で減量を要した副作用は、肝毒性、血中 CPK 増加、発疹、徐脈及び筋肉痛であった。

ALINA 試験で認められた主な副作用及び臨床検査値異常を表3及び表4に要約する。

表3:ALINA 試験でアレセンサの投与を受けた患者に発現した副作用（10%超）

副作用	アレセンサ 128例		化学療法120例	
	All Grade(%)	Grade 3–4(%)	All Grade(%)	Grade 3–4(%)

Confidential-秘

Confidential-秘

肝胆道系障害				
肝毒性 [a]	61	4.7*	13	0
胃腸障害				
便秘	42	0.8*	25	0.8*
腹痛 [b]	13	0	10	1.7*
下痢 [c]	13	0.8*	9	1.7*
筋骨格				
筋肉痛 [d]	34	0.8*	1.7	0
感染症及び寄生虫症				
COVID-19	29	0	0.8	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労 [e]	25	0.8*	28	4.2*
浮腫 [f]	16	0	1.7	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹 [g]	23	1.6*	10	0
呼吸器系障害				
咳 [h]	20	0.8*	3.3	0
呼吸困難 [i]	13	0.8*	2.5	0
腎臓				
腎機能障害	16	0.8*	9	0
神経系障害				
味覚異常[k]	13	0	3.3	0
頭痛	11	0	7	0
臨床検査				
体重増加	13	0.8*	0.8	0
心臓障害				
徐脈[l]	12	0	0	0

Confidential-秘

Confidential-秘

NCI CTCAE 第5.0版に基づく

* いずれの事象も Grade 3である。

a アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、胆汁酸増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、非抱合血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝毒性、高ビリルビン血症、肝機能検査値上昇、黄疸眼、トランスアミナーゼ上昇を含む。

b 腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、腹部圧痛、心窩部不快感、消化器痛を含む。

c 大腸炎及び下痢を含む。

d 筋肉疲労、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋肉痛を含む。

e 無力症及び疲労を含む。

f 浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、顔面腫脹及び末梢性腫脹を含む。

g ざ瘡様皮膚炎、水疱性皮膚炎、薬疹、湿疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹、乾皮症を含む。

h 咳嗽及び湿性咳嗽を含む。

i 呼吸困難及び労作時呼吸困難を含む。

j 高窒素血症、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、糸球体濾過率減少、高クレアチニン血症、腎機能障害、腎不全を含む。

k 味覚異常、味覚障害を含む。

l 徐脈及び洞性徐脈を含む。

ALINA 試験でアレセンサの投与を受けた患者の10%未満に発現した臨床的に重要な副作用:悪心（8%）、嘔吐（7%）、視覚障害（4.7%;霧視、視力低下、光視症を含む）、口内炎（4.7%;口内炎及び口腔内潰瘍形成を含む）、光線過敏性反応（3.9%）及び肺臓炎（2.3%）。

表4:ALINA 試験でアレセンサを投与した患者の20%超に発現した臨床検査値のベースラインからの悪化

パラメータ	**アレセンサ 128例**		**化学療法 120例**	
	All Grade(%)	Grade 3–4(%)	All Grade(%)	Grade 3–4(%)
生化学検査				
CPK 増加	77	8	8	1.7*
AST 増加	75	0.8*	25	0
ビリルビン増加	68	2.3*	4.2	0
アルカリホスファターゼ増加	64	0	14	0
ALT 増加	57	2.3*	28	0
クレアチニン増加	41	0	23	0
尿酸値上昇	30	0	19	0
血液学検査				
ヘモグロビン減少	69	0	67	0.8*

NCI CTCAE 第5.0版に基づく

*すべての事象がグレード

未治療の ALK 陽性転移性 NSCLC

ALEX試験において，ALK陽性NSCLC患者152例を対象としてアレセンサの安全性を評価した。アレセンサへの曝露期間中央値は17.9カ月であった。ALEX 試験集団（n=303）の患者特性は，年齢中央値56歳，年齢65歳未満（77%），女性（56%），白人（50%），アジア人（46%），腺

Confidential-秘

Confidential-秘

癌組織型（92%），喫煙歴なし（63%），ECOG PS 0又は1（93%）であった。
重篤な有害事象がアレセンサを投与した患者の28%で発現し，2%以上で報告された重篤な有害事象は肺炎（4.6%）及び腎機能障害（3.9%）であった。Grade 3以上の有害事象はアレセンサ投与群の患者の41%で報告された。致死的な有害事象がアレセンサを投与した患者の3.3%で発現し，腎機能障害（2例），突然死，心停止，肺炎（各1例）であった。11%の患者で副作用によってアレセンサの投与が恒久的に中止された。1%以上の患者でアレセンサの投与中止に至った副作用は，腎機能障害（2.0%），高ビリルビン血症（1.3%），ALT 増加（1.3%），AST 増加（1.3%）であった。有害反応によるアレセンサの投与中断は20%の患者で発生した。2%以上の患者で投与中断を必要とした副作用は ALT 上昇、肺炎などであった。有害反応によるアレセンサの減量は患者の17%に認められました。2%以上の患者で減量を必要とした副作用は、高ビリルビン血症、AST 上昇、ALT 上昇などであった。
表 5及び表 6に，ALEX試験で最も認められた副作用及び臨床検査値異常を示す。

表5: ALEX試験のアレセンサ投与群の患者で発現した副作用（NCI CTCAE全Gradeで10%を超えるもの，又はGrade 3～4で2%以上のもの）

副作用	アレセンサ 152例		クリゾチニブ 151例	
	All Grade(%)	Grade 3–4(%)	All Grade(%)	Grade 3–4(%)
消化器				
便秘	34	0	33	0
悪心	14	0.7	48	3.3
下痢	12	0	45	2.0
全般				
疲労	26	1.3	23	0.7
浮腫 [b]	22	0.7	34	0.7
筋骨格系				
筋肉痛 [c]	23	0	4.0	0
皮膚				
発疹 [d]	15	0.7	13	0
心臓				
徐脈 [e]	11	0	15	0
腎臓				
腎機能障害 [f]	12	3.9*	0	0

NCI CTCAE = NCI による有害事象共通用語規準；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SOC = 器官別大分類。
[a] 疲労及び無力症を含む。
[b] 末梢性浮腫，浮腫，眼瞼浮腫，限局性浮腫，顔面浮腫を含む。
[c] 筋肉痛及び筋骨格痛を含む。
[d] 発疹，斑状丘疹状皮疹，ざ瘡様皮膚炎，紅斑，全身性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹，剥脱性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。
[e] 徐脈及び洞性徐脈の報告例を含むが，連続 ECG 評価に基づくものではない。
[f] 血中クレアチニン増加，クレアチニン腎クリアランス減少，糸球体濾過率減少及び急性腎障害を含む。
* Grade 5の有害事象2件を含む。

Confidential-秘

Confidential-秘

その他の臨床的に重要な副作用として，アレセンサの投与を受けた患者に体重増加(9.9%)，光線過敏性反応(5.3%)，口内炎(3.3%)，間質性肺疾患(1.3%)及び薬物性肝障害(1.3%)が認められた。

表6：ALEX 試験に登録された患者の10%以上に認められた治験薬投与後に発現した臨床検査値の悪化

パラメータ	アレセンサ 152例		クリゾチニブ 151例	
	全Grade(%)	Grade3–4(%)	全 Grade(%)	Grade3–4(%)
生化学検査				
高ビリルビン血症[a]	54	5	4.7	0
AST 上昇[b]	50	6	56	11
アルカリホスファターゼ増加[c]	50	0	44	0
ALT 上昇[c]	40	6	62	16
クレアチニンの増加[c, d]	38	4.1	23	0.7
CPK 上昇[e]	37	2.8	52	1.4
低カルシウム血症[a]	29	0	61	1.4
高血糖[f]	22	2.2	19	2.3
低ナトリウム血症[g]	18	6	20	4.1
低カリウム血症[c]	17	2	12	0.7
低アルブミン血症[h]	14	0	57	3.4
高カリウム血症[c]	12	1.4	16	1.4
低リン酸血症[i]	9	1.4	25	2.7
γ-グルタミルトランスフェラーゼの増加[j]	7	0.7	39	4.1
血液学的検査				
貧血[c]	62	7	36	0.7
リンパ球減少症[a]	14	1.4	34	4.1
好中球減少症[c]	14	0	36	7

注：NCI による有害事象共通用語規準 v4.03に基づく。米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 v 4.03に基づく。ベースライン後の臨床検査評価がない患者は除外した。

[a] アレクチニブ群147例(うち1例はベースライン値が欠測)，クリゾチニブ群148例

[b] アレクチニブ群147例(うち2例はベースライン値が欠測)，クリゾチニブ群148例

[c] アレクチニブ群147例，クリゾチニブ群148例

[d] ULN の定義に基づきクレアチニンが増加している患者

[e] アレクチニブ群143例(このうち14例でベースライン値が欠測)，クリゾチニブ群143例(このうち13例でベースライン値が欠測)

[f] アレクチニブ群134例(うち18例でベースライン値が欠測)，クリゾチニブ群131例(うち8例でベースライン値が欠測)

[g] アレクチニブ群147例，クリゾチニブ148例(うち1例はベースライン値が欠測)

[h] アレクチニブ群146例(うち1例はベースライン値が欠測)，クリゾチニブ148例(うち1例はベースライン値が欠測)

[I] アレクチニブ群145例(うち2例はベースライン値が欠測)，クリゾチニブ群148例(うち4例はベースライン値が欠測)

[j] アレクチニブ群143例(うち4例はベースライン値が欠測)，148例(うち5例はベースライン値が欠測)。

Confidential-秘

Confidential-秘

クリゾチニブによる治療歴のある ALK 陽性転移性 NSCLC

2つの臨床試験（NP28761試験及び NP28673試験）において，アレセンサの投与を受けた ALK 陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者253例を対象に，アレセンサの安全性を評価した。アレセンサへの曝露期間の中央値は9.3カ月であった。169例（67%）が6カ月超，100例（40%）が1年超アレセンサに曝露された。集団特性は，年齢中央値53歳，年齢65歳未満（86%），女性（55%），白人（74%），アジア人（18%），NSCLC 腺癌組織型（96%），喫煙歴なし又は喫煙歴あり（98%），ECOG Performance Status（PS）0又は1（91%），化学療法歴あり（78%）であった。

重篤な副作用が患者の19%に発現した。最も多く報告された重篤な副作用は肺塞栓症（1.2%），呼吸困難（1.2%），高ビリルビン血症（1.2%）であった。致死的な副作用が患者の2.8%に発現し，出血（0.8%），腸管穿孔（0.4%），呼吸困難（0.4%），肺塞栓症（0.4%），心内膜炎（0.4%）であった。6%の患者で副作用によってアレセンサの投与が恒久的に中止された。恒久的な投与中止に至った副作用で最も多くみられたものは，高ビリルビン血症（1.6%），ALT 値増加（1.6%），AST 値増加（1.2%）であった。全体では，推奨用量で治療を開始した患者の23%に1回以上の減量が必要となった。初回減量までの期間の中央値は48日であった。減量又は休薬に至った副作用で最も多くみられたものは，ビリルビン増加（6%），CPK 増加（4.3%），ALT 増加（4.0%），AST 増加（2.8%）及び嘔吐（2.8%）であった。

表 7及び表 8に，NP28761試験及び NP28673試験で多く認められた副作用及び臨床検査値異常を示す。

表7：NP28761試験及び NP28673試験の患者の10%以上（全 Grade）又は2%以上（Grade 3～4）で発現した副作用

副作用	アレセンサ 253例	
	All Grade (%)	Grade3–4 (%) *
疲労 [a]	41	1.2
便秘	34	0
浮腫 [b]	30	0.8
筋肉痛 [c]	29	1.2
咳嗽	19	0
発疹 [d]	18	0.4
悪心	18	0
頭痛	17	0.8
下痢	16	1.2
呼吸困難	16	3.6 [e]
背部痛	12	0
嘔吐	12	0.4
体重増加	11	0.4
視覚障害 [f]	10	0

* 有害事象共通用語規準(CTCAE)第4.0版に基づく

[a] 疲労及び無力症を含む

[b] 末梢性浮腫，浮腫，全身性浮腫，眼瞼浮腫，眼窩周囲浮腫を含む

[c] 筋肉痛及び筋骨格痛を含む

[d] 発疹，斑状丘疹状皮疹，ざ瘡様皮膚炎，紅斑，全身性皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹及び斑状皮疹を含む

[e] Grade5の事象を1件含む

[f] 霧視，硝子体浮遊物，視力障害，視力低下，眼精疲労及び複視を含む

Confidential-秘

Confidential-秘

NP28761試験及び NP28673試験ではさらに，臨床的に重要な副作用として，アレセンサに曝露された患者の9.9%で光線過敏症が発現した。患者には日光への曝露を避け，広域スペクトル対応の日焼け止めを使用するよう指導した。Grade 2の光線過敏症の発現率は0.4%であり，残りの事象の重症度は Grade 1であった。

表8：NP28761試験及び NP28673試験の患者の20%超で治療により発現した臨床検査値の悪化

パラメータ	アレセンサ N=250	
	全 Grade (%)	Grade 3～4 (%)*
血液生化学検査		
AST 増加	51	3.6
アルカリホスファターゼ増加	47	1.2
CPK 増加 [a]	43	4.6
高ビリルビン血症	39	2.4
高血糖 [b]	36	2.0
ALT 増加	34	4.8
低カルシウム血症	32	0.4
低カリウム血症	29	4.0
クレアチニン増加 [c]	28	0
低リン血症	21	2.8
低ナトリウム血症	20	2.0
血液学的検査		
貧血	56	2.0
リンパ球減少症 [d]	22	4.6

* CTCAE v4.0に基づく。

[a] CPK については n=218（これらの患者のうち91例でベースライン値が欠測）。

[b] 空腹時血糖値については n=152（これらの患者のうち5例でベースライン値が欠測）。

[c] ULN の定義に基づいてクレアチニンが増加した患者のみ。

[d] 白血球については n=217（これらの患者のうち5例でベースライン値が欠測）。

8　特別な集団への投与

8.1　妊娠

リスクの要約

アレセンサは動物試験結果及び作用機序に基づき，妊婦に投与したときに胎児に悪影響を及ぼすおそれがある *［臨床薬理(12.1)参照］*。妊婦に対するアレセンサの投与についてのデータは得られていない。

妊娠ラット及びウサギの器官形成期にアレクチニブを強制経口投与したところ，胚・胎児毒性及び流産が母体毒性用量で認められ，その曝露量はヒトにアレクチニブ600 mg1日2回を投与したときの曝露量の約2.7倍であった*(データ参照)*。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。米国の一般人口において，臨床的に認知されている妊娠における著明な先天障害と流産の背景リスクは，それぞれ2～4%及び15～20%と推定される。

データ

動物データ

ウサギを対象とした胚・胎児予備試験では，器官形成期にアレクチニブを強制経口投与したところ，妊娠ウサギ6匹中3匹で母体毒性量27 mg/kg/日（アレクチニブ 600 mg を1日2回投与したヒトの推定曲線下面積［$AUC_{0\text{-}24h,ss}$］の約2.9倍）で流産又は胚・胎児の完全な死亡に至った。この投与群の残り3匹の妊娠ウサギでは，胎児がほとんど生きておらず，胎児及び胎盤の重量が減少し

Confidential-秘

Confidential-秘

ており，食道後方に鎖骨下動脈があった。ラットの胚・胎児発生予備試験では，器官形成期にアレクチニブを投与したところ，27 mg/kg/日ですべての妊娠ラットが出生児を完全に喪失した（アレクチニブ 600 mg を1日2回投与したヒトの推定 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の約4.5倍）。9 mg/kg/日以上の用量（アレクチニブ 600 mg を1日2回投与したヒトの推定 $AUC_{0\text{-}24h,ss}$ の約2.7倍）では，母体毒性の他，胎児体重減少，尿管拡張，胸腺拡張，小さい心室及び薄い心室壁，仙椎数及び尾椎数の減少などの発生毒性が認められた。

8.2　授乳婦

リスクの要約

ヒト母乳中のアレクチニブ又はその代謝物の存在，授乳中の乳児に対するアレクチニブの影響又は泌乳への影響については，知見が得られていない。授乳中の乳児でアレクチニブの重篤な副作用が発現する可能性があるため，授乳中の女性には投与中及び最終投与後1週間は授乳しないよう指導すること。

8.3　生殖能を有する者

アレセンサは、妊婦に投与されると胎児に害を及ぼす可能性があります*［特定集団における使用（8.1）を参照］*。

妊娠検査

アレセンサの投与を開始する前に、生殖可能な女性の妊娠状態を確認してください*［特定集団における使用（8.1）を参照］*。

避妊

女性

妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。妊娠可能な女性には，アレセンサの投与中及び最終投与後1週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与(8.1)参照］*。

男性

遺伝毒性所見に基づき，パートナーが妊娠可能な女性である男性には，アレセンサの投与期間中及び最終投与後3ヵ月間は有効な避妊法を用いるよう指導すること*［非臨床毒性(13.1)参照］*。

8.4　小児等への投与

小児患者におけるアレセンサの安全性及び有効性は確立されていない。

動物データ

アレクチニブを用いた幼若動物試験は実施していない。一般毒性試験では，ヒトにアレクチニブ 600 mg を1日2回投与したときの曝露量の約4.5倍以上の曝露量となる用量のアレクチニブをラットに投与したところ，成長中の歯及び骨に変化が認められた。歯の所見は，エナメル芽細胞と象牙芽細胞層の組織病理学的配列異常と共に，変色と歯の大きさの変化を含んだ。また，海綿骨の減少及び大腿骨及び胸骨の破骨細胞活性の増加が認められた。

8.5　高齢者への投与

NP28761、NP28673、ALEX および ALINA で調査された533人の患者のうち19%が65歳以上であった（3.2%が75歳以上）。年齢による有効性の全体的な差は観察されなかった。探索的解析による

Confidential-秘

Confidential-秘

と、65歳以上の患者では65歳未満の患者に比べて重篤な有害事象の発現率が高く（38%対25%）、治療中止に至る有害事象の頻度が高く（18%対6%）、用量の変更が多い（48%対35%）ことが示唆された。

8.6　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランスが30 mL/min 未満)又は末期腎疾患を有する患者におけるアレセンサの安全性については検討されていない*［臨床薬理(12.3)参照］*。

8.7　肝機能障害

軽度(Child-Pugh 分類 A)又は中等度(Child-Pugh 分類 B)の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない。重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)を有する患者では，アレクチニブの曝露量の増加が認められた。重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)を有する患者に対するアレセンサの推奨用量は450 mg1日2回経口投与である*［用法・用量(2.2)及び臨床薬理(12.3)参照］*。

Confidential-秘

Confidential-秘

1.6.2.2　欧州添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として，欧州の添付文書(2026年3月版)の和訳概要を以下に示す。

1　販売名

Alecensa 150 mg hard capsules

3　剤形

硬カプセル剤。長さ19.2 mm の白色の硬カプセル剤で，キャップには黒字で「ALE」，本体には黒字で「150 mg」と印字されている。

4　臨床関連事項

4.1　効能・効果

- アレセンサ単剤療法は、再発リスクが高い ALK 陽性 NSCLC 成人患者に対する完全腫瘍切除後の補助療法を適応とする（選択基準については 5.1 項を参照）。

- 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。

4.2　用法・用量

アレセンサによる治療は，抗がん剤の使用経験のある医師が開始し，監督すること。ALK陽性NSCLC患者の選択にはバリデートされたALK測定法が必要である。アレセンサによる治療を開始する前にALK陽性NSCLCの状態を確認すること。

- 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

切除したNSCLCに対する術後補助療法

アレセンサの投与は、再発又は許容できない毒性が認められるまで、あるいは 2 年間継続する。

進行NSCLCの治療

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

Confidential-秘

Confidential-秘

有害事象に対処するため，アレセンサの用量を調節(減量，休薬又は投与中止)を要することがある。アレセンサの用量を減量する場合，忍容性に基づき150 mg の減量を1日2回行う。患者が300 mg の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。

表1　用量調節スケジュール

	服薬用量
通常用量	600 mg を1日2回
1回目の用量減量	450 mg を1日2回
2回目の用量減量	300 mg を1日2回

表2　副作用に対する用量変更方法(4.4及び4.8を参照)

CTCAE Grade	アレセンサ投与
ILD/肺臓炎(重症度の Grade にかかわらない)	ILD/肺臓炎の他の可能性がある原因が特定されていない限り，投与を直ちにかつ永続的に中止する。
Grade 3以上(＞5×ULN)の ALT 又は AST 増加，かつ総ビリルビン≦2×ULN	ベースライン又は Grade 1以下(3×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×ULN)の ALT 又は AST 増加，かつ総ビリルビン＞2×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)	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。 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。 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。
Grade 4の徐脈 [a] (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，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，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。 再発した場合は投与を永続的に中止する。

Confidential-秘

Confidential-秘

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 増加，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。
ヘモグロビン10 g/dL 未満の溶血性貧血(Grade 2以上)	回復するまで休薬し，その後減量して投与を再開する(表1参照)。

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
[a] 心拍数60拍/分(bpm)未満

- 特別な集団

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 を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)。

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，アレクチニブは腎から排泄されていないため，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)。

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。

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。

顕著に体重が重い場合(>130 kg)
アレセンサの薬物動態シミュレーションで，顕著に体重が重い場合(>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。

- 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行わなければならない(5.2を参照)。

4.3　禁忌
アレクチニブ又は6.1記載の添加剤に対する過敏症

[6.1 添加剤の一覧]

<u>カプセル内容物</u>
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

Confidential-秘

Confidential-秘

ステアリン酸マグネシウム
カルメロースカルシウム

カプセルシェル
ヒプロメロース
カラギーナン
塩化カリウム
酸化チタン(E171)
トウモロコシデンプン
カルナバロウ

印刷用インク
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

4.4　警告及び使用上の注意

- 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/肺臓炎の他の可能性のある原因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または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。

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)。

- 重度の筋肉痛及びクレアチンホスホキナーゼ(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)。

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，BO28984及びBO40336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15日であった。

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)。

- 徐脈

Confidential-秘

Confidential-秘

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)。

- 溶血性貧血

アレセンサを投与した患者に溶血性貧血が報告されている(4.8項参照)。ヘモグロビン濃度が10 g/dL 未満で溶血性貧血が疑われる場合は，アレセンサの投与を中断し，適切な臨床検査を開始すること。溶血性貧血が確認された場合は，表2に従い，回復後に減量してアレセンサの投与を再開する(4.2項参照)。

- 消化管穿孔

アレセンサを投与した高リスク患者(憩室炎の既往，消化管への転移，消化管穿孔のリスクが認識されている医薬品の併用)で消化管穿孔の症例が報告されている。消化管穿孔が発現した患者では，アレセンサの投与中止を検討すること。消化管穿孔の徴候及び症状について患者に説明し，発現した場合は速やかに相談するよう指導すること。

- 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。

- 胚・胎児毒性

アレセンサを妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。アレセンサの投与を受けている妊娠可能な女性患者さんは、アレセンサの投与期間中及び最終投与後少なくとも5週間は、効果の高い避妊法を使用しなければなりません（4.5項、4.6項及び5.3項参照）。妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者さんは、アレセンサの投与期間中及び最終投与後少なくとも3ヵ月間は、効果の高い避妊法を使用しなければなりません(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。

4.5　他剤との相互作用及び他の形態の相互作用

- 他の医薬品がアレクチニブに及ぼす影響

in vitro データに基づくと，CYP3A4はアレクチニブとその主要活性代謝物 M4の両方の代謝を仲介する主要酵素であり，CYP3A は総肝代謝の40%~50%に寄与する。M4は ALK に対して同様の *in vitro* 効力及び活性を示した。

CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン600 mg の1日1回反復経口投与とアレクチニブ600 mg の単回経口投与を併用したとき，アレクチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ51%及び73%減少し，M4の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ2.20倍及び1.79倍増加した。アレクチニブと M 4の併用に

Confidential-秘

Confidential-秘

よる曝露量への影響は小さく，C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ4%及び18%減少した。アレクチニブと M4の併用曝露量に及ぼす影響を考慮すると，アレセンサを CYP3A 誘導剤と併用投与する場合，用量調節は不要である。強力な CYP3A 誘導剤(カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファブチン，リファンピシン，セントジョーンズワート(セイヨウオトギリソウ)など)を併用している患者については，適切なモニタリングが推奨される。

CYP3A 阻害剤
強力な CYP3A 阻害剤であるポサコナゾール400 mg の1日2回反復経口投与とアレクチニブ300 mg の単回経口投与を併用したとき，アレクチニブの曝露量 C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ1.18倍及び1.75倍増加し，M4の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ71%及び25%減少した。アレクチニブと M4の併用曝露量に及ぼす影響は軽微であり，C_{max} は7%低下し，AUC_{inf} は1.36倍増加した。アレクチニブと M4の併用曝露量に及ぼす影響を考慮すると，アレセンサを CYP3A 阻害剤と併用投与する場合，用量調節は不要である。強力な CYP3A 阻害剤(リトナビル，サキナビル，テリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，ポサコナゾール，ネファゾドン，グレープフルーツ，セビリアオレンジ等)を併用している患者については適切なモニタリングが推奨される。

胃内 pH を上昇させる医薬品
プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾール 40 mg1 日 1 回を複数回投与したところ，アレクチニブ及び M4 への複合曝露に対する臨床的に関連する影響は認められなかった。したがって，アレセンサをプロトンポンプ阻害薬や胃内 pH を上昇させる他の医薬品（H2 受容体拮抗薬や制酸薬等）との併用時に用量調節は必要ない。

アレクチニブの体内動態に対するトランスポーターの影響
M4は P 糖蛋白（P-gp）の基質である。アレクチニブは P-gp を阻害するため，P-gp 阻害剤との併用が M4への曝露に対して関連した影響を及ぼすことはないと予想される。

- アレクチニブが他の医薬品に及ぼす影響

CYP の基質
In vitro では，アレクチニブ及び M4は弱い時間依存性の CYP3A4阻害作用を示し，アレクチニブは臨床濃度で弱い CYP3A4及び CYP2B6誘導能を示した。
アレクチニブ 600 mg を複数回投与したところ，感受性 CYP3A 基質であるミダゾラム（2 mg）の曝露量に影響はなかった。したがって，CYP3A 基質の併用投与に関して用量調節は必要ない。CYP3A4は別として，CYP2B6及びプレグナン X 受容体（PXR）制御酵素の誘導リスクは完全には除外できない。経口避妊薬の併用投与の効果が減少する可能性がある。

P-gp 基質
In vitro では，アレクチニブとその主要活性代謝物 M4は排出トランスポーターである P-gp の阻害剤である。したがって，アレクチニブ及び M4は，併用投与された P-gp 基質の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。アレセンサを P-gp 基質（ジゴキシン，ダビガトランエテキシラート，トポテカン，シロリムス，エベロリムス，ニロチニブ，ラパチニブ等）と併用投与する場合は，適切なモニタリングを行うことが推奨される。

乳癌耐性タンパク質(BCRP)の基質薬
In vitro では，アレクチニブ及び M4は排出トランスポーターである BCRP の阻害剤である。したがって，アレクチニブ及び M4は，併用投与された BCRP 基質の血漿中濃度を上昇させる可能性

Confidential-秘

Confidential-秘

がある。アレセンサを BCRP 基質（メトトレキサート，ミトキサントロン，トポテカン，ラパチニブ等）と併用投与する場合は，適切なモニタリングを行うことが推奨される。

4.6　受胎能，妊娠及び授乳

- 妊娠可能な女性

妊娠可能な女性には，アレセンサ投与中は妊娠を避けるよう指導しなければならない（4.4項参照）。

- 女性患者における避妊

アレセンサの投与を受けている妊娠可能な女性患者さんは、アレセンサの投与期間中及び最終投与後少なくとも5週間は、効果の高い避妊法を使用しなければならない（4.4項及び4.5項参照）。

- 男性患者における避妊

妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者さんは、アレセンサの投与期間中及び最終投与後少なくとも3ヵ月間は、効果の高い避妊法を使用しなければならない（4.4項参照）。

- 妊娠

アレクチニブを妊婦に使用したデータはないか，限られている。その作用機序に基づき，アレクチニブは妊婦に投与した場合に胎児に有害となる可能性がある。動物を対象とした試験では生殖毒性が示されている（5.3項参照）。
男性がアレセンサ服用中又はアレセンサ最終投与後の3カ月以内にパートナーである女性が妊娠した場合，男性は主治医に連絡しなければならず，女性は胎児に有害となる可能性があることについてアドバイスを求める必要がある。

- 授乳

アレクチニブ及び／又はその代謝物がヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。新生児／乳児へのリスクは除外できない。アレセンサ投与中は授乳を控えるよう母親に指導すること。

- 妊孕性

アレクチニブが受胎能に及ぼす影響を評価することを目的とした動物試験は行われていない。一般毒性試験において，雌雄生殖器に対する有害な作用は認められなかった（5.3項参照）。

4.7　自動車運転能力や機械操作能力への影響

アレセンサは自動車の運転及び機械の操作能力に軽度の影響を及ぼす。アレセンサ投与中には症候性徐脈(失神，浮動性めまい，低血圧など)又は視覚障害が発現する可能性があるため，自動車の運転又は機械の操作を行う際は注意すること(4.8項参照)。

4.8　副作用

<u>安全性プロファイルの概要</u>

ALK 陽性の切除後又は進行 NSCLC 患者533例におけるアレセンサの投与を以下に示す。主要な臨床試験では、切除した NSCLC の術後補助療法（BO40336アリナ）又は進行 NSCLC の治療（BO28984, ALEX; NP28761; NP28673）として、これらの患者にアレセンサを推奨用量600 mg を1日2回投与した。臨床試験の参加者に関する詳細な情報については5.1項を参照のこと。
BO40336（ALINA;128例）におけるアレセンサの曝露期間の中央値は23.9ヵ月であった。

Confidential-秘

Confidential-秘

BO28984（ALEX;152例）におけるアレセンサの曝露期間の中央値は28.1ヵ月であり、第 II 相臨床試験（NP28761、NP28673;253例）におけるアレセンサの曝露期間の中央値は11.2ヵ月であった。

主な副作用（ADR）（20%以上）は、便秘、筋肉痛、浮腫、貧血、発疹、ビリルビン増加、ALT 増加及び AST 増加であった。

- 副作用一覧表

各臨床試験でアレセンサの投与を受けた患者に発現した副作用の一覧を Table 3 に示す（BO40336、BO28984、NP28761、NP28673）。

表 3に一覧にした ADR は，以下の規定を用いて定義された器官別大分類及び頻度カテゴリー別に提示している：非常に高頻度（≥1/10），高頻度（≥1/100～<1/10），低頻度（≥1/1,000～<1/100），まれ（≥1/10,000～<1/1,000），非常にまれ（<1/10,000）。各器官別大分類内では，頻度及び重症度の高い順に好ましくない作用を示している。同一の頻度及び重症度の分類内では，重篤度の高い順に副作用を示している。

表3 アレセンサの臨床試験（BO40336、BO28984、NP28761、NP28673；N=533）中及び市販後期間中に報告された ADR

器官別大分類 ADR（MedDRA）	**アレセンサ** **N＝533**	
	頻度カテゴリー **（全 Grade）**	**頻度カテゴリー** **（Grade 3～4）**
血液およびリンパ系障害		
貧血[1)]	非常に高頻度	高頻度
溶血性貧血[2)]	高頻度	–*
神経系障害		
味覚不全[3)]	高頻度	低頻度
眼障害		
視機能障害[4)]	高頻度	–*
心臓障害		
徐脈[5)]	非常に高頻度	–*
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
間質性肺疾患／肺臓炎	高頻度	低頻度
胃腸障害		
下痢	非常に高頻度	高頻度
嘔吐	非常に高頻度	低頻度
便秘	非常に高頻度	低頻度
悪心	非常に高頻度	低頻度
口内炎[6)]	高頻度	低頻度
肝胆道系障害		
AST 増加	非常に高頻度	高頻度
ALT 増加	非常に高頻度	高頻度
ビリルビン増加[7)]	非常に高頻度	高頻度
アルカリホスファターゼ増加	非常に高頻度	低頻度
薬物性肝障害[8)]	低頻度	低頻度
皮膚および皮下組織障害		
発疹[9)]	非常に高頻度	高頻度
光線過敏症	高頻度	低頻度
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛[10)]	非常に高頻度	低頻度

Confidential-秘

Confidential-秘

器官別大分類 ADR（MedDRA）	アレセンサ N＝533	
	頻度カテゴリー （全 Grade）	頻度カテゴリー （Grade 3～4）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非常に高頻度	高頻度
腎および尿路障害		
血中クレアチニン増加	非常に高頻度	低頻度**
急性腎障害	高頻度	低頻度**
一般・全身障害および投与部位の状態		
浮腫[11]	非常に高頻度	低頻度
臨床検査		
体重増加	非常に高頻度	低頻度
代謝及び栄養障害		
高尿酸血症[12]	高頻度	*

* Grade 3～4 の ADR は認められなかった。

** Grade 5 の事象 1 件を含む（進行 NSCLC 患者で認められた）

1) 貧血、ヘモグロビン減少及び正色素性正球性貧血の症例を含む

2) BO40336 試験で報告された症例（N=128）

3) 味覚不全，味覚減退，味覚障害の症例を含む

4) 霧視，視力障害，硝子体浮遊物，視力低下，眼精疲労，複視，羞明，光視症の症例を含む

5) 徐脈及び洞性徐脈の症例を含む

6) 口内炎及び口腔内潰瘍形成を含む

7) 血中ビリルビン増加，高ビリルビン血症，抱合ビリルビン増加，血中非抱合ビリルビン増加の症例を含む

8) 薬物性肝障害の MedDRA 用語が報告された 2 例，及び肝生検によって薬物性肝障害が記録された Grade 4 の AST 及び ALT 増加が報告された 1 例を含む

9) 発疹，斑状丘疹状皮疹，皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎，紅斑，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，斑状皮疹及び剥脱性発疹の症例を含む

10) 筋肉痛，筋骨格痛及び関節痛の症例を含む

11) 末梢性浮腫、浮腫、全身性浮腫、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、末梢腫脹、顔面腫脹、口唇腫脹、腫脹、関節腫脹及び眼瞼腫脹の症例を含む

12) 高尿酸血症及び血中尿酸増加の症例を含む

- 主な副作用の説明

間質性肺疾患(ILD)/肺臓炎

臨床試験全体で、アレセンサの投与を受けた患者の1.7%に ILD/肺臓炎が発現し、そのうち0.4%はグレード3であり、1.1%が ILD/肺臓炎により投与を中止した、0.4%が用量変更につながった。第 III 相臨床試験 BO28984では，Grade3又は4の ILD/肺臓炎は，アレセンサ投与患者では認められなかったのに対し，クリゾチニブ投与患者では2.0%に認められた。いずれの臨床試験においても，死亡に至った ILD は認められなかった。肺臓炎を示唆する肺症状(4.2項及び4.4項を参照)について患者をモニタリングすること。

肝毒性

臨床試験全体で、3名に薬物性肝障害が認められた（このうち2名では薬物性肝障害が報告され、1名では Grade 4の AST 増加及び ALT 増加が報告され、肝生検で薬物性肝障害が確認されていた）。臨床試験全体で、副作用として AST 増加及び ALT 増加（それぞれ23.6%及び20.5%）がアレセンサの投与を受けた患者に報告されている。これらの事象の大部分は Grade 1又は Grade 2で

Confidential-秘

Confidential-秘

あり、Grade 3以上の事象は AST 増加で3.0%、 ALT 増加で3.2%に報告された。これらの事象は概ね投与開始から3ヵ月以内に発現し，多くは一過性であり，アレセンサの投与中断(それぞれ患者の2.3%及び3.6%で報告された)又は減量(それぞれ1.7%及び1.5%)により回復した。患者の1.3%及び1.5%で，それぞれ AST 及び ALT の上昇によりアレセンサの投与が中止された。
第 III 相臨床試験である BO28984試験では，Grade 3又は4の ALT 又は AST の上昇は，クリゾチニブ投与群で患者の16.6%及び10.6%に認められたのに対し，アレセンサ投与群ではそれぞれ患者の4.6%及び5.3%に認められた。
臨床試験全体では，ビリルビン上昇の副作用が，アレセンサ投与群の患者の25.9%で報告された。これらの事象の大多数は重症度が Grade 1及び2であり，Grade 3の事象は患者の3.9%で報告された。これらの事象は概ね投与開始後最初の3カ月間に発現し，通常は一過性であり，大多数は用量変更により回復した。患者の8.3%でビリルビン上昇が用量変更に至り，患者の2.1%でビリルビン上昇によってアレセンサの投与中止に至った。第 III 相臨床試験である BO28984試験では，Grade 3又は4のビリルビン上昇は，アレセンサ群の患者の5.9%で発現したのに対し，クリゾチニブ群の患者では認められなかった。
アレセンサの臨床試験では，投与患者1例（0.2%）で，ALT 又は AST が ULN の3倍以上，総ビリルビンが ULN の2倍以上に同時に上昇し，アルカリホスファターゼは正常であった。

4.4項に記載したとおり，ALT，AST 及び総ビリルビンを含む肝機能をモニタリングし，4.2項の推奨事項に従って管理する。

徐脈
臨床試験全体では，アレセンサ投与群の患者で Grade 1又は2の徐脈（11.3%）が報告されている。重症度が Grade 3以上の事象が発現した患者はいなかった。アレセンサ投与群の521例中102例（19.6%）で投与後の心拍数が50拍/分（bpm）未満であった。第 III 相臨床試験 BO28984では，投与後の心拍数が50 bpm 未満であった患者は，アレセンサ投与群では患者の12.4%であったのに対し，クリゾチニブ投与群では患者の17.6%であった。症候性徐脈を発症した患者は，4.2項及び4.4項の推奨どおりに管理すること。徐脈によってアレセンサの投与中止に至った症例はない。

重度の筋肉痛及び CPK 増加
臨床試験全体では，アレセンサを投与された患者で，筋肉痛事象（24.2%）を含む筋肉痛（35.3%），関節痛（16.3%），筋骨格痛（0.8%）の症例が報告されている。事象の大多数は Grade 1又は2であり，Grade 3の事象が5例（0.9%）で発現した。これらの有害事象によってアレセンサの用量変更が必要となったのは9例（1.7%）のみであり，これらの筋肉痛の事象によってアレセンサが投与中止となることはなかった。アレセンサの臨床試験全体では，CPK の臨床検査データが得られた491例中56.2%で CPK の上昇がみられた。Grade 3以上の CPK 上昇の発現率は5.5%であった。Grade 3以上の CPK 上昇の発現までの期間の中央値は，臨床試験全体で15日であった。CPK の上昇によって患者の5.4%で用量が変更になり，CPK 上昇によるアレセンサの投与中止は認められなかった。臨床試験 BO28984では，アレクチニブ群の1例（0.7%）及びクリゾチニブ群の2例（1.3%）で重度の関節痛が報告された。Grade 3以上の CPK の上昇は，アレセンサ群の3.3%及びクリゾチニブ群の4.6%で報告された。

溶血性貧血
臨床試験でアレセンサの投与を受けた患者の3.1%に溶血性貧血が認められた。これらは Grade 1又は2（非重篤）であり、投与中止には至らなかった（4.2項及び4.4項参照）。

消化管への影響

Confidential-秘

Confidential-秘

便秘（39.6%），悪心（18.8%），下痢（17.6%）及び嘔吐（12.4%）が最も多く報告された消化管（GI）反応であった。これらの事象の大半は重症度が軽度又は中等度であり，Grade 3の事象が下痢（1.1%），悪心（0.4%），嘔吐（0.2%）及び便秘（0.4%）で報告された。これらの事象によってアレセンサの投与中止には至らなかった。臨床試験全体では，便秘，悪心，下痢，及び／又は嘔吐の発現までの期間の中央値は21日であった。これらの事象は投与開始の1カ月後以降に頻度が低下した。第III相臨床試験BO28984では，アレクチニブ群では，Grade 3及び4の悪心、便秘が各1例（0.7%），下痢が2例（1.3%）報告され，，クリゾチニブ群では，Grade 3及び4の悪心，下痢及び嘔吐の事象の発現率は，それぞれ3.3%，2.0%及び3.3%であった。

副作用が疑われた場合の報告
医薬品承認後，その医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングするためには，副作用と疑われた事象を報告することが重要である。医療従事者は，副作用と疑われた事象を全て，Appendix V 記載の国の報告制度を通じて報告されたい。

4.9　過量投与

過量投与がみられた患者には十分な管理を行い，一般的な支持療法を開始すること。アレセンサの過量投与に対する特定の解毒剤はない。

Confidential-秘

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 (1.1)	04/2024
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)	04/2024
Warnings and Precautions (5)	04/2024

INDICATIONS AND USAGE

ALECENSA is a kinase inhibitor indicated for:

- adjuvant treatment in adult patients following tumor resection of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (tumors ≥ 4 cm or node positive) as detected by an FDA-approved test. (1.1)
- treatment of adult patients with ALK-positive metastatic NSCLC as detected by an FDA-approved test. (1.2)

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, withhold, then reduce dose, or permanently discontinue ALECENSA. (2.4, 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. (2.4, 5.2)
- Renal Impairment: Withhold ALECENSA for severe renal impairment, then resume ALECENSA at reduced dose upon recovery or permanently discontinue (2.4, 5.3).
- Bradycardia: Monitor heart rate and blood pressure regularly. If symptomatic, withhold ALECENSA then reduce dose, or permanently discontinue. (2.4, 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. (2.4, 5.5)
- Hemolytic Anemia: If hemolytic anemia is suspected, withhold ALECENSA. If hemolytic anemia is confirmed, consider resuming at a reduced dose upon resolution or permanently discontinue. (5.6)
- 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. (5.7, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence ≥20%) were hepatotoxicity, constipation, fatigue, myalgia, edema, rash and cough. (6.1)

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: 04/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Adjuvant Treatment of Resected ALK-Positive NSCLC
1.2 Treatment of Metastatic ALK-Positive NSCLC
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Dosing and Administration
2.3 Recommended Dosage for Hepatic Impairment
2.4 Dose Modifications for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hepatotoxicity
5.2 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis
5.3 Renal Impairment
5.4 Bradycardia
5.5 Severe Myalgia and Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation
5.6 Hemolytic Anemia
5.7 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adjuvant Treatment of Resected ALK-Positive NSCLC
14.2 Treatment of Metastatic ALK-Positive NSCLC
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

1.1 Adjuvant Treatment of Resected ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

ALECENSA is indicated as adjuvant treatment in adult patients following tumor resection of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (tumors ≥ 4 cm or node positive), as detected by an FDA-approved test *[see Dosage & Administration (2.1)]*.

1.2 Treatment of Metastatic ALK-Positive NSCLC

ALECENSA is indicated for the treatment of adult patients with ALK-positive metastatic NSCLC as detected by an FDA-approved test *[see Dosage & Administration (2.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients with resectable tumors for the adjuvant treatment of NSCLC with ALECENSA based on the presence of ALK positivity in tumor tissue *[see Indications and Usage (1.1) and Clinical Studies (14.1)]*.

Select patients for the treatment of metastatic NSCLC with ALECENSA based on the presence of ALK positivity in tumor tissue or plasma specimens *[see Indications and Usage (1.2) and Clinical Studies (14.2)]*. If ALK rearrangements are not detected in a plasma specimen, test tumor tissue if feasible.

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 dosage information for ALECENSA is provided in Table 1.

Table 1: ALECENSA Recommended Dosage and Duration of Treatment

<table>
<tr><th>Indication</th><th>Recommended Dosage of ALECENSA</th><th>Duration</th></tr>
<tr><td>Adjuvant treatment of resected NSCLC</td><td rowspan="2">600 mg orally twice daily with food
[see Clinical Pharmacology (12.3)]</td><td>For a total of 2 years or until disease recurrence or unacceptable toxicity</td></tr>
<tr><td>Metastatic NSCLC</td><td>Until disease progression or unacceptable toxicity</td></tr>
<tr><td colspan="3">• Swallow capsules whole, 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.</td></tr>
</table>

2.3 Recommended Dosage for Hepatic Impairment

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)]*.

2.4 Dose Modifications for Adverse Reactions

The dose reduction schedule for ALECENSA is provided in Table 2.

Table 2: 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 3.

Table 3: 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) with 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 2.
ALT or AST elevation greater than 3 times ULN with 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 2.
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	Withhold ALECENSA until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above. 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. 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 2) upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above.
Bradycardia[b] (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	Permanently discontinue ALECENSA if no contributing concomitant medication is identified. If contributing concomitant medication is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume ALECENSA at reduced dose (see Table 2) 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.
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 2.
Hemolytic Anemia	Withhold ALECENSA if hemolytic anemia is suspected. Upon resolution, resume at reduced dose or permanently discontinue.

[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

Severe hepatotoxicity, including drug-induced liver injury, occurred in patients treated with ALECENSA.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)]* of patients who received ALECENSA, hepatotoxicity occurred in 41% of patients and the incidence of Grade ≥ 3 hepatotoxicity was 8%. In the ALINA study, hepatotoxicity occurred in 61% of patients treated with ALECENSA and the incidence of Grade ≥ 3 hepatotoxicity was 4.7%. The majority (72% of 136 patients) of elevated transaminases occurred during the first 3 months of treatment. Treatment discontinuation due to hepatotoxicity occurred in 3.6% of patients who received ALECENSA in the pooled safety population and 1.6% of patients treated in the ALINA study.

In the pooled safety population, 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. 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 3 *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.2 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

ILD/pneumonitis occurred in patients treated with ALECENSA.

In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)]*, ILD/pneumonitis occurred in 1.3% of patients treated with ALECENSA with 0.4% of patients experiencing Grade 3 ILD/pneumonitis.