

審査報告書

平成 29 年 8 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ジカディアカプセル 150 mg
[一 般 名] セリチニブ
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 29 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にセリチニブ 150 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、QT 間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖・糖尿病、徐脈、心膜炎、感染症及び腭炎について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

~~タリゾチニブに抵抗性又は不耐容の~~*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
(取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景

情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成29年6月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ジカディアカプセル 150 mg
[一般名]	セリチニブ
[申請者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成28年11月29日
[剤形・含量]	1カプセル中にセリチニブ 150 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	タリゾチニブに抵抗性又は不耐容の 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 (取消線部削除)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC5-6		AUC 5~6 mg・min/mL 相当量
A2109 試験		CLDK378A2109 試験

A2110 試験		CLDK378A2110 試験
A2112 試験		CLDK378A2112 試験
A2201 試験		CLDK378A2201 試験
A2203 試験		CLDK378A2203 試験
A2301 試験		CLDK378A2301 試験
A2303 試験		CLDK378A2303 試験
BIRC	blinded independent review committee	盲検化された独立画像判定機関
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CI	confidence interval	信頼区間
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
FAS	full analysis set	最大の解析集団
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal	正常上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関
X1101 試験		CLDK378X1101 試験
X2101 試験		CLDK378X2101 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編 2016 年版
本薬		セリチニブ

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、スイス Novartis 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、ALK のリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2016年3月に「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の 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」を効能・効果として承認されている。

なお、本薬と同様に ALK のリン酸化阻害作用を有するクリゾチニブ及びアレクチニブ塩酸塩が、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する開発として、海外において、スイス Novartis 社により、当該患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）が2013年7月から実施された。

米国及びEUでは、A2301試験を主要な試験成績として、それぞれ2016年11月及び2016年12月に本薬の化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る申請が行われ、米国では2017年5月に「ZYKADIA is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test.」を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。

なお、2017年5月時点において、本薬は、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて米国のみで承認されている。

本邦において、申請者により、A2301試験への患者登録が、2017年11月から開始された。
今般、A2301試験を主要な試験成績として本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

A2301 試験における ALK 融合遺伝子の検査法として、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社の IHC 法が用いられた。なお、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社の IHC 法「ベンタナ OptiView ALK (D5F3)」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 28 年 12 月 16 日に製造販売承認申請された。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び肝機能障害患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : A2110 試験<2014 年 1 月~2016 年 9 月>)

健康成人 (8 例、うち PK 解析対象は 8 例)、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A)、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 (それぞれ 9、10 及び 10 例、うち PK 解析対象はそれぞれ 8、7 及び 7 例) を対象に、本薬 750 mg を絶食下¹⁾ で単回経口投与した際の本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響が検討された (表 1)。

本薬 (血漿タンパク非結合形) の C_{max} 及び AUC_{inf} は、健康成人に対して、①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害患者でそれぞれ①1.61 及び 1.35 倍、②1.08 及び 1.22 倍並びに③0.96 及び 2.08 倍増加した。本薬の血漿タンパク非結合形分率は、健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ 0.401、0.454、0.485 及び 0.526% であり、肝機能障害の重症度に伴って本薬の血漿タンパク非結合形分率が増加する傾向が認められた。

表 1 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^* (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
正常	8	結合形+非結合形	130 (94.5)	8.00 (6.00, 12.0)	6,090 (81.8)
		非結合形	0.520 (85.0)		24.3 (74.8)
軽度	8	結合形+非結合形	183 (44.4)	7.00 (3.00, 8.00)	7,150 (33.3)
		非結合形	0.839 (56.1)		32.8 (41.6)
中等度	7	結合形+非結合形	118 (51.6)	4.00 (2.00, 8.00)	6,240 (34.3)
		非結合形	0.559 (38.9)		29.6 (27.4)
重度	7	結合形+非結合形	100 (75.9)	4.00 (3.00, 10.0)	10,100 (81.6)
		非結合形	0.499 (75.9)		50.4 (79.6)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、* : 中央値 (範囲)、結合形 : 血漿タンパク結合形本薬、非結合形 : 血漿タンパク非結合形本薬

6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

A2301 試験から得られたデータに基づき、本薬の血漿中トラフ濃度と PFS との関連について、Cox 回帰分析を用いて検討された結果、本薬の血漿中トラフ濃度と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

国内臨床試験 (X1101 試験)、海外臨床試験 (X2101 試験及び A2109 試験) 及び国際共同試験 (A2301

¹⁾ 本薬の投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間以上絶食する。

試験、A2303 試験、A2201 試験及び A2203 試験) から得られたデータに基づき、本薬の血漿中トラフ濃度と有害事象 (Grade 2 以上の ALT 上昇、AST 上昇、総ビリルビン上昇、血糖上昇及び消化器毒性 (下痢、悪心及び嘔吐)、Grade 3 以上の有害事象、並びに QT 間隔延長) との関連について検討された。その結果、本薬の血漿中トラフ濃度の増加に伴い、Grade 2 以上の ALT 上昇、AST 上昇及び血糖上昇の発現率が上昇する傾向及び QT 間隔が延長する傾向が認められた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える。

- A2301 試験及び A2303 試験において、米国 NCI-ODWG 基準に基づく肝機能障害度別の安全性の概要は表 2 のとおりであり、肝機能が正常の患者と軽度の肝機能障害患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

表 2 肝機能障害度別の安全性の概要 (A2301 試験及び A2303 試験)

	例数 (%)			
	A2301 試験		A2303 試験*1	
	肝機能正常 173 例	肝機能障害 軽度 16 例	肝機能正常 92 例	肝機能障害 軽度 22 例
全有害事象	173 (100)	16 (100)	92 (100)	22 (100)
Grade 3 以上の有害事象	136 (78.6)	14 (87.5)	73 (79.3)	15 (68.2)
死亡*2 に至った有害事象	12 (6.9)	1 (6.3)	11 (12.0)	4 (18.2)
重篤な有害事象	65 (37.6)	7 (43.8)	39 (42.4)	10 (45.5)
投与中止に至った有害事象	20 (11.6)	2 (12.5)	14 (15.2)	4 (18.2)
休薬に至った有害事象	123 (71.1)	11 (68.8)	70 (76.1)	13 (59.1)
減量に至った有害事象	104 (60.1)	9 (56.3)	35 (38.0)	7 (31.8)

*1: A2303 試験の本薬群 (115 例) のうち 1 例 (投与前の総ビリルビン値が欠測) を除外、*2: 疾患進行を含む

- 健康成人に対する軽度及び中等度の肝機能障害患者における本薬の曝露量の増加は同程度であり (6.2.1 参照)、中等度の肝機能障害患者における曝露量の増加に臨床的意義はないと考えること。

一方、重度の肝機能障害患者に対しては、A2110 試験において、健康成人と比較して臨床的意義のある曝露量 (AUC) の増加が認められたこと (6.2.1 参照) 等から、添付文書を用いて慎重に投与する必要がある旨について注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、添付文書を用いて A2110 試験で得られた PK の成績について情報提供した上で、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した (7.R.5 参照)。

- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表3に示す国際共同第Ⅲ相試験2試験及び海外第Ⅰ相試験1試験が提出された。また、参考資料として、表3に示す国際共同第Ⅱ相試験1試験が提出された。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	A2301	Ⅲ	化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	376 ①189 ②187	① 本薬 750 mg を QD 経口投与 ② 白金系抗悪性腫瘍剤との併用で PEM 500 mg/m ² を Q3W 静脈内投与	有効性 安全性
		A2303	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴のある <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	231 ①115 ②116	① 本薬 750 mg を QD 経口投与 ② PEM 500 mg/m ² 又は DOC 75 mg/m ² を Q3W 静脈内投与	有効性 安全性
	海外	A2110	Ⅰ	健康成人及び肝機能障害患者	37	本薬 750 mg を単回経口投与	PK
参考	国際共同	A2201	Ⅱ	白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴のある <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	140	本薬 750 mg を QD 経口投与	安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人及び肝機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験1試験が提出され（6.2 参照）、当該試験において本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3-1：A2110 試験＜2014年1月～2016年9月＞）

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：A2301 試験＜2013年7月9日～実施中〔データカットオフ日：2016年10月7日〕＞）

化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者²⁾（目標症例数：348 例）を対象に、本薬単独投与（本薬群）と白金系抗悪性腫瘍剤³⁾ と PEM との併用投与後に PEM 単独投与を行う治療（化学療法群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 31 の国又は地域、134 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 750 mg を QD で経口投与し、化学療法群では白金系抗悪性腫瘍剤との併用で、PEM 500 mg/m² を Q3W で 4 サイクル投与した後に PEM 500 mg/m² 単独投与を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 376 例（本薬群 189 例、化学療法群 187 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 12 例を除く 364 例（本薬群 189 例、化学療法群 175 例）が安全性の解析対象とされた。

²⁾ NSCLC のうち、非扁平上皮癌が組入れ基準とされた。

³⁾ CDDP 75 mg/m² 又は CBDCA（AUC 5-6）のいずれかを治験責任医師が選択することとされた。

本試験の主要評価項目は BIRC 判定による PFS と設定され、無益性の評価を目的とした中間解析が計画された。当該中間解析に基づく早期有効中止は計画されなかったが、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御及び無益性の中止基準として、それぞれパラメータ $\gamma=-15$ 及び $\gamma=1$ とした消費関数 (Statistics in Medicine 1990; 9: 1439-45) が用いられた。

有効性について、85 件のイベントが発生した時点で中間解析 (2015 年 3 月 23 日データカットオフ) が実施され、その結果、データモニタリング委員会により試験の継続が勧告された。なお、当該中間解析における有意水準は約 0.000004 であった。

また、BIRC判定によるPFSの最終結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図1のとおりであった (2016年6月24日データカットオフ)。

表 4 PFS の最終解析結果 (BIRC 判定、FAS、2016 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	189	187
イベント数 (%)	89 (47.1)	113 (60.4)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	16.6 [12.6, 27.2]	8.1 [5.8, 11.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.55 [0.42, 0.73]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

*1 : WHO PS (0, 1 又は 2)、補助化学療法による治療歴 (あり、なし) 及びスクリーニング時の脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : WHO PS (0, 1 又は 2)、補助化学療法による治療歴 (あり、なし) 及びスクリーニング時の脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.025

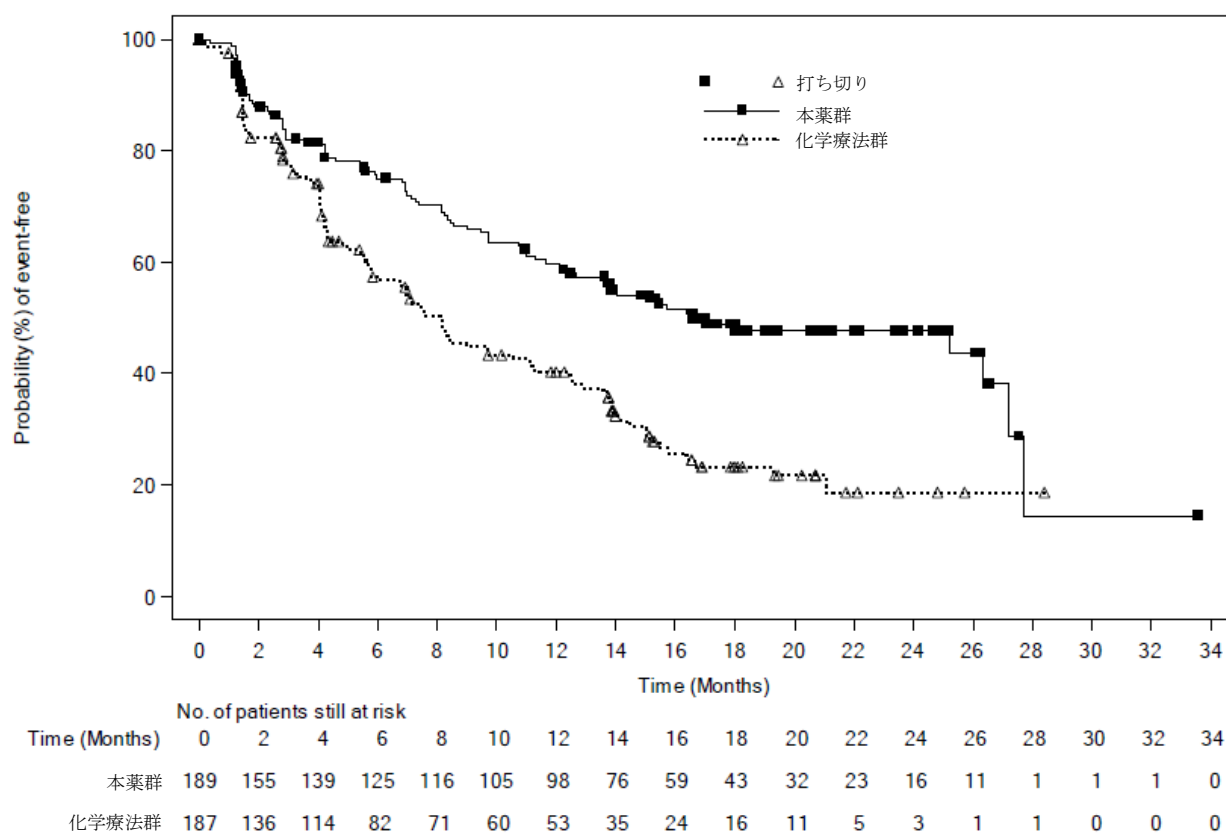


図 1 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BIRC 判定、FAS、2016 年 6 月 24 日データカットオフ)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡⁴⁾は、本薬群で13/189例 (6.9%)、化

⁴⁾ 化学療法群では治験薬投与期間中及び治験薬最終投与 30 日又はクロスオーバー後の本薬初回投与前日まで早い方の死亡を記載。

学療法群で7/175例（4.0%）に認められた。疾患進行（本薬群9例、化学療法群5例）以外の死因は、本薬群で心筋梗塞、原因不明の死亡、気道感染及び肺臓炎各1例、化学療法群で肺感染及び原因不明の死亡各1例であった。このうち、化学療法群の原因不明の死亡1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：A2303 試験＜2013年6月28日～実施中〔データカットオフ日：2016年1月26日〕＞）

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：236 例）を対象に、本薬（本薬群）と PEM 又は DOC⁵⁾（化学療法群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、99 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 750 mg を QD で経口投与、化学療法群では PEM 500 mg/m² 又は DOC 75 mg/m² を Q3W で静脈内投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 231 例（本薬群 115 例、化学療法群 116 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 3 例を除く 228 例（本薬群 115 例、化学療法群 113 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は BIRC 判定による PFS と設定され、最終解析は 161 件以上のイベントが観察された時点で実施することとされた。

有効性について、BIRC 判定による PFS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった（2016 年 1 月 26 日データカットオフ）。

表 5 PFS の最終解析結果（BIRC 判定、FAS、2016 年 1 月 26 日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	115	116
イベント数 (%)	83 (72.2)	89 (76.7)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	5.4 [4.1, 6.9]	1.6 [1.4, 2.8]
ハザード比 [95%CI] *1		0.49 [0.36, 0.67]
p 値 (片側) *2		<0.001

*1：WHO PS (0、1 又は 2) 及びスクリーニング時の脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：WHO PS (0、1 又は 2) 及びスクリーニング時の脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.025

⁵⁾ PEM 又は DOC のいずれかを治験責任医師が選択することとされた。

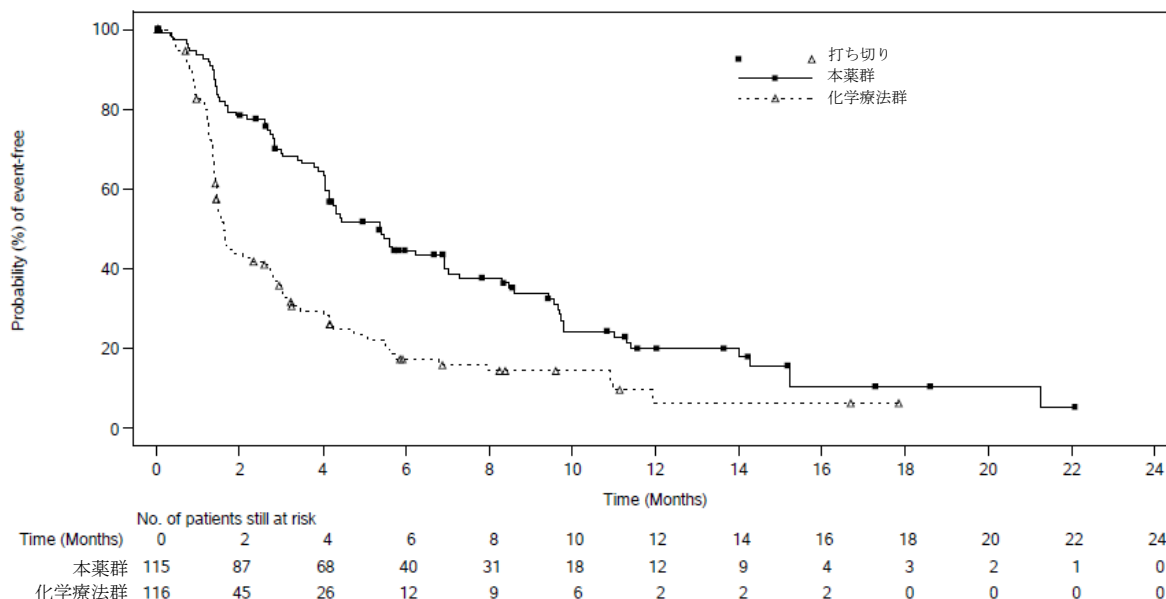


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (BIRC判定、FAS、2016年1月26日データカットオフ)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群で15/115例 (13.0%)、化学療法群で5/113例 (4.4%) に認められた。疾患進行 (本薬群13例、化学療法群5例) 以外の死因は、本薬群で脳血管発作及び呼吸不全各1例に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同第II相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : A2201 試験<2012年11月26日~2016年3月29日>)

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴のあるALK融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLC患者 (目標症例数 : 137 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む12の国又は地域、51施設で実施された。

用法・用量は、本薬750mgをQDで経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された140例全例に本薬が投与され安全性の解析対象とされ、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、28/140例 (20.0%) に認められた。疾患進行 (24例) 以外の死因は、呼吸不全及び肺炎各2例であった。このうち、肺炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本一変申請において本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第III相試験 (A2301試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、本薬の安全性については、A2301試験に加えて、白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴のあるALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした国際共同第III相試験 (A2303試験) も含めて評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平

成24年9月5日付け事務連絡)等に基づき、A2301試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、A2301 試験における対照群として白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用投与後に PEM 単独投与を行う治療を設定した理由について、以下のように説明している。

A2301 試験の計画時点 (2013 年 3 月) における NCCN ガイドライン (ver.3 2012) では、A2301 試験の対象患者に対して、CDDP/PEM 投与と比較して CDDP/PEM 投与に PEM 単独投与の維持療法を加えた治療の高い有効性が認められた旨の報告 (Lancet Oncol 2012; 13: 247-55) 等に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用投与を行った後に PEM 単独投与の維持療法を加えた治療が推奨されていた。上記を踏まえ、A2301 試験の対照群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、A2301試験における主要評価項目としてBIRC判定によるPFSを設定したことについて、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において、PFSを延長することは病勢進行を遅らせることにより、病勢進行に伴う随伴症状の緩和を持続させることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、適切であった旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、A2301試験の主要評価項目としてOSを設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者におけるPFSの延長には一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、本薬の有効性評価については、A2301試験において主要評価項目とされたPFSの結果に加えて、OSの結果も含めて総合的に評価する必要があると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

A2301 試験において、主要評価項目とされた BIRC 判定による PFS について、化学療法群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.2 参照)。なお、治験責任医師判定による PFS の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 PFS の解析結果 (治験責任医師判定、FAS、2016 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	189	187
イベント数	92 (48.7%)	126 (67.4%)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	16.8 [13.5, 25.2]	7.2 [5.8, 9.7]
ハザード比 [95%CI] *	0.49 [0.37, 0.64]	
p 値 (片側)	<0.001	

* : WHO PS (0、1 又は 2)、補助化学療法による治療歴 (あり、なし) 及びスクリーニング時の脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰

副次評価項目とされた OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 3 のとおりであった。なお、OS について、主要評価項目である PFS において統計学的な有意差が認められた場合に有意水準 (片側) 0.025 で解析することが規定されており、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan and DeMets の方法に基づく O' Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

表 7 OS の中間解析結果 (FAS、2016 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	189	187
イベント数 (%)	48 (25.4)	59 (31.6)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	NE [29.3, NE]	26.2 [22.8, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.50, 1.08]	
p 値 (片側) *2	0.056	

*1 : WHO PS (0、1 又は 2)、補助化学療法による治療歴 (あり、なし) 及びスクリーニング時の脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : WHO PS (0、1 又は 2)、補助化学療法による治療歴 (あり、なし) 及びスクリーニング時の脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0006

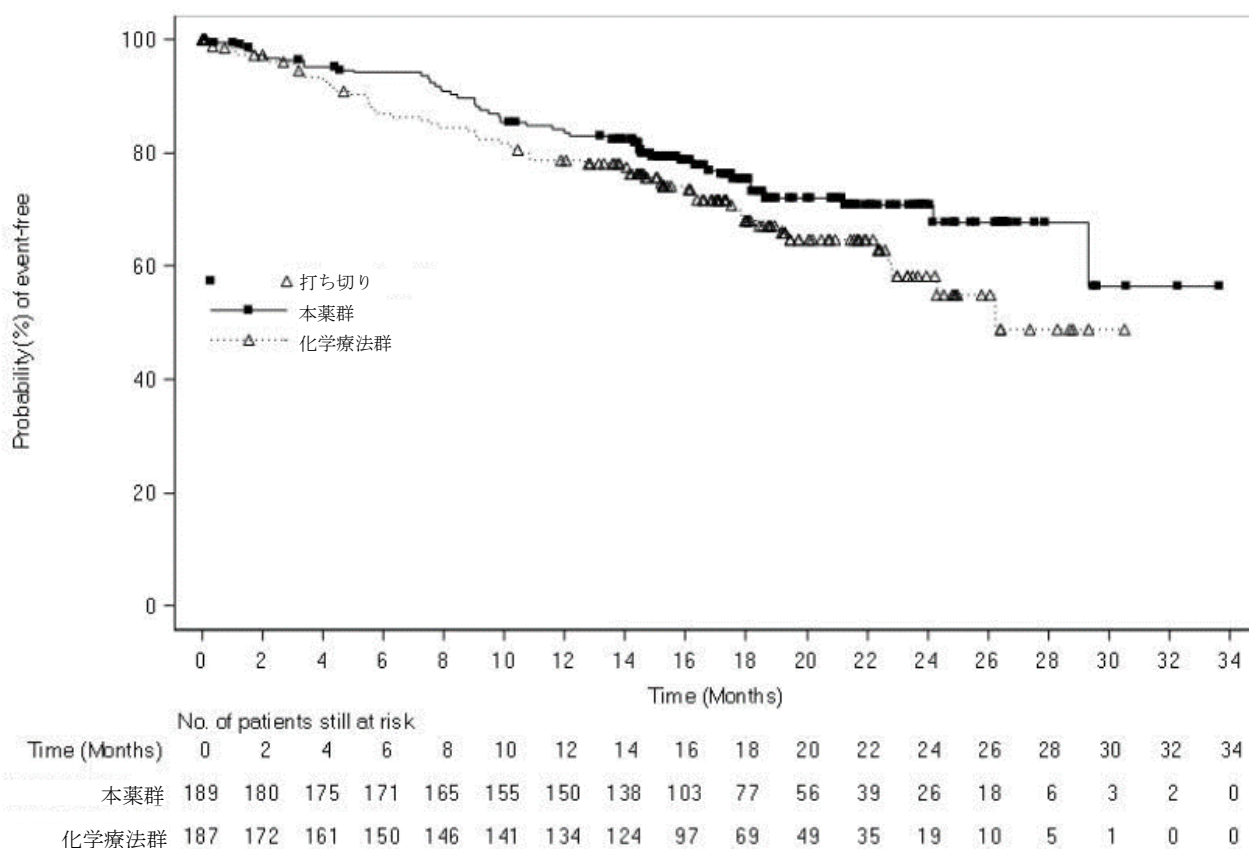


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2016 年 6 月 24 日データカットオフ)

また、日本人集団における BIRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 4 のとおりであった。

表 8 日本人患者における PFS の最終解析結果 (BIRC 判定、FAS、2016 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	化学療法群
例数	4	8
イベント数 (%)	0	3 (37.5)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	NE	13.7 [2.9, 13.7]
ハザード比 [95%CI] *	0 [0, NE]	
p 値 (片側)	-	

* : WHO PS (0, 1 又は 2) 及び脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰

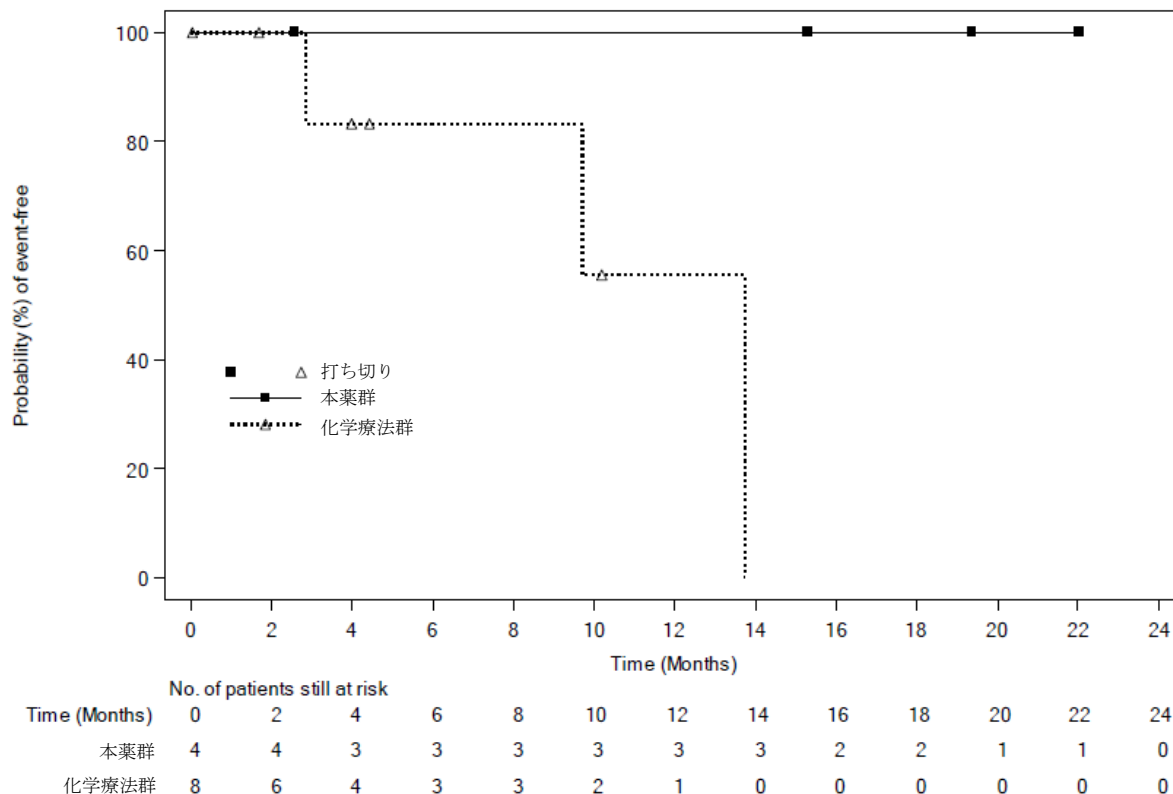


図 4 日本人患者における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2016 年 6 月 24 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、A2301試験の対象患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされたBIRC判定によるPFSについて、化学療法群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られたPFSの延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
- 副次評価項目とされたOSの中間解析の結果では、化学療法群と比較して本薬群でOSが短縮される傾向は認められなかったこと。
- 日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象（ILD、肝機能障害、QT間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖・糖尿病、徐脈、心膜炎、感染症及び肺炎）（「平成28年2月16日付け審査報告書 ジカディアカプセル150 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調整等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、A2301試験及びA2303試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

A2301試験及びA2303試験における、安全性の概要は表9のとおりであった。

表9 安全性の概要（A2301試験及びA2303試験）

	例数 (%)			
	A2301試験		A2303試験	
	本薬群 189例	化学療法群 175例	本薬群 115例	化学療法群 113例
全有害事象	189 (100)	170 (97.1)	115 (100)	112 (99.1)
Grade 3以上の有害事象	150 (79.4)	109 (62.3)	89 (77.4)	72 (63.7)
死亡*に至った有害事象	13 (6.9)	7 (4.0)	15 (13.0)	5 (4.4)
重篤な有害事象	72 (38.1)	63 (36.0)	49 (42.6)	36 (31.9)
投与中止に至った有害事象	22 (11.6)	30 (17.1)	18 (15.7)	11 (9.7)
休薬に至った有害事象	134 (70.9)	70 (40.0)	84 (73.0)	27 (23.9)
減量に至った有害事象	113 (59.8)	27 (15.4)	42 (36.5)	24 (21.2)

*：投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後30日以内、又は化学療法群ではクロスオーバー後の本薬の投与前日まで）の死亡。

A2301試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（本薬群：161例（85.2%）、化学療法群：19例（10.9%）、以下、同順）、悪心（131例（69.3%）、97例（55.4%））、嘔吐（126例（66.7%）、63例（36.0%））、ALT増加（114例（60.3%）、38例（21.7%））、AST増加（100例（52.9%）、34例（19.4%））、GGT増加（70例（37.0%）、19例（10.9%））、血中ALP増加（55例（29.1%）、9例（5.1%））、腹痛（47例（24.9%）、14例（8.0%））、血中クレアチニン増加（47例（24.9%）、17例（9.7%））、非心臓性胸痛（39例（20.6%）、17例（9.7%））、上腹部痛（39例（20.6%）、11例（6.3%））及び心電図QT延長（22例（11.6%）、2例（1.1%））であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、ALT増加（59例（31.2%）、5例（2.9%））、GGT増加（54例（28.6%）、4例（2.3%））、AST増加（33例（17.5%）、3例（1.7%））及び血中ALP増加（14例（7.4%）、1例（0.6%））であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、高血糖（5例（2.6%）、1例（0.6%））及びAST増加（4例（2.1%）、0例）であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT増加（64例（33.9%）、2例（1.1%））、AST増加（43例（22.8%）、1例（0.6%））、血中クレアチニン増加（24例（12.7%）、2例（1.1%））、嘔吐（18例（9.5%）、

1例 (0.6%)、GGT増加 (16例 (8.5%)、1例 (0.6%))、下痢 (16例 (8.5%)、1例 (0.6%))、悪心 (16例 (8.5%)、0例) 及び血中ALP増加 (10例 (5.3%)、0例) であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、ALT増加 (58例 (30.7%)、0例)、AST増加 (32例 (16.9%)、0例)、嘔吐 (14例 (7.4%)、4例 (2.3%))、GGT増加 (12例 (6.3%)、0例)、血中クレアチニン増加 (11例 (5.8%)、0例) 及び下痢 (11例 (5.8%)、0例) であった。

A2303試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢 (本薬群：83例 (72.2%)、化学療法群：20例 (17.7%)、以下、同順)、悪心 (76例 (66.1%)、26例 (23.0%))、嘔吐 (60例 (52.2%)、6例 (5.3%))、ALT増加 (49例 (42.6%)、10例 (8.8%))、AST増加 (42例 (36.5%)、5例 (4.4%))、食欲減退 (48例 (41.7%)、22例 (19.5%))、体重減少 (34例 (29.6%)、7例 (6.2%))、GGT増加 (26例 (22.6%)、2例 (1.8%))、血中ALP増加 (26例 (22.6%)、1例 (0.9%))、腹痛 (25例 (21.7%)、11例 (9.7%))、背部痛 (25例 (21.7%)、8例 (7.1%))、血中クレアチニン増加 (22例 (19.1%)、0例)、上腹部痛 (18例 (15.7%)、5例 (4.4%)) 及び心電図QT延長 (13例 (11.3%)、0例) であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、ALT増加 (24例 (20.9%)、2例 (1.8%))、GGT増加 (24例 (20.9%)、1例 (0.9%))、AST増加 (16例 (13.9%)、1例 (0.9%))、悪心 (9例 (7.8%)、2例 (1.8%))、嘔吐 (9例 (7.8%)、1例 (0.9%))、血中ALP増加 (7例 (6.1%)、0例) 及び低カリウム血症 (6例 (5.2%)、0例) であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、悪心 (6例 (5.2%)、0例)、全身健康状態低下 (5例 (4.3%)、2例 (1.8%))、胸水 (5例 (4.3%)、2例 (1.8%))、肺炎 (5例 (4.3%)、2例 (1.8%))、嘔吐 (5例 (4.3%)、0例)、心嚢液貯留 (4例 (3.5%)、1例 (0.9%)) 及び呼吸不全 (3例 (2.6%)、0例) であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT増加 (33例 (28.7%)、1例 (0.9%))、AST増加 (26例 (22.6%)、1例 (0.9%))、嘔吐 (17例 (14.8%)、0例)、下痢 (16例 (13.9%)、0例)、悪心 (16例 (13.9%)、0例)、GGT増加 (10例 (8.7%)、0例)、血中クレアチニン増加 (7例 (6.1%)、0例) 及び無力症 (6例 (5.2%)、0例) であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、ALT増加 (11例 (9.6%)、2例 (1.8%))、嘔吐 (10例 (8.7%)、0例)、悪心 (9例 (7.8%)、0例) 及び下痢 (6例 (5.2%)、1例 (0.9%)) であった。

また、申請者は、A2301試験とA2303試験との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

A2303試験の本薬群と比較してA2301試験の本薬群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、ALT増加 (A2301試験：114例 (60.3%)、A2303試験：49例 (42.6%)、以下、同順)、AST増加 (100例 (52.9%)、42例 (36.5%))、嘔吐 (126例 (66.7%)、60例 (52.2%))、GGT増加 (70例 (37.0%)、26例 (22.6%))、下痢 (161例 (85.2%)、83例 (72.2%))、咳嗽 (47例 (24.9%)、16例 (13.9%)) 及び貧血 (29例 (15.3%)、6例 (5.2%)) であった。A2303試験の本薬群と比較してA2301試験の本薬群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、ALT増加 (59例 (31.2%)、24例 (20.9%)) 及びGGT増加 (54例 (28.6%)、24例 (20.9%)) であった。A2303試験の本薬群と比較してA2301試験の本薬群で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。A2303試験の本薬群と比較してA2301試験の本薬群で発現率が5%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。A2303試験の本薬群と比較してA2301試験の本薬群で発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT増加 (64例 (33.9%)、33例 (28.7%)) 及び血中クレアチニン増加 (24例 (12.7%)、7例 (6.1%)) であっ

た。A2303 試験の本薬群と比較して、A2301 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、ALT 増加（58 例（30.7%）、11 例（9.6%））、AST 増加（32 例（16.9%）、4 例（3.5%））及び GGT 増加（12 例（6.3%）、1 例（0.9%））であった。

さらに、申請者は、初回承認時に評価を行ったA2201試験と既承認の効能・効果の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験であるA2303試験との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

A2201 試験の本薬群と比較して、A2303 試験の本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。A2201 試験の本薬群と比較して A2303 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（A2303 試験：24 例（20.9%）、A2201 試験：19 例（13.6%）、以下、同順）、GGT 増加（24 例（20.9%）、17 例（12.1%））及びAST 増加（16 例（13.9%）、7 例（5.0%））であった。A2201 試験の本薬群と比較して A2303 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。A2201 試験の本薬群と比較して A2303 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。A2201 試験の本薬群と比較して A2303 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、AST 増加（26 例（22.6%）、18 例（12.9%））、血中クレアチニン増加（7 例（6.1%）、1 例（0.7%））及び GGT 増加（10 例（8.7%）、3 例（2.1%））であった。A2201 試験の本薬群と比較して A2303 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2303試験と比較して、A2301試験において肝機能障害等の有害事象の発現率が高い傾向にあり、化学療法歴のない患者に対して本薬を投与する際には注意が必要と考えるものの、本薬の休薬・減量等により対処可能であった。また、各試験間で発現率の差異等は認められるものの、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

以上より、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本薬の用量調整等の適切な対応がなされるのであれば、ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

A2301 試験及び A2303 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (A2301 試験及び A2303 試験)

	例数 (%)			
	A2301 試験		A2303 試験	
	日本人患者 4 例	外国人患者 185 例	日本人患者 11 例	外国人患者 104 例
全有害事象	4 (100)	185 (100)	11 (100)	104 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (75.0)	147 (79.5)	7 (63.6)	82 (78.8)
死亡*に至った有害事象	0	13 (7.0)	1 (9.1)	14 (13.5)
重篤な有害事象	1 (25.0)	71 (38.4)	3 (27.3)	46 (44.2)
投与中止に至った有害事象	1 (25.0)	21 (11.4)	1 (9.1)	17 (16.3)
休薬に至った有害事象	3 (75.0)	131 (70.8)	9 (81.8)	75 (72.1)
減量に至った有害事象	2 (50.0)	111 (60.0)	4 (36.4)	38 (36.5)

*：疾患進行を含む

A2301 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 30%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少（日本人患者：3 例（75.0%）、外国人患者：2 例（1.1%）、以下、同順）、食欲減退（3 例（75.0%）、62 例（33.5%））、心電図 QT 延長（2 例（50.0%）、20 例（10.8%））及び発疹（2 例（50.0%）、28 例（15.1%））であり、20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、心膜炎（1 例（25.0%）、0 例）、胸膜炎（1 例（25.0%）、0 例）、肝機能異常（1 例（25.0%）、1 例（0.5%））、好中球数減少（1 例（25.0%）、1 例（0.5%））、低リン酸血症（1 例（25.0%）、3 例（1.6%））、心電図 QT 延長（1 例（25.0%）、4 例（2.2%））及びリパーゼ増加（1 例（25.0%）、7 例（3.8%））であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 30%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

A2303 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中 ALP 増加（日本人患者：6 例（54.5%）、外国人患者：20 例（19.2%）、以下、同順）、倦怠感（4 例（36.4%）、3 例（2.9%））、上腹部痛（4 例（36.4%）、14 例（13.5%））、肝機能異常（3 例（27.3%）、1 例（1.0%））及び肺炎（3 例（27.3%）、5 例（4.8%））であり、10%以上高かった 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なかった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、GGT 増加（3 例（27.3%）、7 例（6.7%））、悪心（3 例（27.3%）、13 例（12.5%））、倦怠感（2 例（18.2%）、1 例（1.0%））及び食欲減退（2 例（18.2%）、4 例（3.8%））であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢（2 例（18.2%）、4 例（3.8%））及び嘔吐（2 例（18.2%）、8 例（7.7%））であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の投与経験は限られており、本薬の安全性の国内外差について比較することには限界があると考えられる。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であり、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の 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」を「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」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- ALK阻害剤未治療の場合、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を用いること。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり、「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」に変更することが適切であると判断した。

- 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を用いること。
- 本薬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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン (v.5.2017) :
ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する一次治療の一つとして、本薬は強く推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象としたA2301試験の結果等から、本薬は当該患者に対する治療選択の一つとして位置付けられると考える。なお、当該患者に対して既承認のALK阻害剤であるクリゾチニブ又はアレクチニブ塩酸塩と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、本薬との使分けは不明である。各薬剤の安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて薬剤が選択されるものとする。

また、機構は、A2301試験では、NSCLCのうち、非扁平上皮癌のみが対象とされたこと（7.1.2参照）から、扁平上皮癌に対する本薬の有効性及び安全性に関して言及した上で本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A2303試験、並びに初回承認時に審査されたX1101試験⁶⁾、X2101試験⁷⁾、A2201試験⁸⁾及びA2203試験⁹⁾において、計8例の扁平上皮癌患者（化学療法歴あり：7例、化学療法歴なし：1例）に本薬が投与され、

⁶⁾ ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験。

⁷⁾ ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験。

⁸⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験。

⁹⁾ 化学療法歴のない又は 3 つ以下の化学療法(クリゾチニブを除く)歴のある ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験。

うち、6例でPRが認められ、また、当該患者で認められた有害事象はいずれも既知の事象であったことから、扁平上皮癌患者に対する本薬の投与は許容できると考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「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」と設定した。

- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了解した。なお、A2301試験の対象となった組織型が非扁平上皮癌であったことについては、適応患者を選択する際に重要な情報であるため、添付文書の臨床成績の項においてA2301試験の対象は非扁平上皮癌のみであった旨を情報提供する必要があるものの、効能・効果に関連する使用上の注意の項で「臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行う必要がある旨を設定する必要はないと判断した。

7.R.4.2 ALK 融合遺伝子検査について

本薬の臨床的有用性が示されたA2301試験では、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社のIHC法「ベンタナ OptiView ALK (D5F3)」により、ALK融合遺伝子陽性と判定された患者が対象とされた(6.1.1参照)。

上記を踏まえ、申請者は、化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬を使用する際には、「ベンタナ OptiView ALK (D5F3)」を用いて患者選択することが適切であるため、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において設定されていた用法・用量は既承認の用法・用量であり、変更されていなかった。一方、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、初回承認時に設定された内容から、食事の影響を避けるための投与時期及び悪心、嘔吐、下痢の発現時の本薬の用量調節基準を変更することとされていた。

機構は、「6.R.1 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を既承認の用法・用量から変更する必要はなく、また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食前1時間及び食後2時間以内の服用は避けること。
- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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。

- 本薬の休薬、減量及び中止の目安（初回承認時と同一の内容）。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認の用法・用量で実施したA2301試験及びA2303試験の結果、両試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を既承認の用法・用量である「通常、成人にはセリチニブとして750 mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」から変更する必要はないと考える。

ただし、本薬の投与時期については、A2301試験及びA2303試験の開始時点（それぞれ2013年7月9日及び2013年6月28日）では「食事の2時間以上前又は食事の2時間以上後」と設定していたが、その後（2013年8月27日）、患者の利便性等を考慮して両試験の治験実施計画書を改訂し、「食事の1時間以上前又は食事の2時間以上後」としたことから、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

また、A2301試験における本薬の休薬、減量及び中止基準としては、初回承認時の添付文書に基づき設定したが、悪心、嘔吐及び下痢に関する内容については、下記の海外第 I 相試験（A2112試験）¹⁰⁾ の予備的な検討の結果を考慮し、初回承認時に設定された内容から変更する予定である。

- 本薬450 mgの低脂肪食後投与と本薬750 mgの空腹時投与にて定常状態時のC_{max}及びAUC_{24h}に明確な差異は認められなかったこと。
- 本薬450 mgの低脂肪食後投与では、本薬750 mgの空腹時投与と比較して消化器毒性の軽減が認められたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、悪心、嘔吐及び下痢に関する本薬の休薬、減量及び中止の目安については、本薬の臨床的有用性が認められたA2301試験で設定された内容を設定することが適切であると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCの効能・効果に関する承認以降、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査を下記の設定で実施中である。

- 重点調査項目：肝機能障害、QT 間隔延長、ILD、高血糖（糖尿病を含む）、悪心・嘔吐・下痢、膵炎、徐脈、心膜炎、感染症
- 観察期間：1年間
- 目標症例数：520例

¹⁰⁾ ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬450又は600mgを低脂肪食後投与した場合のPK、安全性及び有効性を本薬750mgの空腹時投与と比較する。

A2301 試験、A2303 試験及び A2201 試験における有害事象の発現状況から、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象であったこと (7.R.3 参照) から、現在実施中の全例調査方式の製造販売後調査において、引き続き情報収集を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、既承認の効能・効果に対して実施されている医薬品の使用条件の設定等については、追加のリスク最小化活動として継続して実施することが適切であると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (A2301 試験)

有害事象は本薬群で189/189例 (100%)、化学療法群で170/175例 (97.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で184/189例 (97.4%)、化学療法群で156/175例 (89.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表11のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 19.1)	例数 (%)			
	本薬群		化学療法群	
	189 例		175 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	189 (100)	150 (79.4)	170 (97.1)	109 (62.3)
胃腸障害				
下痢	161 (85.2)	9 (4.8)	19 (10.9)	2 (1.1)
悪心	131 (69.3)	5 (2.6)	97 (55.4)	9 (5.1)
嘔吐	126 (66.7)	10 (5.3)	63 (36.0)	10 (5.7)
腹痛	47 (24.9)	4 (2.1)	14 (8.0)	0
上腹部痛	39 (20.6)	3 (1.6)	11 (6.3)	0
便秘	37 (19.6)	0	38 (21.7)	0
臨床検査				
ALT 増加	114 (60.3)	59 (31.2)	38 (21.7)	5 (2.9)
AST 増加	100 (52.9)	33 (17.5)	34 (19.4)	3 (1.7)
GGT 増加	70 (37.0)	54 (28.6)	19 (10.9)	4 (2.3)
血中 ALP 増加	55 (29.1)	14 (7.4)	9 (5.1)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	47 (24.9)	4 (2.1)	17 (9.7)	0
体重減少	46 (24.3)	7 (3.7)	26 (14.9)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	56 (29.6)	8 (4.2)	52 (29.7)	5 (2.9)
非心臓性胸痛	39 (20.6)	2 (1.1)	17 (9.7)	1 (0.6)
無力症	34 (18.0)	5 (2.6)	36 (20.6)	6 (3.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	47 (24.9)	0	30 (17.1)	0
呼吸困難	30 (15.9)	4 (2.1)	27 (21.1)	11 (6.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	65 (34.4)	2 (1.1)	56 (32.0)	2 (1.1)
血液及びリンパ系障害				
貧血	29 (15.3)	5 (2.6)	63 (36.0)	13 (7.4)
好中球減少症	9 (4.8)	1 (0.5)	39 (22.3)	19 (10.9)

重篤な有害事象は本薬群で 72/189 例 (38.1%)、化学療法群で 63/175 例 (36.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 8 例 (4.2%)、胸水及び嘔吐各 7 例 (3.7%)、悪心 6 例 (3.2%)、呼吸困難及び高血糖各 5 例 (2.6%)、AST 増加、心嚢液貯留及び肺感染各 4 例 (2.1%)、肺塞栓症、下痢、ALT 増加、血中クレアチニン増加及び背部痛各 3 例 (1.6%)、疲労、全身健康状態低下、倦怠感、非心臓性胸痛、発熱、心房細動、心筋梗塞、浮動性めまい、錯感覚、中枢神経系転移及び肝機能異常各 2 例 (1.1%)、化学療法群で呼吸困難 8 例 (4.6%)、肺塞栓症及び嘔吐各 6 例 (3.4%)、胸水、悪心、発熱及び肺炎各 5 例 (2.9%)、肺感染、呼吸不全及び貧血各 4 例 (2.3%)、下痢及び喀血各 3 例 (1.7%)、心嚢液貯留、背部痛、疲労、心房細動、脱水、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、低血糖、上大静脈症候群及び血小板減少症各 2 例 (1.1%) であった。うち、本薬群の悪心及び嘔吐各 6 例、AST 増加 4 例、高血糖、下痢及び ALT 増加各 3 例、呼吸困難、心嚢液貯留、疲労及び肝機能異常各 2 例、肺感染、肺塞栓症及び血中クレアチニン増加各 1 例、化学療法群の悪心 5 例、嘔吐 4 例、下痢 3 例、貧血、疲労、脱水及び血小板減少症各 2 例、呼吸困難、肺塞栓症、発熱、肺炎、敗血症、尿路感染及び低血糖各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 22/189 例 (11.6%)、化学療法群で 30/175 例 (17.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血中クレアチニン増加 4 例 (2.1%)、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 2 例 (1.1%)、化学療法群で血中クレアチニン増加 6 例 (3.4%)、腎クレアチニン・クリアランス減少 3 例 (1.7%)、呼吸困難及び耳鳴各 2 例 (1.1%) であった。うち、本薬群の血中クレアチニン増加 3 例、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 1 例、化学療法群の血中クレアチニン増加 6 例、腎クレアチニン・クリアランス減少 3 例、呼吸困難及び耳鳴各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (A2303試験)

有害事象は本薬群で 115/115 例 (100%)、化学療法群で 112/113 例 (99.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 110/115 例 (95.7%)、化学療法群で 89/113 例 (78.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)			
	本薬群		化学療法群	
	115 例		113 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	115 (100)	89 (77.4)	112 (99.1)	72 (63.7)
胃腸障害				
下痢	83 (72.2)	5 (4.3)	20 (17.7)	1 (0.9)
悪心	76 (66.1)	9 (7.8)	26 (23.0)	2 (1.8)
嘔吐	60 (52.2)	9 (7.8)	6 (5.3)	1 (0.9)
腹痛	25 (21.7)	1 (0.9)	11 (9.7)	1 (0.9)
臨床検査				
ALT 増加	49 (42.6)	24 (20.9)	10 (8.8)	2 (1.8)
AST 増加	42 (36.5)	16 (13.9)	5 (4.4)	1 (0.9)
体重減少	34 (29.6)	3 (2.6)	7 (6.2)	1 (0.9)
血中 ALP 増加	26 (22.6)	7 (6.1)	1 (0.9)	0
GGT 増加	26 (22.6)	24 (20.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	31 (27.0)	6 (5.2)	32 (28.3)	5 (4.4)

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)			
	本薬群		化学療法群	
	115 例		113 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
無力症	26 (22.6)	6 (5.2)	21 (18.6)	7 (6.2)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	48 (41.7)	2 (1.7)	22 (19.5)	3 (2.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	25 (21.7)	1 (0.9)	8 (7.1)	3 (2.7)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	6 (5.2)	0	24 (21.2)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	4 (3.5)	1 (0.9)	23 (20.4)	17 (15.0)

重篤な有害事象は本薬群で 49/115 例 (42.6%)、化学療法群で 36/113 例 (31.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で呼吸困難 7 例 (6.1%)、悪心 6 例 (5.2%)、全身健康状態低下、胸水、肺炎及び嘔吐各 5 例 (4.3%)、心嚢液貯留及び発熱各 4 例 (3.5%)、呼吸不全 3 例 (2.6%)、無力症、疲労、下痢、気道感染、心房細動、てんかん、脱水及び筋力低下各 2 例 (1.7%)、化学療法群で呼吸困難 5 例 (4.4%)、無力症 3 例 (2.7%)、全身健康状態低下、胸水、肺炎、発熱、痙攣発作、肺臓炎、好中球減少性敗血症及び背部痛各 2 例 (1.8%) であった。うち、本薬群の悪心 4 例、嘔吐 3 例、全身健康状態低下 2 例、呼吸困難、胸水、肺炎、下痢及びてんかん各 1 例、化学療法群の肺炎 2 例、全身健康状態低下、発熱及び好中球減少性敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 18/115 例 (15.7%)、化学療法群で 11/113 例 (9.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で呼吸困難 3 例 (2.6%)、ALT 増加、AST 増加、全身健康状態低下、心嚢液貯留及び胸水各 2 例 (1.7%)、化学療法群で無力症 4 例 (3.5%)、呼吸困難 2 例 (1.8%) であり、うち、本薬群の ALT 増加及び AST 増加各 2 例、全身健康状態低下及び胸水各 1 例、化学療法群の無力症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (A2110試験)

有害事象は健康成人群で 4/8 例 (50.0%)、軽度の肝機能障害患者群で 6/9 例 (66.7%)、中等度の肝機能障害患者群で 5/10 例 (50.0%)、重度の肝機能障害患者群で 6/10 例 (60.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は健康成人群で 4/8 例 (50.0%)、軽度の肝機能障害患者群で 5/9 例 (55.6%)、中等度の肝機能障害患者群で 5/10 例 (50.0%)、重度の肝機能障害患者群で 5/10 例 (50.0%) に認められた。各群で 30% 以上に認められた有害事象は、健康成人群で悪心 3 例 (37.5%)、軽度の肝機能障害患者群で下痢 5 例 (55.6%) であった。

重篤な有害事象は重度の肝機能障害患者群で 2/10 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肝性脳症 2 例 (20.0%) であり、うち、1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は重度の肝機能障害患者群で 1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、肝性脳症 1 例 (10.0%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 国際共同第 II 相試験 (A2201試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は136/140例（97.1%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表13のとおりであった。

表 13 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J 18.1)	例数 (%)	
	140 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	140 (100)	105 (75.0)
胃腸障害		
悪心	116 (82.9)	9 (6.4)
下痢	115 (82.1)	9 (6.4)
嘔吐	92 (65.7)	6 (4.3)
腹痛	46 (32.9)	2 (1.4)
便秘	42 (30.0)	3 (2.1)
臨床検査		
ALT 増加	65 (46.4)	28 (20.0)
AST 増加	55 (39.3)	9 (6.4)
体重減少	49 (35.0)	6 (4.3)
血中クレアチニン増加	28 (20.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	54 (38.6)	9 (6.4)
発熱	32 (22.9)	4 (2.9)
無力症	28 (20.0)	7 (5.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	60 (42.9)	5 (3.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	34 (24.3)	0
呼吸困難	33 (23.6)	10 (7.1)
神経系障害		
頭痛	31 (22.1)	1 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	28 (20.0)	2 (1.4)

重篤な有害事象は 67/140 例（47.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 8 例（5.7%）、呼吸困難 7 例（5.0%）、肺炎 6 例（4.3%）、嘔吐、脱水及び痙攣発作各 4 例（2.9%）、腹痛、悪心、無力症、倦怠感、非心臓性胸痛、胸水、肺臓炎及び呼吸不全各 3 例（2.1%）であり、うち、悪心、肺炎及び嘔吐各 3 例、発熱、腹痛及び肺臓炎各 2 例、呼吸困難 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 15/140 例（10.7%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、悪心、髄膜転移及び肺臓炎各 2 例（1.4%）であり、うち、悪心及び肺臓炎各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 17 日

申請品目

[販 売 名]	ジカディアカプセル 150 mg
[一 般 名]	セリチニブ
[申 請 者]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 11 月 29 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「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¹¹⁾（以下、「NSCLC」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CLDK378A2301 試験、以下、「A2301 試験」）において、主要評価項目とされた盲検化された独立画像判定機関判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）について、白金系抗悪性腫瘍剤¹²⁾とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与（化学療法群）に対するセリチニブ（以下、「本薬」）単独投与（本薬群）の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象（間質性肺疾患（以下、「ILD」））、肝機能障害、QT 間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖・糖尿病、徐脈、心膜炎、感染症及び肺炎）であり、これらの有害事象の発現に引き続き注意が必要であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされ、かつ ILD 等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

¹¹⁾ NSCLC のうち、非扁平上皮癌が組入れ基準とされた。

¹²⁾ シスプラチン 75 mg/m² 又はカルボプラチン（AUC 5～6 mg・min/mL 相当量）のいずれかを治験責任医師が選択することとされた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果について、既承認の「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *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」から「*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」に変更することは可能であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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を用いること。
- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」及び「6.R.1 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食前 1 時間及び食後 2 時間以内の服用は避けること。
- 本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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。
- 本薬の休薬・減量及び中止の目安（初回承認時と同一の内容）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、初回承認以降、本薬

が投与されたすべての患者を対象とした製造販売後調査が以下の設定で実施中である。

- 重点調査項目：肝機能障害、QT間隔延長、ILD、高血糖（糖尿病を含む）、悪心・嘔吐・下痢、膵炎、徐脈、心膜炎、感染症
- 観察期間：1年間
- 目標症例数：520例

申請者は、A2301 試験、CLDK378A2303 試験（以下、「A2303 試験」）及び CLDK378A2201 試験における有害事象の発現状況から、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象と同一であったことから、現在実施中の全例調査方式の製造販売後調査において、引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。なお、機構は、既承認の効能・効果に対して実施されている医薬品の使用条件の設定等については、追加のリスク最小化活動として継続して実施することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • QT 間隔延長 • 悪心・嘔吐・下痢 • 高血糖（糖尿病を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> • 徐脈 • 心膜炎 • 感染症 • 膵炎 • シトクロム P450 (CYP) 3A 阻害剤との併用 • 胚・胎児毒性 • 肝機能障害患者における使用 	<ul style="list-style-type: none"> • 設定なし
有効性に関する検討事項（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査 • 白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（A2303 試験の継続試験） • <u>化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（A2301 試験の継続試験）</u> • <u>アレクチニブ塩酸塩による治療歴を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（CLDK378A1201 試験の継続試験）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者向け資材の作成及び配布</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u> • <u>医薬品の使用条件の設定</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 16 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	1 年間
予定症例数	520 例
主な調査項目	重点調査項目：ILD、肝機能障害、QT 間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖（糖尿病を含む）、徐脈、心膜炎、感染症及び肺炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、本薬の使用理由、肺癌ステージ分類、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status、妊娠の有無、既往歴又は合併症、原疾患に対する前治療歴等）、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 38 年 3 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

~~クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *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~~

[用法・用量]（変更なし）

通常、成人にはセリチニブとして 750 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警告] (変更なし)

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。
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。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

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を用いること。
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。
3. ~~【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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。~~

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後 2 時間食前 1 時間及び食後 2 時間以内の服用は避けること。
2. 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、重度の肝機能障害患者では、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。
3. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1 日 300 mg で投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準*	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade を問わない	投与中止。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加 Grade 2又は3のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加 	AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、7 日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量、7 日間を超えて軽快した場合は投与量を 150 mg 減量する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加 Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、2倍以下の血中ビリルビン増加 	AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。7 日間以内に軽快した場合は、投与量を 150 mg 減量して投与再開する。7 日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加 	AST 増加及び ALT 増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150 mg 減量する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4の血中ビリルビン増加 Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加 	投与中止。
QT 間隔延長	QTc 500 msec 超が 2 回以上認められた場合	ベースライン又は 481 msec 未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150 mg 減量する。
	QTc 500 msec 超、又はベースラインからの QTc 延長が 60 msec 超、かつ Torsade de pointes、多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合	投与中止。
徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150 mg 減量する。
	生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
悪心・嘔吐・下痢	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3以上 適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合 	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150 mg 減量する。
高血糖	適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150 mg 減量して再開する。
リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade 3 以上	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150 mg 減量する。

* : Grade は CTCAE ver.4.0 に準じる。

以上