

審査報告書

平成 31 年 1 月 11 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 30 年 3 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 (6) 新用量医薬品
[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 450 mg 食後投与の一定の有効性は示され、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人にはセリチニブとして ~~450~~750 mg を 1 日 1 回、食後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。

(下線部追加、取消線部削除)

[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30年12月4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30年3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]	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 (変更なし)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはセリチニブとして <u>450750</u> mg を1日1回、 <u>食後空腹時</u> に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加、取消線部削除)

[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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	4
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.....	13
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	13

[略語等一覧]

別記のとおり。

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」、2017 年 9 月に「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」を効能・効果として、ともに 750 mg を空腹時に投与する用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

NSCLC に対して本薬 450 mg を食後に投与する用法・用量の臨床開発として、海外において、スイス Novartis 社により、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験 (A2112 試験) が 2015 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、A2112 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 2 月及び 3 月に既承認の本薬 750 mg を空腹時に投与する用法・用量から 450 mg を食後に投与する用法・用量に変更する承認申請が行われ、それぞれ 2017 年 12 月及び 2018 年 4 月に承認された。

なお、2018 年 10 月時点において、NSCLC に対して本薬 450 mg を食後に投与する用法・用量は 51 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、今般、A2112 試験を主要な試験成績として、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する用法・用量を、既承認の 750 mg を空腹時に投与する用法・用量から 450 mg を食後に投与する用法・用量に変更する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

本申請は新用量に係るものであり、「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

本申請は新用量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

本申請は新用量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

本申請は新用量に係るものであり、「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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等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。

6.1 臨床薬理試験

癌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。

6.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : A2112 試験パート 1 <2015 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 6 月 16 日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 137 例 (PK 解析対象は 97 例) を対象に、定常状態における本薬の PK を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 450 若しくは 600 mg を低脂肪食¹⁾ の摂取後 30 分以内に QD で経口投与、又は本薬 750 mg を空腹時²⁾ に QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

その結果、定常状態 (第 2 サイクルの第 1 日目) において、 t_{max} の中央値は、750 mg 空腹時投与、並びに 450 及び 600 mg 低脂肪食後投与で、それぞれ 5.90、6.03 及び 6.00 時間であり、用法・用量間で明確な差異は認められなかった。また、750 mg 空腹時投与に対する、①450 又は②600 mg 低脂肪食後投与の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.03 [0.87, 1.22] 及び 1.04 [0.87, 1.24]、並びに②1.25 [1.04, 1.49] 及び 1.24 [1.03, 1.49] であり、750 mg 空腹時投与と 450 mg 低脂肪食後投与との間で C_{max} 及び AUC_{24h} は同程度であった。

6.1.2 PPK 解析

海外第 I 相試験 (A2101 試験³⁾) で得られた PK データ (28 例、853 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.2.0)。なお、本薬の PK は、通過吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の k_a 、 k_{tr} 及び BA に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、 k_a 及び k_{tr} について、空腹時投与と低脂肪食後投与との間で明確な差異は認められなかった一方、高脂肪食後投与では、空腹時投与と比較してそれぞれ 52.5 及び 65.1%減少し、本薬の吸収 (t_{max}) が遅延すると推定された。また、BA について、低脂肪食及び高脂肪食後投与では、空腹時投与と比較してそれぞれ 49.1 及び 88.7%増加すると推定された。

海外第 I 相試験 (X2101 試験⁴⁾) で得られた PK データから構築された PPK モデル (「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) に、A2101 試験に基づく上記の PPK 解析で認められた食事の影響を組み込み、本薬 300、450、600 及び 750 mg を空腹時、並びに低脂肪食及び高脂肪食の摂取後に QD で経口投与した際の定常状態における本薬の PK が推定された。

その結果、750 mg 空腹時投与に対する、①450 mg 低脂肪食後投与、②450 mg 高脂肪食後投与、及び③600 mg 低脂肪食後投与の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比 [90%予測区間] はそれぞれ下記のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は、750 mg 空腹時投与と 450 mg 低脂肪食及び高脂肪食後投与、並びに 600 mg 低脂肪食後投与で同程度になると推定された。

① 0.89 [0.82, 0.97] 及び 0.89 [0.82, 0.97]

¹⁾ 総カロリー約 100～500 kcal、脂肪含有量約 1.5～15 g。

²⁾ 食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後。

³⁾ 健康成人を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響等を検討した海外第 I 相試験 (「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)。

⁴⁾ ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者を対象に、本薬の PK 等を検討した海外第 I 相試験 (「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)。

- ② 1.09 [1.01, 1.20] 及び 1.13 [1.03, 1.23]
- ③ 1.19 [1.09, 1.29] 及び 1.18 [1.09, 1.31]

一方、検討された他の用法・用量で投与した際の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、0.80 以下又は 1.46 以上であった。

当該結果に加えて、PK、安全性等を検討するにあたっては t_{max} についても 750 mg 空腹時投与と同様となる用法・用量を検討することが望ましいと考えたこと等から、A2112 試験では 450 mg 低脂肪食群及び 600 mg 低脂肪食群を設定した、と申請者は説明している。

6.1.3 食事の脂肪含有量の差異が本薬の PK 等に及ぼす影響について

高脂肪食後投与では、低脂肪食後投与と比較して本薬の吸収が遅延し、BA が増加すると推定された (6.1.2 参照)。しかしながら、申請者は、以下の点等を考慮すると、食事の脂肪含有量の差異が本薬の PK 等に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- A2101 試験において、 t_{max} の範囲は、空腹時投与、低脂肪食後投与及び高脂肪食後投与で概ね重なっていたこと (「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)。
- A2101 試験及び A2108 試験⁵⁾ において、低脂肪食後投与と高脂肪食後投与との間で、空腹時投与に対する曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) の増加の程度に顕著な差異は認められなかったこと (「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)。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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 1 に示す海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 1 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	本薬の用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	A2112 試験	I	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者*1	267*2 ①89 ②87 ③91	① 450 mg を低脂肪食の摂取後に QD で経口投与 ② 600 mg を低脂肪食の摂取後に QD で経口投与 ③ 750 mg を空腹時に QD で経口投与	有効性 安全性 PK

*1：PK 評価のための目標症例数 (90 例) が組み入れられるまでは、化学療法歴の有無に関わらず組み入れられ (パート 1)、以降は、化学療法歴のない患者に限定して組み入れられた、*2：パート 1 の登録患者 137 例 (①44 例、②47 例、③46 例) を含む

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

⁵⁾ 健康成人を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響等を検討した海外第 I 相試験 (「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)。

7.1.1 海外臨床試験

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-1~5.3.5.2-2 : A2112 試験<2015 年 4 月~実施中 [データカットオフ日 : パート 1 : 2016 年 6 月 16 日、パート 2 : 2017 年 7 月 26 日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者⁶⁾ (目標症例数 : 290 例) を対象に、本薬 450 mg 又は 600 mg を低脂肪食¹⁾ 後に投与する用法・用量と本薬 750 mg を空腹時²⁾ に投与する用法・用量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試験が、海外 70 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 450 mg 若しくは 600 mg を低脂肪食後に QD で経口投与、又は本薬 750 mg を空腹時に 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。

本試験に登録され無作為化された 267 例 (450 mg 低脂肪食群 89 例、600 mg 低脂肪食群 87 例、750 mg 空腹群 91 例) が FAS とされ、うち、本薬が投与されなかった 2 例を除く 265 例 (450 mg 低脂肪食群 89 例、600 mg 低脂肪食群 86 例、750 mg 空腹群 90 例) が安全性の解析対象とされた。FAS のうち、中央検査機関での IHC 検査で ALK 融合遺伝子が確認された化学療法歴のない患者 121 例⁷⁾ (450 mg 低脂肪食群 41 例、600 mg 低脂肪食群 40 例、750 mg 空腹群 40 例) が有効性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は PK とされ、副次評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率が設定された。なお、有効性について、統計学的な仮説検定に基づく評価は設定されなかった。

有効性について、RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率の中間解析 (2017 年 7 月 26 日をデータカットオフ日) が実施され、その結果は表 2 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率の中間解析
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、BIRC 判定、2017 年 7 月 26 日データカットオフ)

最良総合効果	奏効率		
	例数 (%)		
	450 mg 低脂肪食群 41 例	600 mg 低脂肪食群 40 例	750 mg 空腹群 40 例
CR	1 (2.4)	0	1 (2.5)
PR	31 (75.6)	30 (75.0)	27 (67.5)
SD	6 (14.6)	7 (17.5)	8 (20.0)
PD	2 (4.9)	2 (5.0)	1 (2.5)
NE	1 (2.4)	1 (2.5)	3 (7.5)
奏効*1 (奏効率 [95%CI*2] (%))	32 (78.0 [62.4, 89.4])	30 (75.0 [58.8, 87.3])	28 (70.0 [53.5, 83.4])

*1 : CR+PR、*2 : 正確法

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、450 mg 低脂肪食群で 9/89 例 (10.1%)、600 mg 低脂肪食群で 11/86 例 (12.8%)、750 mg 空腹群で 6/90 例 (6.7%) に認められた⁸⁾。疾患進行による死亡例⁹⁾ (450 mg 低脂肪食群 4 例、600 mg 低脂肪食群 9 例、750 mg 空腹群 6 例) を除く患者の死因¹⁰⁾ は、450 mg 低脂肪食群で敗血症 2 例、腸管穿孔、脳出血及び肺塞栓症各 1 例、600 mg

⁶⁾ PK 評価のための目標症例数 (90 例) が組み入れられるまでは、化学療法歴の有無にかかわらず組み入れられ (パート 1)、以降は、IHC 検査で ALK 融合遺伝子が確認された化学療法歴のない患者に限定して組み入れられた (パート 2) (治験実施計画書改定 1 (2015 年 4 月 23 日))。

⁷⁾ 誤って化学療法歴のある患者 3 例 (各群 1 例ずつ) が含まれた。

⁸⁾ パート 1 の 450 mg 低脂肪食群 5/44 名 (11.4%)、600 mg 低脂肪食群 4/46 名 (8.7%)、750 mg 空腹群 3/45 名 (6.7%) が含まれた。

⁹⁾ パート 1 の 450 mg 低脂肪食群 2 例、600 mg 低脂肪食群 3 例、750 mg 空腹群 3 例が含まれた。

¹⁰⁾ パート 1 の 450 mg 低脂肪食群で腸管穿孔、敗血症及び肺塞栓症各 1 例、600 mg 低脂肪食群で尿路性敗血症 1 例が含まれた。

低脂肪食群で尿路性敗血症及び呼吸不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 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 患者に対する本薬 450 mg 食後投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 有効性の評価結果について

申請者は、*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 450 mg 食後投与の有効性について、以下のように説明している。

A2112 試験において、BIRC 判定による奏効率は、450 mg 低脂肪食群と 750 mg 空腹群との間で同程度であった (7.1.1.1 参照)。なお、食事の脂肪含有量の差異は本薬の PK 等に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える (6.1.3 参照)。

以上の結果等から、750 mg 空腹時投与と同等の有効性が 450 mg 食後投与でも期待できると考える。

また、A2112 試験において日本人は含まれていないものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者に対する本薬 450 mg 食後投与の有効性は期待できると考える。

- A2301 試験¹¹⁾において、既承認の用法・用量である本薬 750 mg 空腹時投与の有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「平成 29 年 8 月 18 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照)。
- 本薬 750 mg 空腹時投与時における PK に明確な国内外差は認められていないこと (「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) 等を考慮すると、本薬 450 mg 食後投与時における PK に明確な国内外差はないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、本薬 450 mg 食後投与の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、A2112 試験の奏効率の結果等から、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬 450 mg 食後投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 既承認の用法・用量である本薬 750 mg 空腹時投与について、有効性が検証されていること (「平成 29 年 8 月 18 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照)。
- A2112 試験のパート 1 において、本薬 450 mg 低脂肪食後投与時の曝露量は、既承認の用法・用量である本薬 750 mg 空腹時投与時と同程度であることが示されたこと (6.1.1 参照)。

7.R.2 安全性について (有害事象については、「7.2 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 患者に対する本薬 450 mg 食後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、

¹¹⁾ 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 750 mg 空腹時投与と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験 (「平成 29 年 8 月 18 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照)。

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 450 mg 食後投与にあたっては、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 450 mg 食後投与にあたっては、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と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬 450 mg 食後投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、A2112 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬 450 mg 食後投与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。

A2112 試験における安全性の概要は表 3 のとおりであった。

	例数 (%)		
	450 mg 低脂肪食群 89 例	600 mg 低脂肪食群 86 例	750 mg 空腹群 90 例
全有害事象	84 (94.4)	84 (97.7)	88 (97.8)
Grade 3 以上の有害事象	52 (58.4)	58 (67.4)	47 (52.2)
死亡に至った有害事象	5 (5.6)	2 (2.3)	0
重篤な有害事象	20 (22.5)	25 (29.1)	20 (22.2)
投与中止に至った有害事象	7 (7.9)	6 (7.0)	5 (5.6)
休薬に至った有害事象	37 (41.6)	50 (58.1)	52 (57.8)
減量に至った有害事象	9 (10.1)	30 (34.9)	28 (31.1)

A2112 試験において、750 mg 空腹群と比較して 450 mg 低脂肪食群又は 600 mg 低脂肪食群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (450 mg 低脂肪食群 : 40 例 (44.9%)、600 mg 低脂肪食群 : 48 例 (55.8%)、750 mg 空腹群 : 45 例 (50.0%)、以下、同順)、ALT 増加 (32 例 (36.0%)、36 例 (41.9%)、30 例 (33.3%))、GGT 増加 (25 例 (28.1%)、22 例 (25.6%)、20 例 (22.2%))、咳嗽 (21 例 (23.6%)、11 例 (12.8%)、14 例 (15.6%))、無力症 (9 例 (10.1%)、17 例 (19.8%)、5 例 (5.6%)) 及びリパーゼ増加 (8 例 (9.0%)、11 例 (12.8%)、7 例 (7.8%)) であった。750 mg 空腹群と比較して 450 mg 低脂肪食群又は 600 mg 低脂肪食群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、GGT 増加 (17 例 (19.1%)、17 例 (19.8%)、10 例 (11.1%))、ALT 増加 (14 例 (15.7%)、18 例 (20.9%)、14 例 (15.6%)) 及び AST 増加 (5 例 (5.6%)、8 例 (9.3%)、3 例 (3.3%)) であった。750 mg 空腹群と比較して 450 mg 低脂肪食群又は 600 mg 低脂肪食群で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、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。

また、A2112 試験において、600 mg 低脂肪食群又は 450 mg 低脂肪食群と比較して 750 mg 空腹群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (750 mg 空腹群 : 68 例 (75.6%)、600 mg 低脂肪食群 : 53 例 (61.6%)、450 mg 低脂肪食群 : 50 例 (56.2%)、以下、同順)、嘔吐 (50 例 (55.6%)、46 例 (53.5%)、31 例 (34.8%))、悪心 (45 例 (50.0%)、48 例 (55.8%)、40 例 (44.9%))、疲労 (25 例 (27.8%)、25 例 (29.1%)、19 例 (21.3%))、食欲減退 (21 例 (23.3%)、20 例 (23.3%)、16 例 (18.0%))、上腹部痛 (21 例 (23.3%)、10 例 (11.6%)、17 例 (19.1%))、頭痛 (17 例 (18.9%)、11 例 (12.8%)、13 例 (14.6%))、発熱 (14 例 (15.6%)、12 例 (14.0%)、8 例 (9.0%))、非心臓性胸痛 (11 例 (12.2%)、6 例 (7.0%)、7 例 (7.9%))、消化不良 (10 例 (11.1%)、4 例 (4.7%)、6 例 (6.7%))、味覚異常 (7 例 (7.8%)、1 例 (1.2%)、3 例 (3.4%)) 及び脱毛症 (5 例 (5.6%)、0 例、2 例 (2.2%)) であった。600 mg 低脂肪食群又は 450 mg

低脂肪食群と比較して 750 mg 空腹群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（7 例（7.8%）、2 例（2.3%）1 例（1.1%））及び悪心（5 例（5.6%）、5 例（5.8%）、0 例）であった。600 mg 低脂肪食群又は 450 mg 低脂肪食群と比較して 750 mg 空腹群で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、下痢（14 例（15.6%）、5 例（5.8%）、6 例（6.7%））、悪心（10 例（11.1%）、7 例（8.1%）、1 例（1.1%））、嘔吐（7 例（7.8%）、8 例（9.3%）、0 例）であった。600 mg 低脂肪食群又は 450 mg 低脂肪食群と比較して 750 mg 空腹群で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、ALT 増加（9 例（10.0%）、12 例（14.0%）、3 例（3.4%））及び下痢（6 例（6.7%）、6 例（7.0%）、0 例）であった。600 mg 低脂肪食群又は 450 mg 低脂肪食群と比較して 750 mg 空腹群で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、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。

また、申請者は A2112 試験の 450 mg 低脂肪食群と A2301 試験の本薬群（750 mg 空腹時投与）又は A2303 試験¹²⁾の本薬群（750 mg 空腹時投与）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。

A2301 試験の本薬群（750 mg 空腹時投与）又は A2303 試験（750 mg 空腹時投与）の本薬群と比較して A2112 試験の 450 mg 低脂肪食群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は認められなかった。A2301 試験の本薬群（750 mg 空腹時投与）又は A2303 試験（750 mg 空腹時投与）の本薬群と比較して A2112 試験の 450 mg 低脂肪食群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加（A2301 試験：8 例（4.2%）、A2303 試験：0 例、A2112 試験：5 例（5.6%））であった。A2301 試験の本薬群（750 mg 空腹時投与）又は A2303 試験（750 mg 空腹時投与）の本薬群と比較して A2112 試験の 450 mg 低脂肪食群で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った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。また、既承認の用法・用量である 750 mg 空腹時投与と比較して、450 mg 低脂肪食後投与において新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。

さらに、申請者は、日本人に対する本薬 450 mg 食後投与の経験はないものの、A2301 試験において、既承認の用法・用量である本薬 750 mg 空腹時投与の安全性に明確な国内外差が認められていないこと（「平成 29 年 8 月 18 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照）等から、日本人患者において特段の安全性上の懸念が認められる可能性は低いと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2112 試験において、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は、600 mg 低脂肪食群と比較して、750 mg 空腹群又は 450 mg 低脂肪食群で発現率が低く、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は、750 mg 空腹群又は 600 mg 低脂肪食群と比較して 450 mg 低脂肪食群で発現率が低かった。600 mg 低脂肪食群又は 450 mg 低脂肪食群と比較して 750 mg 空腹群で発現率が高かった有害事象は、下痢、悪心等の消化器毒性であった。また、下記の点等を考慮すると、本薬 450 mg 食後投与は忍容可能と判断した。

- A2112 試験において、750 mg 空腹群と比較して 450 mg 低脂肪食群で発現率が高かった有害事象は

¹²⁾ 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 患者を対象に本薬 750 mg 空腹時投与とペメトレキセドナトリウム水和物又はドセタキセル水和物の有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験（「平成 29 年 8 月 18 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照）。

認められるものの、大部分が Grade 2 以下であり本薬の休薬・減量・投与中止等により対処可能であったこと。

- A2301 試験又は A2303 試験の本薬群（本薬 750 mg 空腹時投与）と比較して A2112 試験の 450 mg 低脂肪食群で有害事象の発現率の明確な増加は認められず、本薬 450 mg 低脂肪食後投与に際して新たに注意すべき安全性上の問題は認められていないこと。

機構は、以下の項では、本一変申請に係る用法・用量が本薬投与による消化器毒性の改善を目的に開発されたものであることを踏まえ、消化器毒性に着目して検討を行った。

7.R.2.2 消化器毒性

申請者は、本薬 450 mg 低脂肪食後投与による消化器毒性について、以下のように説明している。消化器毒性として MedDRA PT の「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」に該当する事象を集計した。A2112 試験における消化器毒性の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 消化器毒性の発現状況 (A2112 試験)

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)					
	450 mg 低脂肪食群 89 例		600 mg 低脂肪食群 86 例		750 mg 空腹群 90 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化器毒性	66 (74.2)	1 (1.1)	69 (80.2)	7 (8.1)	81 (90.0)	11 (12.2)
下痢	50 (56.2)	1 (1.1)	53 (61.6)	2 (2.3)	68 (75.6)	7 (7.8)
悪心	40 (44.9)	0	48 (55.8)	5 (5.8)	45 (50.0)	5 (5.6)
嘔吐	31 (34.8)	0	46 (53.5)	1 (1.2)	50 (55.6)	4 (4.4)

A2112 試験において、死亡に至った消化器毒性は認められなかった。重篤な消化器毒性は、450 mg 低脂肪食群で認められず、600 mg 低脂肪食群で 2/86 例 (2.3%：悪心及び嘔吐各 1 例)、750 mg 空腹群で 1/90 例 (1.1%：下痢 1 例) に認められ、うち、600 mg 低脂肪食群の 1/86 例 (1.2%：悪心 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化器毒性は、450 mg 群低脂肪食及び 750 mg 空腹群で認められず、600 mg 低脂肪食群で 1/86 例 (1.2%：悪心及び嘔吐各 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った消化器毒性は、450 mg 低脂肪食群で 7/89 例 (7.9%：下痢 6 例、悪心 1 例)、600 mg 低脂肪食群で 12/86 例 (14.0%：嘔吐 8 例、悪心 7 例、下痢 5 例 (重複あり))、750 mg 空腹群で 24/90 例 (26.7%：下痢 14 例、悪心 10 例、嘔吐 7 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った消化器毒性は、450 mg 低脂肪食群で認められず、600 mg 低脂肪食群で 11/86 例 (12.8%：下痢及び悪心各 6 例、嘔吐 3 例 (重複あり))、750 mg 空腹群で 9/90 例 (10.0%：下痢 6 例、悪心及び嘔吐各 4 例 (重複あり)) に認められた。

A2112 試験の 450 mg 低脂肪食群、600 mg 低脂肪食群及び 750 mg 空腹群における消化器毒性の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 7.5 日 (1~295 日)、3.0 日 (1~105 日) 及び 3.0 日 (1~157 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2112 試験の結果、本薬 450 mg 低脂肪食後投与について、一定の頻度で消化器毒性が認められているものの、減量・休薬に至った有害事象は既承認の用法・用量である本薬 750 mg 空腹時投与と比較して発現率は低い傾向にあり、また、重篤な有害事象は認められなかった。したがって、A2112 試験における

安全性情報を基に本薬 750 mg 空腹時投与と 450 mg 低脂肪食後投与における消化器毒性を比較することには限界があるものの、本薬 750 mg 空腹時投与と比較して、本薬 450 mg 食後投与では、一定程度の消化器毒性の低減が期待されると判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び用法・用量について

今般の一変申請において、本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはセリチニブとして 450 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と変更されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の最高用量は 450 mg 食後投与とすること。
- 本薬は食事の影響を受けるので、食後に服用すること（食事量は問わない）。
- 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（既承認の内容と同一）。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（既承認の内容と同一）。また、1 日 150 mg 食後で投与継続が困難な場合は、本薬を中止すること。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。

- 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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。また、1 日 150 mg で投与継続が困難な場合は、本薬を中止すること。

7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書において NSCLC に対する本薬 450 mg 食後投与も含めた用法・用量に関する記載は認められないものの、以下の点等を考慮すると、本薬 450 mg 食後投与は ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の治療選択肢の一つに位置付けられると考える旨を説明している。

- A2112 試験において、本薬 450 mg 食後投与について、既承認の用法・用量である 750 mg 空腹時投与と同程度の有効性が認められたこと（7.R.1.1 参照）。
- A2112 試験において、本薬 450 mg 食後投与について、750 mg 空腹時投与と比較して消化器毒性の発現率及び重症度の軽減が認められたことから（7.R.2.2 参照）、患者負担の軽減等が期待できると考えること。

また、申請者は、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する申請用法・用量（本薬 450 mg 食後投与）の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の結果を基に設定した用法・用量で A2112 試験が実施され、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 450 mg 食後投与について、忍容性及び安全性が示され、既承認の用法・用量である 750 mg 空腹時投与と同様の有効性が認められたこと等から、A2112 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- X2101 試験⁴⁾ で得られた PK データから構築された PPK モデルに、A2101 試験³⁾ により推定された食事の影響を組み込んだ PPK モデルに基づくシミュレーションの結果、定常状態における C_{max} 及び AUC について、本薬 750 mg 空腹時投与と 450 mg 及び 600 mg 低脂肪食後投与で同程度であると推定された (6.1.2 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されていた下記の注意喚起については、用法・用量に 450 mg を食後に経口投与する旨を明記していること等から不要と判断した。

- 本薬の最高用量は 450 mg 食後投与とすること。
- 本薬は食事の影響を受けるので、食後に服用すること (食事は問わない)。

7.R.3.2 本薬 450 mg 食後投与の用量調節について

申請者は、本薬 450 mg 食後投与の用量調節について、以下のように説明している。

A2112 試験では、本薬の休薬・減量・中止の基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の変更等を加えた上で、A2112 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- 1 日 150 mg 食後で投与継続が困難な場合は、本薬を中止すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、本薬 450 mg 食後投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はない旨を説明している。

- A2112 試験において、450 mg 低脂肪食群では、消化器毒性の発現率等が低下する傾向が認められたことを除き、本薬 450 mg 低脂肪食後投与と既承認の本薬 750 mg 空腹時投与との間に安全性プロファイルの明確な差異は認められなかったこと (7.R.2 参照)。
- 既承認の効能・効果である ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬 750 mg 空腹時投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査 (全例調査) が実施中であり、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること¹³⁾。また、当該調査の中間報告において、新たに注意喚起すべき有害事象は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、本薬 450 mg 食後投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、既承認の用法・用量に対して実施されている使用条件の設定等の追加のリスク最小化活動については、継続して実施することが適切と判断した。

¹³⁾ 目標症例数 520 例に対して、平成 30 年 4 月 28 日時点で 513 例が登録され、112 例の調査票が固定されている。

7.2 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」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。

7.2.1 海外第 I 相試験 (A2112 試験)

有害事象は、450 mg 低脂肪食群で 84/89 例 (94.4%)、600 mg 低脂肪食群で 84/86 例 (97.7%)、750 mg 空腹群では 88/90 例 (97.8%) に認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象はそれぞれ 74/89 例 (83.1%)、79/86 例 (91.9%)、82/90 例 (91.1%) 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 5 のとおりである。

表 5 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)					
	450 mg 低脂肪食群 89 例		600 mg 低脂肪食群 86 例		750 mg 空腹群 90 例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	84 (94.4)	52 (58.4)	84 (97.7)	58 (67.4)	88 (97.8)	47 (52.2)
胃腸障害						
下痢	50 (56.2)	1 (1.1)	53 (61.6)	2 (2.3)	68 (75.6)	7 (7.8)
悪心	40 (44.9)	0	48 (55.8)	5 (5.8)	45 (50.0)	5 (5.6)
嘔吐	31 (34.8)	0	46 (53.5)	1 (1.2)	50 (55.6)	4 (4.4)
腹痛	19 (21.3)	0	24 (27.9)	1 (1.2)	23 (25.6)	0
上腹部痛	17 (19.1)	0	10 (11.6)	1 (1.2)	21 (23.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	19 (21.3)	1 (1.1)	25 (29.1)	1 (1.2)	25 (27.8)	4 (4.4)
臨床検査						
ALT 増加	32 (36.0)	14 (15.7)	36 (41.9)	18 (20.9)	30 (33.3)	14 (15.6)
AST 増加	27 (30.3)	5 (5.6)	28 (32.6)	8 (9.3)	26 (28.9)	3 (3.3)
GGT 増加	25 (28.1)	17 (19.1)	22 (25.6)	17 (19.8)	20 (22.2)	10 (11.1)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	16 (18.0)	0	20 (23.3)	1 (1.2)	21 (23.3)	3 (3.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	21 (23.6)	0	11 (12.8)	0	14 (15.6)	1 (1.1)

重篤な有害事象は、450 mg 低脂肪食群で 20/89 例 (22.5%)、600 mg 低脂肪食群で 25/86 例 (29.1%)、750 mg 空腹群で 20/90 例 (22.2%) 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、450 mg 低脂肪食群で肺塞栓症及び敗血症各 3 例 (3.4%)、高血糖及び上室性頻脈各 2 例 (2.2%)、600 mg 低脂肪食群で無力症及び呼吸困難各 3 例 (3.5%)、肺塞栓症、心嚢液貯留、食欲減退、中枢神経系転移及び GGT 増加各 2 例 (2.3%)、750 mg 空腹群で痙攣発作 3 例 (3.3%)、高血糖及び呼吸窮迫各 2 例 (2.2%) であった。このうち、450 mg 低脂肪食群の高血糖 1 例、600 mg 低脂肪食群の GGT 増加 2 例、肺塞栓症、心嚢液貯留及び食欲減退各 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、450 mg 低脂肪食群で 7/89 例 (7.9%)、600 mg 低脂肪食群で 6/86 例 (7.0%)、750 mg 空腹群で 5/90 例 (5.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、450 mg 低脂肪食群で敗血症 3 例 (3.4%)、腸管虚血、腸管穿孔、全身健康状態低下、アミラーゼ増加、筋力低下、脳血管発作、肺塞栓症及び呼吸困難各 1 例 (1.1%)、600 mg 低脂肪食群で肺塞栓症 2 例 (2.3%)、悪心、嘔吐、肺炎、アミラーゼ増加、腫瘍出血及び呼吸困難各 1 例 (1.2%)、750 mg 空腹群で疲労、傾眠、腎機能障害、呼吸停止、呼吸窮迫及び呼吸不全各 1 例 (1.1%) であった。このう

ち、450 mg 低脂肪食群のアミラーゼ増加 1 例、600 mg 低脂肪食群の肺塞栓症、悪心、嘔吐及びアミラーゼ増加各 1 例、750 mg 空腹群の疲労及び腎機能障害各 1 例は治験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 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（心電図検査の手順に係る規定の不遵守）

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 450 mg 食後投与の一定の有効性は示され、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、製造販売後の検討事項等については、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 31 年 1 月 11 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 30 年 3 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬 450 mg 食後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 450 mg 食後投与にあたっては、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 450 mg 食後投与にあたっては、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と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬 450 mg 食後投与は忍容可能と判断した。

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。

1.2 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第 I 相試験 (A2112 試験) の副次評価項目とされた奏効率の結果、450 mg 低脂肪食群と 750 mg 空腹群との間で同程度であったこと (審査報告 (1) 7.1.1.1 参照) 等を踏まえ、審査報告 (1) の「7.R.3 臨床的位置付け及び用法・用量について」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で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはセリチニブとして 450 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と変更することは可能であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。また、1日 150 mg で投与継続が困難な場合は、本薬を中止すること。

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に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 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、本薬 450 mg 食後投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、既承認の効能・効果に対して実施されている使用条件の設定等の追加のリスク最小化活動については、継続して実施することが適切と判断した。

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。

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 6 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 7 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 6 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 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下での有効性 • 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 患者におけるペメトレキセドナトリウム水和物又はドセタキセル水和物と比較した有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表7 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（A2303 試験、A2301 試験及び A1201 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（A2303 試験、A2301 試験及び A1201 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供 • 医薬品の使用条件の設定

下線：今般変更する用法・用量に対して実施予定の活動

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、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]（変更なし）

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]（下線部追加、取消線部削除）

通常、成人にはセリチニブとして 450750 mg を 1 日 1 回、食後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] (変更なし)

- (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。

[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、食前1時間及び食後2時間以内の服用は避けること。~~
- (21) 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。
- (32) 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 150~~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 ^{注1)}	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。

注 1) Grade は CTCAE ver.4 に準じる。

以上

[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
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
A1201 試験		CLDK378A1201 試験
A2101 試験		CLDK378A2101 試験
A2108 試験		CLDK378A2108 試験
A2112 試験		CLDK378A2112 試験
A2301 試験		CLDK378A2301 試験
A2303 試験		CLDK378A2303 試験
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BIRC	blinded independent review committee	盲検化された独立画像判定機関
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
k_{tr}	transit rate constant	通過速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
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
本薬		セリチニブ