

審議結果報告書

平成 24 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ザーコリカプセル200mg、同250mg

〔一 般 名〕 クリゾチニブ

〔申 請 者〕 ファイザー株式会社

〔申請年月日〕 平成23年3月31日

〔審 議 結 果〕

平成 24 年 2 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 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。
2. 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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
18	上 11、上 13	<u>及び</u>	<u>～</u>
19	下 7、下 6		
20	下 3		
37	上 14		
41	上 2		

18 20 37 41	上 11、上 13 下 3 上 14 上 2	用量	用量範囲
41	上 6	50 及び 100mg QD 投与並びに 200 及び 250mg BID 投与	50～100mg QD 投与及び 200～ 250mg BID 投与
41	上 7	並びに 50 及び 100mg QD 投与	及び 50～100mg QD 投与
79	下 22	国際共同第Ⅲ相試験の	国際共同第Ⅲ相試験はの

(下線部変更)

審査報告書

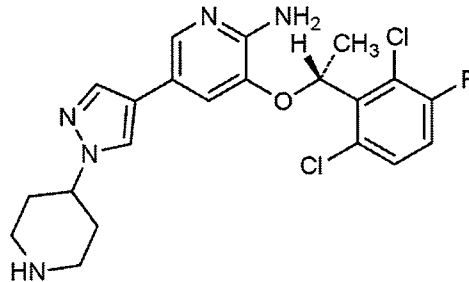
平成 24 年 2 月 20 日

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]	ザーコリカプセル 200mg、同 250mg
[一 般 名]	クリゾチニブ
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 31 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にクリゾチニブ 200mg 又は 250mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式: $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$

分子量: 450.34

化学名:

(日本名) 3-[(1*R*)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-5-[1-(ピペリジン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル]ピリジン-2-アミン

(英 名) 3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 1 月 28 日付薬食審査発第 0128 第 9 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成24年2月20日

[販 売 名] ザーコリカプセル 200mg、同 250mg

[一 般 名] クリゾチニブ

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 3 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の *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。なお、肺臓炎・間質性肺疾患、QT 延長、徐脈、肝毒性、視覚障害、好中球減少症/白血球減少症、ニューロパチー、腎嚢胞及び光線過敏症や、肝機能障害を有する患者及び重度の腎機能障害を有する患者における安全性情報等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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。

[効能・効果] *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量] 通常、成人にはクリゾチニブとして 1 回 250mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- [承 認 条 件]
1. 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。
 2. 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 24 年 1 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ザーコリカプセル 200mg、同 250mg
〔一 般 名〕	クリゾチニブ
〔申 請 者 名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 3 月 31 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にクリゾチニブ 200mg 又は 250mg を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはクリゾチニブとして 250mg を 1 日 2 回、連日経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）では、ヒト 2 番染色体短腕（2p）上の未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」）遺伝子の逆位により、微小管会合タンパク 4（Echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下、「EML4」）等との融合タンパク（EML4-ALK 等）が産生され、これが癌細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている（Nature 2007; 448: 561-6 等）。NSCLC 患者のうち ALK 融合遺伝子陽性例の割合は 2～13%と報告されている（Nature 2007; 448: 561-6 等）。

クリゾチニブ（以下、「本薬」）は、米国 Pfizer 社により肝細胞増殖因子受容体（Hepatocyte growth factor receptor、以下、「c-Met」）のチロシンキナーゼ（以下、「TK」）を ATP 競合的に阻害する化合物として見出された。その後、本薬は ALK とその融合タンパク、及び Recepteur d'Origine Nantais（以下、「RON」）の TK に対する阻害作用も有することが明らかにされ、本薬はこれらの TK 活性の抑制を介してシグナル伝達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。

(2) 開発の経緯等

米国 Pfizer 社により、2006 年 4 月から白血病を除く進行悪性腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験（A8081001 試験）が開始され、2009 年 9 月から化学療法既治療の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（A8081007 試験）、及び 2011 年 1 月から化学療法未治療の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（A8081014 試験）がそれぞれ開始された。また、2010 年 1 月からは、A8081007 試験で対照群に割り付けられた患者を含む化学療法既治療の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A8081005 試験）が開始された。

上記の A8081001 試験及び A8081005 試験成績を基に、日米では 2011 年 3 月、EU では同年 7 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2011 年 8 月に、「XALKORI is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test. This indication is based on response rate. There are no data available demonstrating improvement in patient reported outcomes or survival with XALKORI.」を効能・効果として迅速承認（Accelerated approval）された。

2011 年 12 月時点において、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に関する適応にて、本薬は米国及び韓国で承認されている。

なお、本薬は「ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として、2011 年 1 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（23 薬）第 238 号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

①一般特性

本薬は白色～微黄色の粉末であり、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。中性～アルカリ性の水溶液には溶けにくいか、ほとんど溶けない。吸湿性はなく、融点は約 []℃、解離定数は [] ([] 基) 及び [] ([] 基) であり、1-オクタノール/水系 (pH7.4) の分配係数は 1.65 である。メタノール溶液における比旋光度は [] で、結晶多形は認められていない。

②構造決定

本薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (^1H 、 ^{13}C 、[] NMR)、質量スペクトル及び [] 構造解析により支持されている。

2) 製造方法

①製造工程

本薬は、[] の [] 溶液、[] 及び [] を出発物質として合成される。

Quality by Design (設計による品質の作り込み、以下、「QbD」) の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ 遺伝毒性不純物
- ・ 重要品質特性 (以下、「CQA」) として、[]、[]、[] 及び [] を特定
- ・ 品質リスクアセスメント、及び実験計画法に基づく重要工程パラメータ (以下、「CPP」) の特定
- ・ デザインスペースの開発

②重要工程及び重要中間体の管理

重要工程として、[] 反応を行う工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、[] が管理されている。

3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (赤外吸収スペクトル)、純度試験 (重金属、[]、類縁物質、残留溶媒)、強熱残分、[] 及び定量法が設定されている。

4) 原薬の安定性

実生産原薬 4 ロットをポリエチレン袋 [] に入れ、これを [] に入れ、密栓したものについて、長期保存試験 (25℃/60%RH、12 カ月) 及び加速試験 (40℃

まで継続予定である。

(3) 標準物質

クリンチニブ標準物質の規格及び試験方法として、純度()法)、性状(外観)、確認試験()、()、純度試験()、()、()及び()が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本剤は「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成 22 年 6 月 28 日付、薬食審査発第 0628 第 1 号)で記載されている QbD に基づいた開発が行われている。

()除去に関するデザインスペースについて

申請者は、()除去に関して実験計画法により検討した結果、()及び()が()除去工程において比較的影響が大きいパラメータであることを見出し、()除去に関するデザインスペースを開発している。しかしながら、デザインスペースを構成するパラメータとして「()」に関してのみが承認申請書に記載され、「()」は記載が省略されていた。

機構は、「()」を承認申請書に記載しない理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

()に関しては、()残存量に対する影響が大きいことが確認されていることから、()の前に()を十分に()させるために、()を()と設定し、承認申請書に記載した。

一方、()に関しては、()が()を超える場合には、()残存量に対する影響は小さいと考える(下図*)。

*: 図中の()より右の範囲では、()となることを示す。()では、()とすることにより、()に適合することが確認できる。



()量が()未満となる、()と()のデザインスペース。()で囲まれた部分は、()と()の立証された許容範囲を示す。

また、承認申請後に新たに得られた試験結果により下記の点も確認できたことから、
は CQA に影響を与える可能性の低い「non-critical」工程パラメータとし、承認申請書にを記載しないことが適切であると判断した。

- ・ 残存量が を超える であつた場合においても、により、
残存量の に適合したこと。
- ・ 及び をそれぞれ 及び とした場合でも、
残存量は、除去 にまで減少し、本薬の申請規格に適合したこと。
- ・ 通常の操作範囲内 の では、 を としても
残存量が に適合すること。

機構は、パラメータ間の相互作用を示すデザインスペースを構成するパラメータ（「
」及び「
」）のうち、比較的影響が大きいパラメータとして見出されたのみを承認申請書に記載し、もう一つのパラメータである を記載しないことは適切ではないと判断し、についても承認申請書に記載するよう申請者に指示した。

申請者はこれに従う旨を回答した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) EML4-ALKを発現する非小細胞肺癌由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 PF-02341066_06Oct_192308、報告書PF-02341066_06Oct_192438）

in vitro :

微小管会合タンパク4（Echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下、「EML4」）と未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」）の融合タンパク*（以下、「EML4-ALK」）を発現するヒト非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）由来細胞株（NCI-H3122細胞株及びNCI-H2228細胞株）に対するクリゾチニブ（以下、「本薬」）（0.61～3,333nmol/L）の増殖抑制作用が検討された。その結果、本薬は、NCI-H3122細胞株及びNCI-H2228細胞株の増殖を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値（平均値±標準偏差）はそれぞれ54±7及び34±2nmol/Lであった。

*：EML4とALKの融合タンパクとして、下記等のvariantが報告されており、NCI-H3122細胞株及びNCI-H2228細胞株は、それぞれvariant 1及びvariant 3を発現する。

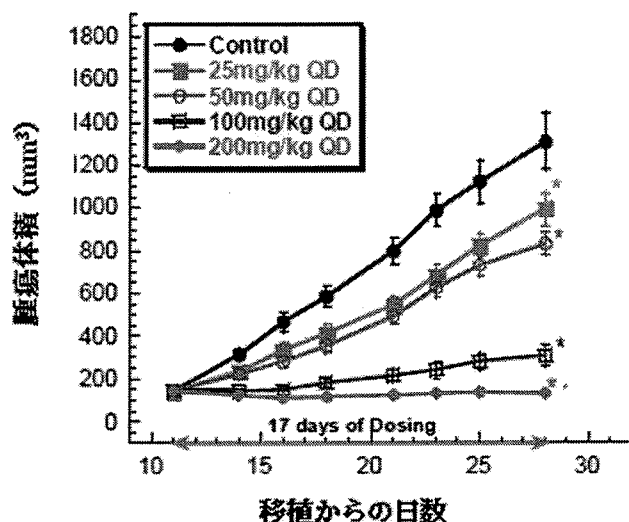
- ・ variant 1：EML4エクソン13とALKエクソン20の融合タンパク
- ・ variant 2：EML4エクソン20とALKエクソン20の融合タンパク
- ・ variant 3a：EML4エクソン6とALKエクソン20の融合タンパク
- ・ variant 3b：EML4エクソン6とALKエクソン20の融合タンパク、variant 3aより10アミノ酸長い
- ・ variant 3：variant 3a及びvariant 3b

in vivo :

NCI-H3122細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後、既定の腫瘍体積に達した時点（移植11日後）から、本薬25、50、100及び200mg/kgが1日1回（以下、「QD」）で17日間連日経口投与された結果、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が示された（下図）。また、下式に基づき腫瘍増殖阻害率が算出され、25、50、100及び200mg/kg投与時の腫瘍増殖阻害率は、それぞれ17、29、86及び100%であった。

$$\text{腫瘍増殖阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{各投与群の移植 12 日後から 28 日後までの腫瘍体積増加量}}{\text{対照群の移植 12 日後から 28 日後までの腫瘍体積増加量}}\right) \times 100$$

本薬の腫瘍増殖抑制作用 (in vivo)



平均値±標準誤差、n=9~12、*: 対照群に対して p<0.05 (Dunnett 検定)

2) 本薬の作用機序について

ヒト未分化大細胞リンパ腫 (以下、「ALCL」) では、ALK遺伝子と融合する遺伝子として、Nucleophosmin (以下、「NPM」) 遺伝子が報告されていること (J Cell Physiol 2004; 199: 330-58) から、EML4-ALKに加えて、NPMとALKの融合タンパク (以下、「NPM-ALK」) に関する検討結果も評価資料として提出された。

i) リン酸化阻害作用

①組換えALKタンパクにおける検討 (報告書PF-02341066_06Oct 192308)

ALKチロシンキナーゼ (以下、「TK」) に対する本薬のリン酸化阻害作用が、組換えALKタンパクを用いて、マイクロフルイディックモビリティシフト法により検討された。その結果、本薬は、ATP競合的に組換えALK TKのリン酸化を阻害し、Ki値 (平均値±標準偏差) は0.5±0.17nmol/Lであった。

②ALK融合タンパクを発現する細胞株における検討 (報告書PF-02341066_06Oct 192308)

ALK TKに対する本薬のリン酸化阻害作用が、ALK融合タンパクを発現する細胞株を用いて、酵素免疫測定法 (以下、「ELISA法」) により検討され、IC₅₀値は下表のとおりであった。

ALK融合タンパクを発現する細胞株でのリン酸化阻害作用

細胞株	発現しているALK融合タンパクの種類	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
NCI-H3122	EML4-ALK variant 1	63±31
NCI-H2228	EML4-ALK variant 3	74±23
NIH3T3/EML4-ALK variant 1 ^{*1}	EML4-ALK variant 1	60
NIH3T3/EML4-ALK variant 2 ^{*1}	EML4-ALK variant 2	69
NIH3T3/EML4-ALK variant 3a ^{*1}	EML4-ALK variant 3a	27
NIH3T3/EML4-ALK variant 3b ^{*1}	EML4-ALK variant 3b	41
Karpas299 ^{*2}	NPM-ALK	35±17

平均値±標準偏差 (機構注: n=2の検討については標準偏差の記載は省略)、n=2~41、*1: EML4-ALKのvariantを強制発現させたマウス線維芽細胞由来NIH3T3細胞株、*2: ヒトALCL由来細胞株

③代謝物のALKリン酸化阻害作用（報告書PF-02341066_06Oc $\blacksquare$ _192308）

ヒト血漿中の代謝物として、ラクタム体（PF-06260182）及びO-脱アルキル体のラクタム体（M2）が認められている（「4. (ii) <提出された資料の概略>2」海外第I相試験」の項参照）。上記の代謝物に加え、O-脱アルキル体（M4）（機構注：ヒト血漿中ではM4の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のみが認められ、M4自体は検出されていない）のALK TKに対するリン酸化阻害作用が、組換えALKタンパクを用いてマイクロフルイディックモビリティシフト法により検討された。なお、PF-06260182は2つのジアステレオマー（PF-06270079及びPF-06270080）ごとに検討された。その結果、PF-06270079及びPF-06270080のKi値はそれぞれ2.4及び1.6nmol/Lであり、M2及びM4のKi値は2,000nmol/L以上であった。

また、NCI-H3122細胞株及びNCI-H2228細胞株を用いて、EML4-ALK TKに対する本薬、PF-06270079、PF-06270080、M2及びM4のリン酸化阻害作用が、ELISA法により検討された。その結果、PF-06270079及びPF-06270080はEML4-ALK TKのリン酸化を阻害した（下表）。一方、M2及びM4は、10 μ mol/Lまでの濃度で阻害活性を示さなかった。

EML4-ALKを発現する細胞株でのリン酸化阻害作用

	細胞株	発現しているALK融合タンパクの種類	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	活性比 (代謝物/本薬)
本薬	NCI-H3122	EML4-ALK variant 1	63 $\pm$ 31	—
PF-06270079			284 $\pm$ 182	3.7
PF-06270080			194 $\pm$ 118	2.5
本薬	NCI-H2228	EML4-ALK variant 3	74 $\pm$ 23	—
PF-06270079			554 $\pm$ 102	7.5
PF-06270080			355 $\pm$ 66	5.0

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3~20

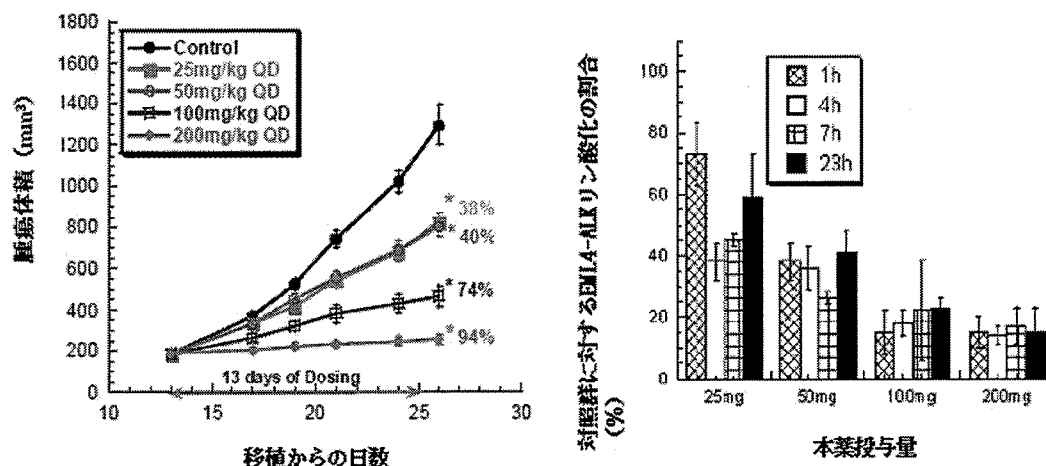
ii) 腫瘍増殖抑制作用の機序

①ALK融合タンパク TKのリン酸化阻害と腫瘍増殖抑制作用との関連

NCI-H3122細胞株（報告書PF-02341066_06Oc $\blacksquare$ _192438）

NCI-H3122細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬25、50、100及び200mg/kg QDが13日間連日経口投与され、腫瘍径が測定された。また、本薬の投与開始13日後1、4、7及び23時間の腫瘍塊におけるEML4-ALK TKのリン酸化状態がELISA法により測定された。その結果、本薬投与により、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用（下図、左）が示された。また、用量依存的なEML4-ALK TKのリン酸化阻害作用が示された（下図、右）。

本薬の腫瘍増殖抑制作用及びEML4-ALKリン酸化阻害作用（NCI-H3122細胞株）



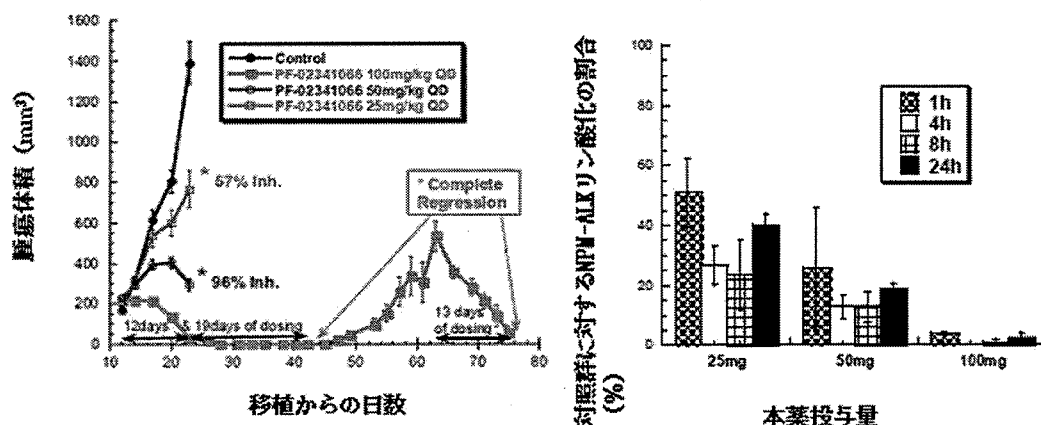
平均値±標準誤差、n=10~12、*：対照群に対して $p<0.0001$ （Dunnett検定）、腫瘍体積のグラフの右の数値は腫瘍増殖阻害率（%）= $[1 - (\text{移植13日目から移植26日目までの各投与群の腫瘍体積増加量} / \text{移植13日目から移植26日目までの対照群の腫瘍体積増加量})] \times 100$

Karpas299細胞株（報告書PF-02341066-Pharm-002）

NPM-ALKを発現するヒトALCL由来Karpas299細胞株を用いて、本薬によるNPM-ALK TKのリン酸化阻害と腫瘍増殖抑制作用との関連が検討された。

Karpas299細胞株を皮下移植した重症免疫不全（以下、「SCID」）マウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬25及び50mg（いずれも12日間）、並びに100mg/kg（31日間）QDが連日経口投与され、腫瘍径が測定された。また、本薬の投与開始4日後1、4、8及び24時間の腫瘍塊におけるNPM-ALK TKのリン酸化状態がELISA法により測定された。その結果、本薬投与により、対照（溶媒）群と比較して統計的に有意な腫瘍増殖抑制作用（下図、左）が示された。また、用量依存的なNPM-ALK TKのリン酸化阻害作用が示された（下図、右）。

本薬の腫瘍増殖抑制作用及びNPM-ALKリン酸化阻害作用（Karpas299細胞株）



平均値±標準誤差、n=3~12、PF-02341066：クリゾチニブ、*：対照群に対して $p<0.0001$ （Dunnett検定）、腫瘍体積のグラフの右の数値は腫瘍増殖阻害率（%）= $[1 - (\text{移植12日目から移植23日目までの各投与群の腫瘍体積増加量} / \text{移植12日目から移植23日目までの対照群の腫瘍体積増加量})] \times 100$

なお、本薬100mg/kg群では、腫瘍の完全退縮が認められ、31日間の本薬投与終了後に腫瘍は再度増殖したが、本薬100mg/kgの再投与により再度、腫瘍の完全退縮が認められた、と申請者は説明している。

②下流のシグナル伝達分子に対する作用（報告書PF-02341066_06Oct 192438、PF-02341066-Pharm-002）

NCI-H3122細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬50、100及び200mg/kg QDが4日間連日経口投与され、本薬の最終投与7時間後の腫瘍塊における、EML4-ALK TKの下流のシグナル伝達分子であるSTAT3、Akt1及びErk1/2タンパクのリン酸化状態がウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による腫瘍増殖抑制作用が認められた用量（25、50、100及び200mg/kg）（「(1) EML4-ALKを発現する非小細胞肺癌由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用 *in vivo*」の項参照）とほぼ同じ用量（50、100及び200mg/kg）を投与したときに、当該タンパクのリン酸化が用量依存的に抑制される傾向が認められた。

また、Karpas299細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、下流のシグナル伝達分子に対する本薬の作用が検討され、同様な傾向が認められた。

③細胞増殖及びアポトーシス誘導に対する作用（報告書PF-02341066_06Oc 192308、PF-02341066-Pharm-001、報告書PF-02341066_06Oc 192438）

in vitro :

NCI-H3122細胞株及びNCI-H2228細胞株を用いた検討（「(1) 1) EML4-ALKを発現する非小細胞肺癌由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用 *in vitro*」の項参照）に加えて、Karpas299細胞株に対する本薬（0.6～2,500nmol/L）の増殖抑制作用が検討され、IC₅₀値は64.6nmol/Lであった。

また、Karpas299細胞株及びNPM-ALKを発現するヒトALCL由来SU-DHL-1細胞株を用いて、本薬の細胞周期及びアポトーシス誘導に対する作用がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬（50、100及び200nmol/L）処理により、G0/G1期の細胞の割合、及びアポトーシスが誘導された細胞の割合が濃度依存的に増加した。

さらに、NCI-H3122細胞株を用いて、本薬（5～370nmol/L）のアポトーシス誘導（caspase 3/7の活性）に対する作用がルシフェラーゼ活性測定法により検討され、EC₅₀値（平均値±標準偏差）は110±18nmol/Lであった。

in vivo :

NCI-H3122細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬25、50、100及び200mg/kg QDが14日間連日経口投与され、本薬の最終投与7時間後の腫瘍塊における細胞増殖が、抗Ki67抗体を用いた免疫組織化学染色法により検討された（下表）。

細胞増殖に対する作用 (*in vivo*)

投与量 (mg/kg)	Ki67スコア ^{*1}	腫瘍増殖阻害率 (%) ^{*2}
0 (対照)	3.0±0.00	—
25	3.1±0.30	38
50	3.3±0.45	40
100	2.5±0.52	74
200	2.0±0.71	94

平均値±標準偏差、n=9～12、*1：腫瘍中のKi67陽性細胞数の割合を数値化した（1：0～50%、2：51～75%、3：76～90%、4：90%＜）、*2：同投与量をNCI-H3122細胞株移植マウスに13日間連日経口投与時の腫瘍増殖阻害率 (%) = [1 - (移植13日目から移植26日目までの各投与群の腫瘍体積増加量 / 移植13日目から移植26日目までの対照群の腫瘍体積増加量)] × 100

また、NCI-H3122細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬50、100及び200mg/kg QDが4日間連日経口投与され、本薬の最終投与7時間後の腫瘍塊におけるアポトーシス誘導が、抗Cleaved caspase 3抗体を用いたウェスタンブロット法により検討された（下表）。

アポトーシス誘導に対する作用 (*in vivo*)

投与量 (mg/kg)	抗Cleaved Caspase 3抗体のシグナル強度 (GAPDHで補正)
0 (対照)	0.255±0.085
50	0.736±0.177
100	1.704±0.348
200	1.315±0.344

平均値±標準偏差、n=3

iii) PK/PDの相関（報告書PF-02341066_06Oc 192438、PF-02341066_01Oc 124928、PF-02341066_13Oc 213230）

本薬によるEML4-ALKのリン酸化阻害と血漿中本薬濃度との関係を検討するため、NCI-H3122細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬25、50、100及び200mg/kg QDが4日間又は14日間連日経口投与され、本薬の最終投与1、

4、7及び24時間後の腫瘍塊におけるEML4-ALK TKのリン酸化状態がELISA法により検討された。EML4-ALK TKのリン酸化阻害率と血漿中非結合型本薬濃度との関係について、Hill関数プロットを作成し、Linkモデル (Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 358-71) により解析した結果、4日間及び14日間連日投与時のEML4-ALKリン酸化阻害作用のEC₅₀値 (血漿中非結合型本薬濃度) は、それぞれ51nmol/L及び19nmol/Lと推定された。

また、本薬による腫瘍増殖抑制作用と血漿中本薬濃度との関係を検討するため、NCI-H3122細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬25、50、100及び200mg/kg QDが17日間連日経口投与され、腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍増殖抑制作用と血漿中本薬濃度との関係について、間接反応モデル (Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 229-39) により解析した結果、腫瘍増殖抑制作用のEC₅₀値 (血漿中非結合型本薬濃度) は、23nmol/Lと推定された。

以上より、EML4-ALKのリン酸化阻害作用のEC₅₀値と腫瘍増殖抑制作用のEC₅₀値が同程度であることから、EML4-ALK TKのリン酸化阻害が腫瘍増殖抑制に直接的に関係していることが示唆された、と申請者は説明している。

3) c-Met及びRONの機能阻害

本薬は、ALK以外に、肝細胞増殖因子受容体 (Hepatocyte growth factor receptor、以下、「c-Met」)、及びc-Metの類縁キナーゼであるRecepteur d'origine nantais (以下、「RON」) TKのリン酸化も阻害することから、本薬のc-Met及びRON TKのリン酸化阻害作用を介する腫瘍増殖抑制作用に関する検討結果も提出された。しかし、申請者は、ALK融合遺伝子陽性NSCLCに対する本薬の腫瘍抑制効果における、c-Met及びRON TKのリン酸化阻害の寄与は不明である旨を説明していること (「<審査の概略> (2) c-Met及びRONの機能阻害による有効性について」の項参照) から、本承認申請との関連が不明な一部の試験成績の記載は省略する。

血管新生抑制作用 (報告書PF-02341066-Pharm-002)

c-Metが構成的に活性化しているヒト胃癌由来GTL-16細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点から、本薬12.5、25及び50mg/kg QDが12日間連日経口投与され、本薬の最終投与4時間後の腫瘍塊における血管密度が、抗CD31抗体を用いた免疫組織化学染色法により検討された。その結果、用量依存的な血管密度の低下が認められた。

なお、c-MetとそのリガンドであるHepatocyte growth factor (HGF) の発現が確認されているU87MG細胞株を移植したマウスでは、本薬投与時に血管密度への影響がほとんど認められなかった、と申請者は説明している。

以上より、腫瘍細胞の増殖又は生存を抑制する直接的な作用と、血管新生を抑制する間接的な作用により、本薬が腫瘍の増殖を抑制することが示唆されるものの、本薬による血管新生抑制作用は腫瘍の種類に依存することが示唆される、と申請者は説明している。

(2) 副次的薬理試験 (報告書901036、8850568、8850900_3、SP7610)

放射性標識したリガンドと受容体、イオンチャネル及びトランスポーター計66種との結合に対する本薬の影響が検討された。その結果、リガンドと受容体11種、イオンチャネル2種及びトランスポーター2種との結合を阻害する本薬の最小濃度は、最大でも数μmol/Lでの濃度であった。

上記の結果を踏まえ、セロトニン (5-HT) _{4E}受容体、5-HT₇受容体及びアドレナリン _{α1A}受容体に対する本薬のアンタゴニスト活性が検討され、K_b値は、それぞれ140nmol/L、2.2μmol/L及び40.7nmol/Lであった。また、5-HT_{2B}受容体のアゴニスト結合部位に対する本薬のK_i値は160nmol/L、ドパミントランスポーター及びセロトニントランスポーターの機能に対する本薬のIC₅₀値は、それぞれ630nmol/L及び830nmol/Lであった。

加えて、7種の酵素に対する活性阻害作用が検討され、ホスホジエステラーゼ4及びp55^{lyn}キナーゼに対する本薬のIC₅₀値は、それぞれ7.8μmol/L及び290nmol/Lであった。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に対する作用

①hERG電流に対する作用（報告書PF02341066HERG [非GLP試験]、参考資料）

ヒトether-a-go-go関連遺伝子（以下、「hERG」）導入ヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、本薬（0.1、0.3、1、3及び10μmol/L）のカリウムイオン電流（I_{Kr}）に及ぼす影響がパッチクランプ法により検討された。その結果、本薬は、hERG電流に対して濃度依存的な抑制作用を示し、IC₂₀値及びIC₅₀値は、それぞれ0.3及び1.1μmol/Lであった。

②カルシウムチャネルに対する作用（報告書PF02341066AORTA [非GLP試験]、参考資料）

ラットから摘出した胸部下行大動脈を用いて、本薬（0.1、1及び10μmol/L）のカルシウム誘発血管収縮に及ぼす影響が等尺性張力測定法で検討された。その結果、本薬は、塩化カリウムで誘発される血管収縮に対して、濃度依存的な抑制作用を示し、IC₅₀値は0.83μmol/Lであったことから、本薬のカルシウムチャネル阻害作用が示唆された。

③L-タイプカルシウムチャネルに対する作用（報告書■-2796-01 [非GLP試験]、参考資料）

モルモットから摘出した心室筋細胞を用いて、本薬（1、3、10、30及び100μmol/L）のL-タイプカルシウムチャネルに及ぼす影響がパッチクランプ法で検討された。その結果、本薬は、L-タイプカルシウムチャネルに対して濃度依存的な抑制作用を示し、IC₅₀値は14.6μmol/Lであった。

④Nav1.5ナトリウムチャネルに対する作用（報告書PF02341066NA15 [非GLP試験]、参考資料）

Nav1.5チャネルを強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来CHO細胞株を用いて、本薬（0.3、1、3及び10μmol/L）のNav1.5ナトリウムチャネルに及ぼす影響がパッチクランプ法で検討された。その結果、本薬は、Nav1.5ナトリウムチャネル電流に対して濃度依存的な抑制作用を示し、IC₅₀値は1.56μmol/Lであった。

⑤プルキンエ線維の活動電位に対する作用（報告書PF02341066/IC/001■）

イヌ心室から摘出したプルキンエ線維を用いて、本薬（0.01、0.1、1及び10μmol/L）の心筋活動電位に及ぼす影響が、0.3、1及び3Hz刺激の条件下で静止膜電位（RP）、活動電位振幅（APA）、最大立ち上がり速度（V_{max}）並びに活動電位持続時間（APD₅₀及びAPD₉₀）を測定することで検討された。その結果、本薬10μmol/Lにおいて、RP（3Hz刺激下）、APD₅₀（すべての刺激頻度下）及びAPD₉₀（1及び3Hz刺激下）が、溶媒対照群と比較して統計学的に有意に低下又は短縮し、また、APD₅₀の短縮の程度は高刺激頻度でより大きかった（最大3Hzで18.4%の短縮）。本薬濃度が1μmol/L以下の条件下では、心筋活動電位に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。

⑥血行動態及び心電図に対する作用（報告書PF02341066/CG/003■）

麻酔下の雄性イヌ（8匹）に対して、本薬0.134、0.295、1.192及び1.907mg/kgを10分間かけて静脈内投与後、引き続き各投与群に0.00939、0.0207、0.0834及び0.134mg/kg/分で25分間静脈内投与（維持投与）した際の、動脈血圧、左心室圧、単相性活動電位（MAP）及び心電図に及ぼす影響が検討された。当該検討は、洞調律又は心拍数150、160、170、180、190及び200拍/分のペーシング下で実施された。また、維持投与終了5分前の血漿中本薬濃度が測定され、血漿中非結合型本薬濃度（平均値）は、各投与群でそれぞれ8、24、84及び164ng/mLであった（機構注：日本人患者に本薬250mgを1日2回連日投与したときの定常状態における

血漿中非結合型本薬濃度の C_{max} は54ng/mLである)。

血漿中非結合型本薬濃度が84ng/mL以上の群で、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な心拍数減少(最大33拍/分)、及び拡張終期の左心室圧の上昇(最大3.47mmHg)が認められた。血漿中非結合型濃度が164ng/mLの群では溶媒対照群と比較して統計学的に有意な心筋収縮力の低下及び平均血圧の低下が認められたが、投与前値と比較して大きな変化ではなかった。また、統計学的に有意な拡張期血圧の低下(最大7.5mmHg)が認められた。心電図パラメータについては、血漿中非結合型濃度が84ng/mL以上の群で溶媒対照群と比較して統計学的に有意なPR(最大16.3msec)、QRS(最大5msec)及びQT間隔(最大35.5msec)の延長が認められた。洞調律下において、血漿中非結合型濃度が84ng/mL以上の群で、溶媒対照群と比較して統計学的に有意なMAPD₁₀₀の延長が認められたが、150及び200拍/分のペーシング下では、MAPD₁₀₀に対する影響は認められなかった。

2) 中枢神経系に対する作用

①Nav1.1ナトリウムチャンネルに対する作用(報告書PF02341066NA11 [非GLP試験]、参考資料)

Nav1.1チャンネル*を強制発現させたHEK293細胞株を用いて、本薬(0.3、1及び3 μ mol/L)のNav1.1ナトリウムチャンネルに及ぼす影響がパッチクランプ法により検討された。その結果、本薬は、Nav1.1ナトリウムチャンネル電流に対して濃度依存的な抑制作用を示し、チャンネル閉鎖状態及び不活性化状態でのIC₅₀値は、それぞれ0.85及び0.87 μ mol/Lであった。

*: Nav1.1ナトリウムチャンネルが神経細胞で活動電位を発生させる脱分極に重要な役割を果たしており、その阻害は痙攣発作の誘発に関与している可能性が報告されていること(Nature Neurosci 2006; 9: 1142-9) から、当該検討は中枢神経系に対する作用として提出されている。

②神経機能に対する作用(報告書3660)

雄性ラット(各群8匹)に対して、本薬(10、75及び500mg/kg)を単回経口投与し、症状観察(一般症状及びオープンフィールド試験)、神経筋機能試験、並びに反射反応及び活動性について検討された。なお、ラット単回投与試験(「(ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 単回投与」の項参照)における単回投与時の t_{max} (4.0~5.3時間)に併せて、一般症状観察は本薬の投与直後及び投与3時間後から1時間、その他のオープンフィールド試験等については、本薬の投与4時間後に実施された。

75及び500mg/kg投与群で総移動距離の減少(それぞれ溶媒対照群に対して平均値にして33及び48%減少)、並びに立ち上がり行動回数の減少(それぞれ溶媒対照群に対して平均値にして30及び65%減少)が認められた。500mg/kg投与群では、一般症状の変化(流涎及び呼吸困難[各2例]、鼻口部の汚れ[1例])並びに活動性低下(1例)が認められた。神経筋機能試験、反射反応及び体温に関しては生物学的に意義のある変化は認められなかった。

3) 呼吸系に対する作用(報告書3622)

雄性ラット(各群8匹)に対して、本薬(10、75及び500mg/kg)を単回経口投与し、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が全身プレスチモグラフ法で検討された。ラット単回投与試験における単回投与時の t_{max} に併せて、プレスチモグラフの測定は投与3時間後から2時間実施された。投与5時間後には一般症状の観察も併せて実施された。

75mg/kg投与群では、測定開始後25~48分間に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な呼吸数の増加が認められた。500mg/kg投与群で、測定開始後1~24分間に呼吸数及び分時換気量が溶媒投与群と比較して統計学的に有意に減少し(それぞれ溶媒対照群に対して平均値で47及び28%減少)、1回換気量が、溶媒投与群と比較して統計学的に有意に増加した(平均値で64%の増加)。統計学的に有意な呼吸数減少及び1回換気量増加は、2時間の観察期間の平均でも認められたが、分時換気量については、測定開始後24分以降では変化は認められなかった。一般症状観察では、500mg/kg群で呼吸困難、鼻口部の汚れ及び流涎が認められた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCに対する本薬の有効性は期待できると判断した。また、本薬の心血管系に及ぼす影響については、申請者の説明のとおり、適切に情報提供する必要があると考える。

(1) 本薬の作用機序及び*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCに対する本薬の有効性について

本承認申請における適応は *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC であるが、提出された効力を裏付ける試験では、*EML4-ALK* を発現する NSCLC 由来細胞株を用いた検討のみが実施されていた。機構は、NSCLC で *ALK* 遺伝子と融合する遺伝子（以下、「パートナー遺伝子」）の種類、及び *EML4-ALK* 以外の「*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC」に対して本薬の有効性が期待できると考える理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ALK 遺伝子のパートナー遺伝子として、NSCLC では、現時点で *EML4* 遺伝子 (Nature 2007; 448: 561-6) 以外に、*TFG* 遺伝子 (Cell 2007; 131: 1190-203) 及び *KIF5B* 遺伝子 (Clin Can Res 2009; 15: 3143-9) が報告されている。

また、下記の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の発癌機序における *ALK* 融合タンパクの役割を考慮すると、パートナー遺伝子の種類に係らず、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して、*ALK* の TK 阻害作用を有する本薬の有効性は期待できると考える。

<NSCLC 細胞の発癌機序における *ALK* 融合タンパクの役割>

Surfactant protein-C遺伝子のプロモーターにより *EML4-ALK* 遺伝子を肺胞上皮細胞で強制発現させたトランスジェニックマウスでは、生後3週間後に両肺に数百の腺腫が認められること (Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 19893-7) 等から、*EML4-ALK* 融合遺伝子は、*ALK* 融合遺伝子陽性NSCLCの発癌（形質転換）に重要な原因遺伝子（Oncogene driver）であることが示唆されている。

この発癌（形質転換）過程において、*ALK* エクソン20のTKドメインと *EML4* のN末端側の coiled-coil ドメイン（二量体化能を有する）は必須であり、coiled-coil ドメインを介して *EML4-ALK* が構成的に二量体化し、その結果 *ALK* TK が活性化することにより (Cancer Science 2008; 99: 2349-55)、*ALK* の下流にある *PI3K/Akt* (Blood 2000; 96: 4319-27)、*STAT3* 及び *RAS/Erk* (Clin Cancer Res 2011; 17: 2140-8) のシグナル伝達を活性化し、細胞の増殖亢進、アポトーシス抑制等を引き起こすと考えられている。

以上の知見を踏まえると、発癌（形質転換）における *ALK* 遺伝子のパートナー遺伝子は *EML4* 遺伝子に限定されるものではなく、N末端側に coiled-coil ドメイン等のオリゴマー化ドメインを有する *TFG* 遺伝子、*KIF5B* 遺伝子、*NPM* 遺伝子等と *ALK* 遺伝子の融合タンパクは、*EML4-ALK* と同様の機序により発癌（形質転換）を引き起こすと考ええる。

なお、*ALK* 融合遺伝子を検出するために、現時点では *ALK break apart FISH* 法が推奨される。その測定原理は、*ALK* 遺伝子の切断点を挟む2つのプローブ間の距離の変化により *ALK* 遺伝子の切断を検出するものであり、*ALK* 遺伝子の切断が生じていればパートナー遺伝子は *EML4* 遺伝子に限定されることはなく、*EML4-ALK* 遺伝子以外の *ALK* 融合遺伝子陽性NSCLC に対しても「陽性」と判定される。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は概ね受け入れ可能と考える。ただし、申請者が推奨する *ALK break apart FISH* 法により本薬の投与対象と判定されるNSCLC患者の *ALK* 遺伝子のパートナー遺伝子には、N末端側に coiled-coil ドメイン等のオリゴマー化ドメインを有していない遺伝子も含まれる可能性もあり、当該パートナー遺伝子の *ALK* 融合遺伝子陽性NSCLC に対して本薬の有効性が期待できるかについては不明であると考ええる。したがって、パートナー遺伝子がオリゴマー化ドメインを有していない遺伝子である *ALK* 融合遺伝子陽性NSCLC に対する本薬の有効性については、臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択という観点から

重要と考えることから、今後、申請者自身も積極的に検討し、新たな知見を適切に情報提供する必要があると考えます。

(2) c-Met 及び RON の機能阻害による有効性について

本薬は、ALK に加えて、c-Met 及び RON TK のリン酸化も阻害することが報告されていること（「＜提出された資料の概要＞ (1) 3) c-Met 及び RON の機能阻害」の項参照）から、機構は、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC における c-Met 及び RON の発現状況、並びに ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用における、c-Met 及び RON TK のリン酸化阻害の寄与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC における c-Met 及び RON の発現状況については現時点で報告されておらず、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用における、c-Met 及び RON TK のリン酸化阻害の寄与は不明である。ただし、NSCLC において c-Met の発現が増加していることが報告されていること（Pathol Oncol Res 2011; Jul 21 [DOI: 10.1007/s12253-011-9430-7]）、及び c-Met は腫瘍増殖時の血管新生に関与しているとの報告があること（Cancer Lett 2005; 225: 1-26）から、本薬が c-Met のリン酸化を阻害することで、血管新生抑制を介した間接的な腫瘍増殖抑制作用を示す可能性はあると考えます。

機構は、以下のように考える。

本薬による血管新生抑制作用は、腫瘍の種類に依存すると申請者が説明していること（「＜提出された資料の概要＞ (1) 3) c-Met 及び RON の機能阻害 血管新生抑制作用」の項参照）を踏まえると、本薬が c-Met TK のリン酸化を阻害することで、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する血管新生抑制を介した間接的な腫瘍増殖抑制作用を示す可能性については、現時点では推測に留まると考える。c-Met のリン酸化阻害を介した本薬の血管新生抑制作用が、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の腫瘍増殖抑制に関わるのかについては、今後も申請者自身が検討し、本薬の作用機序を解明することが望ましいと考える。

(3) 本薬に対する耐性獲得機序について

申請者は、本薬に対する耐性獲得機序について、公表論文等を基に以下のように説明している。

海外第 I 相試験（A8081001 試験）において、本薬が著効した後に再発した患者の組織を用いて、本薬に対する耐性獲得機序が検討された（N Engl J Med 2010; 363: 1734-9）。その結果、EML4-ALK 遺伝子の TK ドメイン部位において、本薬の投与前には認められなかった 2 カ所の遺伝子変異（4374G>A 又は 4493C>A）が再発後に認められたことから、1,156 位のシステインがチロシンに、又は 1,196 位のロイシンがメチオニンに置換されることが示唆された（それぞれ C1156Y 及び L1196M）。また、C1156Y 又は L1196M を強制発現させた細胞株における本薬の感受性は、野生型を強制発現させた細胞株と比較して低下した。C1156Y については、ATP 結合部位から離れているため、本薬の ATP 結合部位への進入を阻害する等のアロステリックな阻害により、一方、L1196M については、ATP 結合ポケットの最深部（Gate keeper position）に位置しているため、大きな側鎖を有するメチオニンに置換されることで、活性部位に本薬が結合できなくなることにより、本薬に対して耐性化することが示唆される。

加えて、本薬に対する耐性獲得機序については、現在、申請者も検討中であり、① C1156Y 及び L1196M 以外の TK ドメインの変異、並びに ② リン酸化した EGFR 発現量の増加等の ALK 融合タンパクとは異なるシグナル伝達の活性化が本薬の耐性獲得に関与する可能性を示唆する結果が得られている。

機構は、本薬に対する耐性獲得機序については、臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択という観点から重要と考えることから、今後も申請者自身による検討を含めた情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要

があると考える。

(4) 安全性薬理試験で認められた所見について

機構は、安全性薬理試験で認められた所見について、臨床使用時の注意喚起及び情報提供の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該所見が認められた際の本薬濃度と臨床使用時の血漿中本薬濃度との比較、並びに他の非臨床試験及び臨床試験での当該所見の発現状況を考慮し、それぞれの所見について、以下のように考える。

<心血管系に対する作用>

本薬のhERG電流阻害のIC₂₀値は0.3μmol/L (135ng/mL) であり、日本人患者に本薬250mgを1日2回連日投与したときの定常状態における血漿中非結合型本薬濃度のC_{max} (54ng/mL) の2.5倍であった。麻酔イヌの検討では、臨床使用時のC_{max}の1.6倍に相当する血漿中非結合型濃度 (84ng/mL) で、心拍数減少、QT間隔延長、MAPD₁₀₀の延長 (洞調律下のみ) 等の所見が認められた。

以上より、毒性試験 (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 6) イヌ1カ月間経口投与毒性試験、及び7) イヌ3カ月間経口投与毒性試験」の項参照)、並びに臨床試験 (A8081001試験及びA8081005試験) において、本薬との因果関係が否定できないQT間隔延長、並びに徐脈及び洞性徐脈が認められていることも踏まえ、QT間隔延長及び徐脈について、添付文書等を用いて注意喚起を行う予定である。

<中枢神経系に対する作用>

Nav1.1ナトリウムチャネルに対する阻害作用が認められた本薬濃度は、臨床使用時のC_{max} (54ng/mL) に比して7倍程度高い。

ラットを用いた検討において、自発運動量低下が認められた75mg/kg投与時及び一般症状の変化が認められた500mg/kg投与時の血漿中非結合型本薬濃度のC_{max}は、それぞれ66.1及び129ng/mLであり、臨床使用時のC_{max} (54ng/mL) の1.2倍及び2.4倍であった。臨床試験においては中枢神経系に対する有害事象を示唆する報告はなく、毒性試験においても、本薬の中枢神経系への影響を示唆する結果は示されていない。

以上より、中枢神経系に対する検討で認められた所見について、現時点で注意喚起及び情報提供の必要はないと考える。

<呼吸系に対する作用>

ラットを用いた検討において、500mg/kg投与群で認められた呼吸数の低下は、中枢神経系に対する作用の検討で、同用量で一般症状の変化等が認められたことから、当該事象に伴うものと考えられ、1回換気量の増加は呼吸数の減少に伴う変化と考えられる。分時換気量の減少が認められた時間は、ラットに対する本薬投与時のt_{max}と一致していないため、本薬による直接的な作用とは考えにくい。500mg/kg投与群で、2例の呼吸困難が認められたが、観察された症状は深くて緩徐な呼吸を示すものであり、呼吸数の減少及び1回換気量の増加が認められた動物と一致していた。そのため、本薬の呼吸系に対する有害作用を懸念させる事象ではないと考える。臨床試験においても、呼吸困難に対応すると考えられる有害事象は認められておらず、毒性試験においても、本薬の呼吸系への影響を示唆する結果は示されていない。

以上より、呼吸系に対する検討で認められた所見について、現時点で注意喚起及び情報提供の必要はないと考える。

機構は回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、ラット、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに本薬12.5、25若しくは50mg/kgを単回経口投与、又は1若しくは5mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。経口投与したとき、血漿中本薬濃度は投与後4.0～5.3時間で C_{max} に到達した後、6.6～13時間の $t_{1/2}$ で消失した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、12.5～25mg/kgの用量範囲では用量比を超えて上昇し、25～50mg/kgではほぼ用量に比例して上昇した。バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は、10mmol/L塩酸水溶液及び0.5%メチルセルロース懸濁液での投与で同様であった。本薬12.5～25mg/kgの用量範囲で曝露量が用量比を超えて上昇した理由について、吸収後の消化管及び肝臓における代謝の飽和又は消化管におけるトランスポーターによる排出の飽和が可能性として考えられるが、その詳細は不明である、と申請者は説明している。静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度は多相性に消失した。血液クリアランスは、血液/血漿中濃度比（「(2) 2) 血漿タンパク結合性及び血球移行性」の項参照）から血漿クリアランスと同程度と推定され、ラット肝血流量（55.2mL/min/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）の54～85%であった。 V_{ss} はラット総体液量（約0.7L/kg）より大きく、本薬は広範な組織分布を示すことが示唆された。用量間で $t_{1/2}$ に差異が認められたが、これは、1mg/kg群では最終測定時点で血漿中濃度が検出限界以下となり、各投与群で異なる消失相に基づき $t_{1/2}$ を算出したことに起因する、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ（雄性ラット、単回投与）

	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	BA* (%)
経口投与	12.5* ²	100±40	4.0±0.0	1,100±400	13±8.0	26±8
	25* ²	410±120	4.0±0.0	4,400±1,400	5.8±0.4	49±15
	25* ³	530±100	4.7±1.2	5,700±800	10±2.0	63±9
	50* ²	780±200	5.3±1.2	11,000±300	6.6±2.6	60±19
静脈内投与	投与量 (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
	1* ⁴	30±8	2.9±1.4	590±180	2.3±0.3	
	5* ²	47±6	24±4	1,800±200	9.6±1.0	

平均値±標準偏差、n=3、*1： $AUC_{0-\infty}$ （静脈内投与は本薬5mg/kg投与時）より算出、

*2：10mmol/L塩酸水溶液として投与、*3：0.5%メチルセルロース懸濁液として投与、

*4：生理食塩水溶液として投与

雄性イヌに本薬10mg/kgを単回経口投与、又は1若しくは5mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。30%PEG400溶液、0.5%メチルセルロース懸濁液又はゼラチンカプセルとして経口投与したとき、血漿中本薬濃度は投与後1～4時間で C_{max} に到達した後、12～13時間の $t_{1/2}$ で消失した。BAは、38～66%であった。静脈内投与したとき、CL及び V_{ss} は用量間で同様であった。血液クリアランスは、血液/血漿中濃度比から血漿クリアランスと同程度と推定され、イヌ肝血流量（30.9mL/min/kg）の29～42%であった。 V_{ss} はイヌ総体液量（約0.6L/kg）より高値を示した。

本薬のPKパラメータ（雄性イヌ、単回投与）

	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^{*1} (%)
経口投与	10 ^{*2}	360±70	1±0	5,100±900 ^{*6}	12±3	38±8
	10 ^{*3}	620±370	4±2	12,300±7,900	13±2	66±43
	10 ^{*4,5}	620±510	3±3	9,700±6,800	13±2	52±44
静脈内投与	投与量 (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	
	1 ^{*7}	13±2	11±2	1,300±200	12±1	
	5 ^{*2}	9.0±0.7	13±2	5,900±300	17±4	

平均値±標準偏差、n=3、*1：AUC_{0-∞}（静脈内投与は本薬5mg/kg投与時）より算出、*2：30%PEG400溶液として投与、*3：0.5%メチルセルロース懸濁液として投与、*4：ゼラチンカプセルとして投与、*5：n=4、*6：AUC_{0-t}、*7：生理食塩水溶液として投与

雄性サルに本薬20mg/kgを単回経口投与、又は1若しくは5mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。経口投与したとき、血漿中本薬濃度は投与後6時間でC_{max}に到達した後、14時間のt_{1/2}で消失した。静脈内投与したとき、CL及びV_{ss}は用量間で同様であった。血液クリアランスは、血液/血漿中濃度比から血漿クリアランスの0.64倍と推定され、サル肝血流量（43.6mL/min/kg）の43～50%であった。V_{ss}はサル総体液量（約0.7L/kg）より高値を示した。

本薬のPKパラメータ（雄性サル、単回投与）

	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA ^{*1} (%)
経口投与	20 ^{*2}	240±110	6±0	4,100±1,800	14±3	44±19
静脈内投与	投与量 (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	
	1 ^{*3}	29±5	13±6	510±130	7.9±2.1	
	5 ^{*4}	34±4	13±1	2,400±200	6.5±0.2	

平均値±標準偏差、n=3、*1：AUC_{0-∞}（静脈内投与は本薬5mg/kg投与時）より算出、*2：0.5%メチルセルロース懸濁液として投与、*3：生理食塩水溶液として投与、*4：30%PEG400溶液として投与

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬10、50又は150mg/kg QDを28日間連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。血漿中濃度は雌に比べて雄で高値を示し、Day 1及び26において雄のAUC_{0-24h}は雌の1.6～2.9倍であった。AUC_{0-24h}及びC_{max}は、雌雄とも概ね用量に比例して上昇し、また、反復投与による顕著な上昇は認められなかった。

雄性ラットに本薬10、30若しくは100mg/kg QD、又は雌性ラットに本薬10、50若しくは250mg/kg QDを90日間連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与量あたりの曝露量は雌に比べて雄で高値を示す傾向が認められた。AUC_{0-24h}及びC_{max}は、低用量（雄：10～30mg/kg、雌：10～50mg/kg）では用量比を超えて、高用量（同30～100mg/kg、50～250mg/kg）では用量比を下回って上昇する傾向を示した。また、Day 1に比べてDay 88では、AUC_{0-24h}は1.8～4.5倍（雄）及び1.6～2.1倍（雌）に、C_{max}は1.5～4.0倍（雄）及び1.1～2.1倍（雌）に上昇し、反復投与により本薬の曝露量は上昇した。

本薬の曝露量が雌に比べて雄で高値を示した理由について、本薬の硫酸抱合体（M19）への代謝に関与すると考えられる硫酸転移酵素活性に性差が認められること（「(3) 代謝」の項参照）に起因する、と申請者は説明している。

本薬*1のPKパラメータ（雌雄ラット、反復投与）

試験	測定日	投与量 (mg/kg/day)	性別	n	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1 カ月間 経口投与試験	Day 1	10	雄	3	2.67±1.15	218±27.3	1,800±111
			雌	3	2.67±2.31	88.3±79.7	800±703
		50	雄	3	4.00±0.00	1,040±184	13,900±2,600
			雌	3	1.33±1.15	624±541	4,750±4,130
		150	雄	3	10.0±12.2	1,500±183	29,900±3,470
			雌	3	2.00±0.00	1,060±66.6	14,700±1,020
	Day 26	10	雄	3	2.00±0.00	254±131	2,160±721
			雌	3	2.00±0.00	219±32	1,070±192
		50	雄	3	4.00±0.00	898±198	13,500±3,760
			雌	3	2.67±1.15	881±336	8,350±2,570
		150	雄	3	2.67±1.15	3,240±1,030	41,600±14,900
			雌	3	2.00±0.00	1,290±246	14,400±3,440
3 カ月間 経口投与試験	Day 1	10	雄	*2	4	84.9	835
			雌	*2	2	87.9	588
		30	雄	*2	4	564	5,900
			雌	*2	2	721	6,130
		100	雄	*2	7	1,350	20,500
			雌	*2	1	978	15,300
	Day 88	10	雄	*2	4	343	3,750
			雌	*2	4	120	1,060
		30	雄	*2	4	1,290	14,300
			雌	*2	4	813	10,100
		100	雄	*2	4	2,090	37,600
			雌	*3	4	2,090	32,700

平均値±標準偏差、又は平均値、*1：0.5%メチルセルロース懸濁液として投与、*2：3匹/測定時点（測定時点ごとに異なるラットから採血された）、*3：2匹/測定時点

また、上記のラット3カ月間経口投与試験において、代謝物であるラクタム体（PF-06260182）の2つのジアステレオマー（PF-06270079及びPF-06270080）の血漿中濃度が検討された。その結果、本薬30、100、50及び250mg/kg投与時（Day 88）において、PF-06270079の AUC_{0-24h} はそれぞれ1,250、3,700、2,150及び3,390ng·h/mL、PF-06270080の AUC_{0-24h} はそれぞれ559、1,710、1,190及び1,680ng·h/mLであった。

雌雄イヌに本薬1、6又は20mg/kg QDを28日間連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。 AUC_{0-24h} 及び $C_{\max}$ は、いずれの測定日においても雌雄で同様であり、また、概ね用量に比例して上昇した。Day 1に比べてDay 28では、 AUC_{0-24h} （全例）は2.2～3.4倍に、 $C_{\max}$ （全例）は2.0～2.6倍に上昇した。

雌雄イヌに本薬1、5又は25mg/kg QDを91日間連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。 AUC_{0-24h} 及び $C_{\max}$ は、1～5mg/kgの用量範囲では用量比を超えて、5～25mg/kgでは用量比を下回って上昇する傾向を示した。Day 1に比べてDay 91では、 AUC_{0-24h} （全例）は2.2～3.1倍に、 $C_{\max}$ （全例）は1.8～2.2倍に上昇した。

本薬*のPKパラメータ（雌雄イヌ、反復投与）

試験	測定日	投与量 (mg/kg/day)	性別	n	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
1 カ月間 経口投与試験	Day 1	1	雄	3	2.00±0.00	31.8±8.28	534±169
			雌	3	2.00±0.00	37.1±4.14	517±56.6
			全例	6	2.00±0.00	34.4±6.53	526±113
		6	雄	3	3.33±3.21	266±90.5	4,080±1,440
			雌	3	1.33±0.577	260±122	3,210±972
			全例	6	2.33±2.34	263±96.3	3,650±1,200
		20	雄	3	1.00±0.00	946±347	11,900±4,190
			雌	3	1.67±0.577	757±159	9,050±4,450
			全例	6	1.33±0.516	851±263	10,500±4,170
	Day 28	1	雄	3	3.33±1.15	68.6±12.4	1,130±304
			雌	3	3.00±1.73	105±49.8	1,560±598
			全例	6	3.17±1.33	86.8±38.1	1,350±486
		6	雄	3	2.33±1.53	608±229	9,220±3,100
			雌	3	1.33±0.577	437±118	6,540±1,390
			全例	6	1.83±1.17	523±188	7,880±2,600
		20	雄	3	1.67±0.577	2,590±789	43,800±13,800
			雌	3	3.00±1.73	1,860±594	28,300±6,000
			全例	6	2.33±1.37	2,220±741	36,100±12,800
3 カ月間 経口投与試験	Day 1	1	雄	5	2.6±1.3	40.4±12.9	518±149
			雌	5	2.0±0.0	44.8±13.1	502±118
			全例	10	2.3±0.95	42.6±12.5	510±127
		5	雄	5	1.2±0.45	300±250	3,930±3,220
			雌	5	1.4±0.55	322±63.1	4,150±686
			全例	10	1.3±0.48	311±172	4,040±2,200
		25	雄	5	1.6±1.3	739±655	9,270±7,490
			雌	5	1.8±1.3	889±442	12,800±6,620
			全例	10	1.7±1.3	814±532	11,100±6,920
	Day 91	1	雄	5	3.0±1.4	78.8±16.6	1,220±277
			雌	5	3.2±1.1	82.6±4.12	1,280±119
			全例	10	3.1±1.2	80.7±11.6	1,250±204
		5	雄	5	4.0±2.1	614±238	10,200±3,740
			雌	5	1.6±1.3	475±64.2	7,570±1,720
			全例	10	2.8±2.1	545±180	8,900±3,080
		25	雄	5	4.8±3.0	1,440±547	25,900±10,100
			雌	5	6.0±2.2	2,200±748	43,400±13,700
			全例	10	5.4±2.6	1,820±737	34,600±14,600

平均値±標準偏差、*：0.5%メチルセルロース懸濁液として投与

雌雄サルに本薬50mg/kg QDを28日間連日経口投与したとき、例数は限られているものの、 AUC_{0-24h} 及び $C_{\max}$ は、雌雄で同様であり、また、反復投与により上昇した（下表）。

本薬*¹のPKパラメータ（雌雄サル、50mg/kg QD、反復投与）

測定日	性別	n	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
1	雄	2	17±9.9	1,130±212	19,800±4,170
	雌	2* ²	14±15	818±795	14,600±16,100
28	雄	2	5.5±6.4	2,730±170	58,100±2,330
	雌	1	24	2,560	39,900

平均値±標準偏差、*1：0.5%メチルセルロース懸濁液として投与、*2：1例で投与後3～8時間に嘔吐が認められた

いずれの動物種においても、反復投与後の曝露量は単回投与時の $t_{1/2}$ に基づく予測値より高値となる傾向を示した。ヒトでは反復投与によりCLが低下し、その原因として、本薬の主代謝酵素であるCYP3Aを本薬自身が阻害することが考えられている（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照）。動物における本薬の主代謝酵素及び当該酵素に及ぼす影響は不明であるが、ヒトと同様の機序により、反復投与後の曝露量

が上昇した可能性がある、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性有色ラットに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。初回測定時点である投与後 1 時間において、放射能は広範な組織に分布した。組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 4~8 時間に最高値に到達したが、眼組織、ブドウ膜、ハーダー腺及び脳下垂体では投与後 48~96 時間に最高値を示した。本薬の分布容積が大きいこと（「(1) 1) 単回投与」の項参照）と一致して、多くの組織で放射能の組織中濃度は血液中濃度 ($C_{\max}$: 165ng eq/g) より高く、排泄物を除く組織では、肝臓、ブドウ膜、副腎、小腸及び下垂体で特に高値 ($C_{\max}$ はそれぞれ 12,900、8,300、7,900、7,670 及び 7,380ng eq/g) を示した。また、多くの組織で投与後 48 時間まで放射能濃度の持続が認められ、最終測定時点である投与後 168 時間においても検討した 51 組織のうち 17 組織で定量下限 (45ng eq/g) を超える放射能が認められたが、メラニン含有組織、下垂体及び精巣を除く組織では、放射能濃度は $C_{\max}$ の 10%以下まで低下した。すべての測定時点で脳及び脊髄中の放射能濃度は定量下限以下であったことから、本薬及び代謝物は血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた。

上記検討において、眼組織からの放射能の消失は $t_{1/2}$ が 24 日 (576 時間) と緩やかであったが、放射能濃度は経時的に低下したことから、眼組織との結合は可逆的と考えられた。また、放射能は、ブドウ膜、有色皮膚等のメラニン含有組織に対して顕著な親和性を示したが、これは、脂溶性の塩基性化合物である本薬のメラニンへの可逆的な結合に起因する (Pharm Res 1990; 7: 935-41)、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

本薬 (225、2,250又は9,000ng/mL) をマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル又はヒトの血漿とインキュベートし、平衡透析法により血漿タンパク結合性が検討された。血漿タンパク結合率 (各濃度の平均値) は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 95.3~97.2%、90.3~97.1%、89.4~96.2%、95.5~95.8%、86.3~97.0%及び 88.7~94.2% であり、タンパク結合率の明確な濃度依存性は認められなかった。

本薬 (450ng/mL) をヒト血清アルブミン (40mg/mL) 又は α_1 -酸性糖タンパク (0.8mg/mL) とインキュベートしたとき、結合率はそれぞれ 93.8%及び 73.7%であり、本薬はヒト生体内では主に血清アルブミンに結合する、と申請者は説明している。

代謝物であるラクタム体 (PF-06260182)、並びにその2つのジアステレオマーである PF-06270079及びPF-06270080 (いずれも0.5又は5 $\mu\text{mol/L}$) をラット又はヒトの血漿とインキュベートしたとき、PF-06260182、PF-06270079及びPF-06270080の血漿タンパク結合率 (全濃度の平均値) は、ラットではそれぞれ 98.3%、98.7%及び 97.8%、ヒトではそれぞれ 93.8%、94.6%及び 94.1%であった。

^3H 標識した本薬 (45、450又は4,500ng/mL) をマウス、ラット、イヌ、サル又はヒトの血液とインキュベートしたとき、放射能の血液/血漿濃度比 (各濃度の平均値) は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 0.65~1.10、0.88~1.16、0.80~1.34、1.37~1.88及び 1.01~1.16であった。サルでは他の動物種よりやや高値を示したが、それ以外の動物種では検討した濃度範囲においてほぼ1に近い値を示した。

ラット、イヌ又はヒトに ^{14}C 標識した本薬を経口投与したとき、放射能の血液/血漿濃度比 (各測定時点の平均値) はそれぞれ 0.63~1.03、0.75~0.95及び 0.62~0.76であった。

以上から、マウス、ラット、イヌ及びヒトでは、本薬は血球と血漿にほぼ均等に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

3) 胎盤透過性及び胎児移行性

本薬の胎盤透過性及び胎児移行性は検討されていないが、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する毒性試験において、胎児への影響（胎児体重の減少等）が認められたこと（「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）から、本薬又は代謝物は胎盤を通過する可能性がある、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vivo*

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与し、血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物が検討された。その結果、血漿中（投与後1～8時間）では、未変化体（雄：53%、雌：44%、血漿中放射能に対する比率）、ピペリジン環の酸化によるラクタム体（PF-06260182）（同8%、16%）及びニトロン体（M21）（同14%、9%）、並びに硫酸抱合体（M19）（同3%、18%）が検出された。尿中に未変化体及び代謝物は検出されなかった。糞中では、未変化体（雄：79%、雌：60%、投与量に対する比率）、及びM19（同1%、24%）が検出された。胆汁中では、M19（同7%、47%）、*O*-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体（M1：同7%、3%、M20：同3%、1%未満）、PF-06260182の*O*-脱アルキル体（M2）（同3%、1%未満）、及びM2の硫酸抱合体（M8）（同9%、10%）が検出された。M19の生成量は雄に比べて雌で多かったが、これは、硫酸転移酵素活性の性差（Curr Drug Metab 2010; 11: 296-306）に起因する可能性がある、と申請者は説明している。

雌雄イヌに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与し、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。その結果、血漿中（投与後1～24時間）では、未変化体（雄：59%、雌：71%、血漿中放射能に対する比率）、M21（同8%、5%）、PF-06260182の水酸化体（M15）（同検出されず、3%）、*N*-脱アルキル体（M16）（同3%、検出されず）、及び二カルボニル体（M17/M18）（同3%、検出されず）が検出された。尿中に未変化体及び代謝物は検出されなかった。糞中では、未変化体（雄：47%、雌：70%、投与量に対する比率）、並びにM17/M18（同3%、3%）が検出された。血漿においてPF-06260182は微量代謝物として検出され、ラット及びヒトに比べて生成量が少なかったが、これは、イヌではアルデヒド酸化酵素活性が低いこと（Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1987; 12: 307-10）に起因する可能性がある、と申請者は説明している。

健康成人男性に¹⁴C標識した本薬250mgを単回経口投与し、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。その結果、血漿中（投与後1～96時間）では、未変化体（33%、血漿中放射能に対する比率）、及びPF-06260182（10%）が、尿中では未変化体（2%、投与量に対する比率）及びM8（5%）が、糞中では未変化体（54%）がそれぞれ検出された。また、血漿中、尿中及び糞中において、微量代謝物として、M2、M2の水酸化体（M6）、*O*-脱アルキル体（M4）、M1、M4の硫酸抱合体（M3）、水酸化体/グルクロン酸抱合体（M5）及びシステイン抱合体（M9）が認められた。

2) *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞において、本薬（1μmol/L）の固有クリアランスはそれぞれ19、9.9、32及び5.8mL/min/kgであった。ラット、イヌ及びサルにおける肝クリアランスはそれぞれ16、8.6及び23mL/min/kgと推定され、*in vivo*での血液クリアランス（「(1) 1) 単回投与」の項参照）と同様の値を示した。

本薬（5μmol/L）をラット、イヌ、サル又はヒトの肝細胞とインキュベートしたとき、主な代謝物として、ピペリジン環の水酸化体（M13）、M21及びPF-06260182が認められた。また、³H標識した本薬（10μmol/L）をラット又はヒトの肝S9分画とインキュベートしたとき、代謝物として、M13、M21、PF-06260182及びM19（ラットのみ）が認められた。ラットで

は代謝物の生成に性差が認められ、雄ラットではM21及びPF-06260182が主代謝物であったが、雌ラットではM19が主代謝物でありM21及びPF-06260182は検出されなかった。なお、いずれの検討においてもグルタチオン抱合体は認められなかった。

以上の結果から、ピペリジン環の酸化及び硫酸抱合は*in vivo*での検討結果と類似していたが、*O*-脱アルキル化反応は*in vitro*では認められなかった、と申請者は説明している。

本薬 (1 μ mol/L) を、CYP分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4) の阻害剤存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、未変化体の代謝はCYP3A4及び2D6の阻害剤によりそれぞれ84%及び17%阻害された。

本薬 (1 μ mol/L) を、CYP分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4及び3A5) の阻害剤存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、M4への代謝はCYP3A4及び2C19の阻害剤によりそれぞれ99%及び14%阻害され、PF-06260182への代謝はCYP3A4の阻害剤により59%阻害された。また、PF-06260182への代謝は、アルデヒド酸化酵素を含むサイトゾル添加条件下では、CYP3A4、2D6、2C8及び2C19の阻害剤によりそれぞれ88%、19%、15%及び14%阻害された。

本薬 (1 μ mol/L) を遺伝子組換えヒトCYP (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4及び3A5) とインキュベートし、M4及びPF-06260182への代謝を検討した。その結果、M4はCYP3A4でのみ認められ、PF-06260182はCYP2C8を除くCYP分子種で認められた。サイトゾル添加条件下では、PF-06260182はすべてのCYP分子種で認められた。

本薬 (1 μ mol/L) をヒト肝ミクロソーム又は遺伝子組換えヒトCYP (1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、2B6及び2C8) とインキュベートしたとき、代謝に対する寄与率はCYP3A4、2C19及び2D6でそれぞれ99.4%、0.5%及び0.1%と推定された。

本薬 (1 μ mol/L) を遺伝子組換えCYP3A4又は3A5とインキュベートしたとき、固有クリアランスはそれぞれ0.51及び0.09 μ L/min/pmol P450であった。

以上の結果から、申請者は以下のように説明している。本薬の代謝には主にCYP3A4/5が関与すると考えられる。ヒト血漿中の主代謝物であるPF-06260182 (ラクタム体) への代謝については、主にCYP3A4/5 (CYP2C8、2C19及び2D6も寄与) によりピペリジン環が酸化されてイミン中間体が生成した後、アルデヒド酸化酵素により当該中間体がさらに酸化され、ラクタム体が生成すると推定される (Curr Drug Metab 2000; 1: 357-89)。また、*O*-脱アルキル体であるM4への代謝については、CYP3A4が主に関与していると推定される。なお、ヒトにおいて、PF-06260182の血漿中濃度は、ケトコナゾール併用投与により上昇し、リファンピシン併用投与により低下したこと「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 薬物相互作用試験」の項参照) から、PF-06260182のM2への代謝 (*O*-脱アルキル化) にはCYP3A4が関与していることが示唆される。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与し、放射能の尿中及び糞中排泄が検討された。放射能は主に糞中排泄され、投与後168時間までの糞中排泄率 (投与量に対する比率) は、雄及び雌でそれぞれ99.6%及び98.4%、尿中排泄率はそれぞれ3.2%及び2.2%であった。

雌雄イヌに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与し、放射能の尿中及び糞中排泄が検討された。放射能は主に糞中排泄され、投与後168時間までの糞中排泄率 (投与量に対する比率) は、雄及び雌でそれぞれ62.4%及び85.3%、尿中排泄率はそれぞれ2.1%及び2.2%であった。なお、雄1/2例及び雌2/2例で本薬投与後に嘔吐が認められ、嘔吐物中から、雄1例では投与放射能の33.5%が、雌2例ではそれぞれ0.1%及び8.0%が回収された。

2) 胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施した雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与し、放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄が検討された。投与後48時間までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率（投与量に対する比率）は、雄ではそれぞれ37.8%、5.6%及び53.3%、雌ではそれぞれ61.9%、2.5%及び35.1%であり、胆汁中排泄率は雄に比べて雌で高値を示した。

いずれの動物種においても、放射能の尿中排泄率は低く、また、ラット胆汁中に未変化体は検出されなかったこと（「(3) 1) *in vivo*」の項参照）から、本薬の主な消失経路は肝代謝である、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄を検討した試験は実施されておらず、乳汁中排泄は不明である。添付文書では、授乳婦に対する本薬投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させる旨を注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬（0.1～30 μ mol/L）存在下でCYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、IC₅₀値は、CYP2B6、2C9、3A（フェロジピン酸化及びテストステロン6 β -水酸化）ではそれぞれ22、23、8.2及び7.3 μ mol/L、CYP1A2、2C8、2C19、2D6及び3A（ミタゾラム1'-水酸化）ではいずれも30 μ mol/L超であり、本薬はCYP3Aに対して高い阻害能を示した。

本薬（0.3～10 μ mol/L）をNADPH存在下でヒト肝ミクロソームと最大40分間プレインキュベーションしたとき、本薬はCYP3A活性を時間依存的に阻害し、最大酵素不活性化速度定数（ k_{inact} ）及びKiはそれぞれ0.11min⁻¹及び3.0 μ mol/Lであった。

以上から、本薬は、CYP3Aを介した薬物動態学的相互作用を生じる可能性がある。一方、ヒトに対する本薬250mg 1日2回（以下、「*BID*」）投与時の定常状態におけるC_{max}は1.3 μ mol/L（非結合型濃度は0.12 μ mol/L）であり、IC₅₀値との比較から、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6を介した薬物相互作用を生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬（0.25～7 μ mol/L）で3日間処置し、CYP1A2及び3A4の酵素活性、並びにCYP3A4遺伝子の発現量（mRNA）が検討された。CYP1A2及び3A4の酵素活性は、最大濃度（7 μ mol/L）において、溶媒対照のそれぞれ1.2～2.1倍及び0.18～1.0倍であった。一方、CYP3A4遺伝子の発現量は濃度依存的に増加し、EC₅₀は0.47～3.1 μ mol/L、E_{max}は6.4～29倍であった。CYP3A4遺伝子の発現量が増加したにも係らずCYP3A4酵素活性の上昇が認められなかった理由として、本薬によるCYP3A4酵素活性の時間依存的阻害の可能性が考えられた、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

①本薬を基質とするトランスポーター

P 糖タンパク質（以下、「P-gp」）を過剰発現させたイヌ腎臓由来細胞株 MDCK 細胞における本薬（0.1～50 μ mol/L）の流出比（P_{appB→A}/P_{appA→B}）は、20 μ mol/L 以下ではP-gpを発現させていない細胞に比べて高値を示し33.6～3.9であり、50 μ mol/L では1.3に低下したことから、本薬はP-gpの基質であり、本薬濃度の上昇によりP-gpによる排出は飽和することが示唆された。ヒトにおける本薬のBAは43%であること、ヒトにおける未変化体の尿中排泄率は投与量の2.4%に過ぎないこと、及び「(4) 排泄」の項の検討結果により胆汁中排泄は

ヒトにおける本薬の主要な消失経路ではないことが推察されることから、消化管吸収及び生体内からの消失過程において、P-gp に影響を及ぼす薬剤と本薬との薬物動態学的相互作用の生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

ヒト乳癌耐性タンパク質（以下、「BCRP」）を強制発現させた MDCK 細胞における本薬（0.1～50 μ mol/L）の $P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$ は 0.65～1.28 であり、本薬は BCRP の基質ではないことが示唆された。

本薬（1又は25 μ mol/L）のヒト肝細胞への取込みに対して、有機アニオントランスポーターポリペプチド（以下、「OATP」）阻害剤であるリファマイシン SV（100 μ mol/L）は顕著な阻害を示さなかったこと（本薬 1 μ mol/L で最大 11%阻害）から、本薬のヒト肝細胞への取込みに OATP は関与していないことが示唆された。

②本薬によるトランスポーター阻害

ヒト結腸癌由来細胞株Caco-2細胞を用いて、P-gp基質であるジゴキシン（5 μ mol/L）の排出に対する本薬（0.1～20 μ mol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬はジゴキシンの排出を濃度依存的に阻害し、20 μ mol/Lでは69%阻害した。IC₅₀値は5.8 μ mol/Lであり、ヒトに対する本薬250mg BID投与時の定常状態における非結合型濃度のC_{max}（0.12 μ mol/L）は当該IC₅₀値の約1/50であった。一方、本薬250mg経口投与後の消化管中本薬濃度は2220 μ mol/L（「投与量/250mL」として算出）であり、IC₅₀値の約400倍となることから、本薬をP-gp基質と併用投与した場合、P-gp基質の血漿中濃度を上昇させる可能性がある、と申請者は説明している。

BCRPを強制発現させたMDCK細胞を用いて、BCRP基質であるトポテカン（2 μ mol/L）の排出に対する本薬（0.01～30 μ mol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬によるトポテカンの排出の阻害は最大で42%であり、IC₅₀値は算出できなかった。

OATP1B1又はOATP1B3を強制発現させたHEK293細胞を用いて、OATP1B1基質であるプラバスタチン（10 μ mol/L）及びOATP1B3基質であるロスバスタチン（5 μ mol/L）の取込みに対する本薬（OATP1B1：0.001～100 μ mol/L、OATP1B3：0.01～100 μ mol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬は両基質の取込みを濃度依存的に阻害し、100 μ mol/Lではそれぞれ71%及び54%の阻害を示した。IC₅₀値はそれぞれ48及び44 μ mol/Lであり、ヒトに対する本薬250mg BID投与時の定常状態における非結合型濃度のC_{max}（0.12 μ mol/L）及び推定肝臓中本薬濃度を踏まえると、OATP1B1及びOATP1B3の阻害に起因した薬物動態学的相互作用の生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、下記に示す本薬の組織分布及び薬物動態学的相互作用を除いて、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察を概ね受け入れられると判断した。

(1) 組織分布について

本薬及び代謝物は、ブドウ膜、有色皮膚等のメラニン含有組織に長期間残留することが示されている（「<提出された資料の概略>（2）1）組織分布」の項参照）。機構は、ヒトに対して本薬250mg BIDを連日投与したときに、メラニン含有組織に本薬や代謝物が蓄積する可能性、及びメラニン含有組織への分布に関連すると考えられる有害事象の国内外差について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた組織分布試験において、放射能の $t_{1/2}$ は、眼組織で576時間、有色皮膚で133時間、ブドウ膜では消失相における測定時点が不十分であり算出できなかった。このように、メラニン含有組織からの放射能の消失が緩徐であることを踏まえると、臨床使用において、本薬連日投与時にメラニン含有組織に本薬又は代謝物が蓄積する可能性はあると考える。しかしながら、メラニン含有組織への分布に関連すると考えられる有害事象（光線過敏症、視覚障害等）の国内外差については、海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）及び国

際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）において、人種ごとの症例数は限られており、結論付けることはできなかった。

なお、本薬の臨床試験で認められた視覚障害（「4.<審査の概略>（4）3）視覚障害について」の項参照）について、ラット4週間投与網膜電図試験において、暗順応反応の測定時にb波の振幅の減少が認められている（「(iii)<提出された資料の概略>（7）3）ラット4週間投与網膜電図（ERG）試験」の項参照）ものの、b波を司ると考えられている双極細胞及びMüller細胞はいずれも網膜を構成する細胞であり、メラニン顆粒は存在しない。したがって、メラニン含有組織であるブドウ膜への本薬又は代謝物の分布はb波の遅延に関連していないことが示唆される。

機構は、以下のように考える。

本薬又は代謝物がブドウ膜、有色皮膚等のメラニン含有組織に長期間分布する可能性が示唆されていることから、臨床使用時には当該組織への分布に伴う、眼障害、皮膚障害等の有害事象の発現に留意する必要があると考える。また、メラニン含有組織への分布に関連すると考えられる有害事象については、国内外差の有無を含めて今後も情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、本薬投与による視覚障害については、その発現機序は明確にされておらず（「(iii)<審査の概略>（2）視覚障害について」の項参照）、本薬又は代謝物のブドウ膜への分布との関連は不明であると考ええる。

また、有色ラットを用いた組織分布試験の結果、肝臓、小腸及び下垂体に対して、本薬又は代謝物が高濃度で分布することが示されている。肝臓については、毒性試験（「(iii)<提出された資料の概略>（2）反復投与毒性試験」の項参照）及び臨床試験（「4.<審査の概略>（3）4）肝機能障害について」の項参照）において、ALT、AST等の肝酵素上昇が認められており、A8081005試験では肝不全による死亡例も認められていること、並びに小腸及び下垂体については、毒性試験において、病理学的変化としてリン脂質症が認められていることから、本薬の臨床使用においては、当該組織への影響について注意する必要があると考える。

（2）薬物動態学相互作用について

申請者は、承認申請後において、本薬の酵素阻害及び酵素誘導に関する2つの試験成績が得られた旨を説明している。

機構は、当該試験成績の詳細について、申請者に照会中である。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されなかったが、ラット2日間経口投与毒性試験及びイヌ用量漸増毒性試験において急性毒性が検討された。

1）ラット2日間投与毒性試験

ラット（SD系、雌雄各3匹/群）に本薬（一塩酸塩）0又は2,000mg/kg/日*が2日間経口投与され、本薬群の雌1匹が2日目に全身状態悪化のため切迫屠殺された。

以上より、本薬（一塩酸塩）の概略の致死量は2,000mg/kg/日*と判断された。

*：クリゾチニブ換算量として記載。

2）イヌ用量漸増投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各1匹）に本薬10、25又は40mg/kg/日が1、5及び8日目に経口投与され、40mg/kg投与後の雄で血性の嘔吐及び下痢、並びに好中球数及びリンパ球数の減少が認められた。剖検では、小腸及び大腸の赤色化、病理組織学的検査では、小腸及び大

腸のびまん性うっ血及び小腸の好中球浸潤を伴う内腔粘液、並びに肝細胞の淡明化が認められた。

以上より、本薬 40mg/kg/日は急性毒性発現用量と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 28 日間経口投与毒性試験

マウス (C57BL6、雌各 5 匹) に本薬 (二塩酸塩) 0、40 又は 200mg/kg/日*が 28 日間連日経口投与された。血液生化学検査では、40mg/kg 以上の投与群で血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 濃度の高値、並びに血清トリグリセリド濃度の低値が認められた。

以上より、本薬 (二塩酸塩) の最大耐量は 200mg/kg/日*と判断された。

*: クリゾチニブ換算量として記載。

2) ラット 7 日間経口投与毒性試験

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹/群) に本薬 (一塩酸塩) 0、50、150 又は 500mg/kg/日*が 7 日間連日経口投与された。4 日目に 500mg/kg 群の雄 1 匹が死亡した状態で発見され、同群の残りの動物は全身状態の悪化により 4 日目に切迫屠殺された。①一般状態の変化として、50 及び 150mg/kg 群で異常呼吸音、150mg/kg 以上の投与群で傾眠、呼吸困難及び口腔内分泌物、並びに 500mg/kg 群で下痢及び体重減少、②血液検査では、500mg/kg 群の雌雄で白血球数及びリンパ球数の低値、並びに好中球数及び単球数の高値、③血液生化学検査では、500mg/kg 群の雌雄で血清 ALT、AST 及びクレアチンキナーゼ濃度の高値、④病理組織検査では、500mg/kg 群の雌雄で脾臓及び腸管関連リンパ組織のリンパ球減少、胸腺萎縮、骨髄の細胞密度低下、脾臓の髄外造血減少、卵胞腔及び顆粒層の単細胞壊死、下顎腺の分泌顆粒減少及び単細胞壊死、前胃部粘膜下組織の浮腫、角化亢進、びらん・潰瘍、腺胃部の腺過形成、並びに炎症が認められた。

以上より、本薬 (一塩酸塩) 500mg/kg/日*は急性毒性発現用量であり、150mg/kg/日*は最大耐量であると判断された。

*: クリゾチニブ換算量として記載。

3) サル 28 日間経口投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各 2 匹) に本薬 50mg/kg/日が 28 日間連日経口投与され、視覚系への影響及び全身毒性が探索的に評価された。21 日目に雌 1 匹が全身状態悪化のため、切迫屠殺された。切迫屠殺動物では、盲腸にびらん・潰瘍が認められ、血液学的変化 (貧血、白血球数の高値及び血小板数の低値) 並びに血液生化学的变化 (血清総タンパク及びアルブミン濃度の低値) が認められた。生存動物では、①一般状態の変化として、下痢・軟便、摂餌量減少及び体重減少、②血液検査では、網赤血球数及び好中球数の低値、好中球の核の左方移動、好中球前駆細胞の細胞質顆粒欠損、骨髄中のマクロファージ及び骨髄細胞片の増加、並びに破骨細胞における塩基性沈殿物、③血液生化学検査では血清 ALT 及び AST 濃度の高値、④病理組織検査では骨髄中の赤血球系及び骨髄球系細胞の細胞密度低下が認められた。なお、眼科学的検査及び眼、視神経の病理組織検査で異常所見は認められなかった。

以上より、本薬 50mg/kg/日は毒性発現用量と判断された。

4) ラット 1 カ月間経口投与毒性試験

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) に本薬 0、10、50 又は 150mg/kg/日が 28 日間連日経口投与された。①一般状態の変化として、流涎の増加 (50mg/kg 以上の投与群の雌雄)、体重増加抑制 (150mg/kg 群の雄)、及び摂餌量減少 (150mg/kg 群の雄) が認められた。②血液検査では、プロトロンビン時間の短縮 (50mg/kg 以上の投与群の雄) 及び活性化部分トロン

ボプラスチン時間の短縮 (50mg/kg 以上の投与群の雌雄)、血小板数 (50mg/kg 以上の投与群の雄)、好中球数 (50mg/kg 以上の投与群の雄及び 150mg/kg 群の雌) 及び単球数の高値 (150mg/kg 群の雄)、並びに形態学的変化としてリンパ球の空胞化 (150mg/kg 群の雄) が認められた。③血液生化学検査では、150mg/kg 群の雄で血清 ALT、AST、及び γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (以下、「GGT」) 濃度の高値、雌で血清 ALT 濃度の高値が認められた。④尿検査では、50mg/kg 以上の投与群の雄で尿 pH の低値が認められた。⑤病理組織検査では、50mg/kg 以上の投与群の雄で腎皮質尿細管の空胞形成、脾臓、腸管関連リンパ組織、末梢リンパ節におけるリンパ球減少、及び胸腺萎縮、150mg/kg 群の雄で精巣のパキテン期精母細胞変性、骨髓中の骨髓球系及び赤血球系細胞の細胞密度低下、成長中の長骨における一次海綿質の骨形成低下及び骨幹海綿骨の減少、並びに前立腺及び精囊の萎縮が認められた。リンパ球の空胞化及び腎尿細管の空胞形成については、リン脂質症を反映した変化 (「5) ラット 3 カ月間経口投与毒性試験及び 2 カ月間回復性試験」の項参照) と考えられた。

以上より、本薬の無毒性量 (以下、「NOAEL」) は、雄で 10mg/kg/日、雌で 50mg/kg/日と判断された。NOAEL における平均曝露量 (投与 26 日における AUC_{0-24h}) は、2.16 (雄) 及び $8.35\mu g \cdot h/mL$ (雌) であり、臨床曝露量[†]の 0.5 倍及び 1.8 倍であった。

[†]: $AUC_{0-24h} = 4,590ng \cdot h/mL$ (日本人癌患者における本薬 1 回 250mg、1 日 2 回反復経口投与时)。以下、同様。

5) ラット 3 カ月間経口投与毒性試験

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) に本薬が 90 日間連日経口投与され、その後、57 日間の休薬による回復性が検討された。雄には 0、10 (低用量)、30 (中間用量) 又は 100 (高用量) mg/kg/日、雌には 0、10 (低用量)、50 (中間用量) 又は 250 (高用量) mg/kg/日の用量で本薬が投与された。高用量群の雌 4 匹が死亡した (投与過誤 3 匹、死因不明 1 匹)。①一般状態の変化として、本薬投与群で散発的な皮膚弾力性の低下、高用量群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。②血液検査では、高用量群で網赤血球数の低値 (雄)、白血球数及び単球数の高値 (雌)、好中球数及び血小板数の高値 (雌雄)、並びにリンパ球の空胞化が認められた。③血液生化学検査では、血清 ALT (中間用量以上の投与群の雄及び高用量群の雌)、AST (高用量群の雄)、及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 濃度の高値 (高用量群の雌) が認められた。④病理組織検査では、中間・高用量群で、複数の組織における空胞形成 (胆管上皮、小腸・大腸の上皮細胞、下垂体前葉細胞、及び前立腺の腺上皮細胞)、肺及び腸間膜リンパ節における組織球症及び泡沫化マクロファージ出現、自然発症性心筋症の増悪、骨髓細胞断片化、胸腺におけるリンパ球溶解、並びに下顎腺の腺房細胞腫大が認められた。なお、胆管及び十二指腸上皮の空胞形成並びに腸間膜リンパ節の泡沫化マクロファージは、透過型電子顕微鏡による解析及びアジポフィリンの免疫染色により、リン脂質の蓄積によるものであると考えられたが、リン脂質症に伴う他の二次的な毒性が認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は乏しいと判断された。また、2 カ月間の休薬によりいずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本薬の NOAEL は、雄で 10mg/kg/日、雌で 50mg/kg/日と判断された。当該用量における曝露量 (投与 88 日における AUC_{0-24h}) は、3.75 (雄) 及び $10.10\mu g \cdot h/mL$ (雌) であり、臨床曝露量の 0.8 倍及び 2.2 倍であった。

6) イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 匹) に本薬 0、1、6 又は 20mg/kg/日が 28 日間連日経口投与された。①一般状態の変化として、6mg/kg 以上の投与群の雌雄で下痢、嘔吐、及び流涎、20mg/kg 群の雄 1 匹で QTc 間隔の延長が認められた。②血液検査では、20mg/kg 群の雌雄で好中球ペルオキシダーゼ活性の低下が示唆された。③血液化学検査では、6mg/kg 以上の投与群の雌雄で血清アルブミン濃度の低値傾向が認められた。④剖検及び病理組織検査では、6mg/kg

以上の投与群の雌雄で胸腺重量の低値が、20mg/kg 群の雄で胸腺細胞密度の低下が認められた。

以上より、本薬の NOAEL は 6mg/kg/日と判断された。当該用量における曝露量（投与 28 日における AUC_{0-24h} ）は、9.22（雄）及び 6.54 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （雌）であり、臨床曝露量の 2.0 倍及び 1.4 倍であった。

7) イヌ 3 カ月間経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 5 匹）に本薬 0、1、5 又は 25mg/kg/日が 91 日間連日強制経口投与され、57 日間の休薬により回復性が検討された。①一般状態と心電図の変化として、5mg/kg 以上の投与群の雌雄で糞便異常（軟便、粘液便、水様便）及び嘔吐、25mg/kg 群の雌雄で流涎及び QTc 間隔の延長、②血液検査では、25mg/kg 群の雌雄で赤血球系パラメータの低値、白血球数、リンパ球数、単球数、好酸球数及び血小板数の高値、フィブリノゲンの高値、③血液生化学検査では、25mg/kg 群の雄で血清 ALT、AST、ALP 及び GGT 濃度の高値、雌で血清 AST 濃度の高値、雌雄で血清アルブミン濃度の低値が認められた。なお、本薬投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

以上より、本薬の NOAEL は 5mg/kg/日と判断された。当該用量における曝露量（投与 91 日における AUC_{0-24h} ）は、10.20（雄）及び 7.57 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （雌）であり、臨床曝露量の 2.2 倍及び 1.6 倍であった。

(3) 遺伝毒性

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及び *E. coli* (WP2uvrApKM101) を用いて本薬の復帰突然変異原性が検討され、本薬は復帰突然変異原性を有しないと判断された。

2) ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

本薬 3 時間処理により、代謝活性化系非存在下では倍数性細胞の濃度依存的な増加、また代謝活性化系存在下では染色体異常細胞の有意な増加及び倍数性細胞の濃度依存的な増加が認められた。本薬 24 時間処理により、代謝活性化系非存在下では倍数性細胞の濃度依存的な増加が認められた。

以上より、本薬は、倍数性細胞を有意に増加させ、染色体異常（切断）を軽度増加させた。

3) 動原体分析を用いた *in vitro* 小核試験

チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いた動原体分析の結果、本薬 24 時間処理により、代謝活性化系非存在下では小核を有する 2 核細胞は溶媒対照の 3~4 倍に増加したが、動原体染色陽性の小核を有する 2 核細胞の頻度のみが増加し、動原体染色陰性の小核を有する 2 核細胞の割合は増加しなかった。

以上より、本薬による小核形成は、異数性誘発作用に起因すると判断された。

4) ラット小核試験

ラット（SD 系、雌雄各 5 匹/群）に本薬 0、125、250、500 又は 1,000mg/kg/日が 2 日間経口投与された。250mg/kg 以上の投与群で、雄では小核を有する多染性赤血球比率及び正染性赤血球比率の高値が認められたが、雌では認められなかった。当該理由として、雄と比較して雌の曝露量が低いと考察された。

また、雄性ラット（SD 系、5 匹/群）に本薬 0、25、100 又は 250mg/kg/日を 2 日間経口投与する追加試験が実施され、250mg/kg 群で小核を有する多染性赤血球比率の有意な高値（対照群の 2 倍）が認められたが、100mg/kg 以下の投与群では当該変化は認められなかった。

以上より、小核形成に対する雄の無作用量は 100mg/kg/日と判断された。

(4) がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした医薬品であることから、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日付、薬食審発 0604 第 1 号）に基づき、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

妊娠ラット（SD 系、6 匹/群）に本薬 0、50、250 又は 500mg/kg/日が妊娠 6～17 日目に連日経口投与された。500mg/kg 群では母動物に一般状態の悪化、体重減少、及び摂餌量減少が認められたため、全例が妊娠 12 日目に切迫屠殺された。また、50 及び 250mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。対照群、50 及び 250mg/kg 群の母動物は妊娠 21 日目に帝王切開された。胎児異常として、250mg/kg 群で胎児重量の低値が認められた。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（SD 系、20 匹/群）に本薬 0、10、50 又は 200mg/kg/日が妊娠 6～17 日目に連日経口投与された。200mg/kg 群の 1 例で立毛及び着色鼻汁、体重減少及び摂餌量減少が認められたため、妊娠 12 日目に切迫屠殺された。200mg/kg 群では、母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、帝王切開時に妊娠子宮重量の低値が認められた。黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児生存率に本薬投与に関連した変化は認められなかった。胎児所見として、200mg/kg 群で胎児体重の低値、骨格変異（中足骨の未骨化、腰椎骨化不全、及び波状肋骨）が認められた。

以上より、本薬の母動物の一般状態及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 50mg/kg/日、母動物の生殖能に対する NOAEL は 200mg/kg/日と判断された。妊娠 17 日における 50mg/kg 群の平均 AUC_{0-24h} は 4,980ng・hr/mL であり、臨床曝露量の 1.1 倍であった。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験

妊娠ウサギ（NZW 系、6 匹/群）に本薬 0、25、75、175 又は 350mg/kg/日が妊娠 7～19 日目に連日経口投与された。175mg/kg 以上の投与群では、母動物に一般状態の悪化、体重減少、及び摂餌量減少に加え、死亡例も認められたことから、350mg/kg 群の生存動物は妊娠 9 日目に、175mg/kg 群の生存動物は妊娠 12 日目に切迫屠殺された。本薬投与に関連した胎児の変化は認められなかった。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（NZW 系、20 匹/群）に本薬 0、10、25 又は 60mg/kg/日が妊娠 7～19 日目に連日経口投与された。母動物の一般状態、黄体数、着床数、及び吸収胚数、並びに胎児生存率に本薬投与に関連した変化は認められなかった。胎児所見として、60mg/kg 群で胎児体重の低値傾向が認められ、背景データの範囲からも外れていたことから、毒性所見と判断された。胎児の外表、骨格、及び内臓に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、本薬の母動物の一般状態及び母動物の生殖能に対する NOAEL は 60mg/kg/日、胚・胎児発生に対する NOAEL は 25mg/kg/日と判断された。妊娠 19 日における 25mg/kg 群の平均 AUC_{0-24h} は 2,730ng・hr/mL であり、臨床曝露量の 0.6 倍であった。

(6) 局所刺激性

雌性ウサギ（3 匹/群）の耳介静脈内又は血管周囲に生理食塩水、本薬 0.5 若しくは 5mg/mL 溶液、又は本薬を含む静脈内投与用製剤の溶媒（50mmol/L 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.4）、浸透圧 312mOsm/kg）が投与され、局所刺激性が検討された。本薬投与群又は溶

媒投与群では、静脈内投与部位及び血管周囲投与部位に発赤又は変色が認められた。病理組織検査では、炎症性細胞浸潤、浮腫、出血、及び限局性壊死が認められ、本薬 5mg/mL 群の血管周囲投与部位の所見は、他の投与群と比較してより重症化していた。

以上より、本薬及び静脈内投与用製剤に使用される溶媒は局所刺激性を有すると判断された。

(7) その他の毒性試験

1) *in vitro* 光毒性試験

Balb/c 3T3マウス線維芽細胞（クローン31）を用いた*in vitro*ニュートラルレッド取込み試験において、UVA（波長365nm）非照射及び照射条件下における本薬のIC₅₀は各々2.723µg/mL 及び0.804µg/mLであった。また、本薬のPhoto-Irritation-Factor（PIF）及びMean Photo Effect（MPE）はそれぞれ3.4及び0.1であった。

以上より、本薬は光毒性を有する可能性があるとは判断された。

2) *in vitro* 血液適合性試験

①ウサギ血液を用いた *in vitro* 血液適合性試験

本薬を含む静脈内投与用製剤（5mg/mL）又はその溶媒が生理食塩水で希釈され、Dacieの方法により溶血作用が検討された。その結果、本薬及び溶媒ともに、10%以下の希釈率において、ウサギ全血に対する毒性学的意義のある溶血作用はないと判断された。

②ヒト血液を用いた *in vitro* 血液適合性試験

本薬を含む静脈内投与用製剤（5mg/mL）又はその溶媒がヒト全血と混合され、Reed 及びYalkowskyの方法により溶血作用が検討された。その結果、本薬と血液を 1:10～1:4 で混合した場合には本薬は溶血作用を示し、溶媒は溶血作用を示さなかった。

3) ラット 4 週間投与網膜電図（ERG）試験

雄性ラット（Long Evans 系、8 匹/群）に本薬 0 又は 100mg/kg/日が 4 週間連日経口投与された。通常の眼科学的検査に加え、15 日目及び 29 日目の午前（投与 2～4 時間後）又は午後（投与 6～8 時間後）に ERG 検査（暗順応下反応、明順応反応、明順応下反応、明順応下フリッカー反応、及び暗順応反応）が実施された。15 日目の暗順応反応の測定開始 16 分後及び 29 日目の暗順応反応の測定開始 32 分後における b 波の振幅に、対照群と比較して有意な減少が認められたが、いずれにおいても、2 時間の暗順応後では b 波に対する本薬の影響は認められなかった。また、いずれの時点においても、b 波潜時に対する本薬投与の影響は認められなかった。

4) 不純物の毒性試験

安全性確認の必要な閾値を超えて原体に含まれる 4 種の不純物（類縁物質 A*、類縁物質 B*、類縁物質 C* 及び類縁物質 D*）の毒性を評価するために、ラット 1 カ月間投与毒性試験が実施された。本試験で認められた毒性所見は、ラット 1 カ月間投与毒性試験（「(2) 4) ラット 1 カ月間経口投与毒性試験」の項参照）と同等であり、これら 4 種の不純物の毒性は本薬を超えるものではなかった。

以上より、上記の 4 種の不純物について、規格値上限まで含有されたとしても不純物の安全性上の懸念は小さいと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬に安全域は存在しないが、本薬の適応対象となる患者の疾患重篤性等を考慮すると、本薬の臨床使用は可能と判断した。ただし、①臓器毒性を伴わないリン脂質症等の病理学的変化が消化管、肺、リンパ組織等で認

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

められていること、②ラットの網膜電図検査でb波振幅の減少が認められており、本薬の薬理作用が網膜機能に影響を及ぼす可能性が否定できないこと、③イヌの心電図検査でQTc間隔延長が認められていること、並びに④*in vitro*試験で光毒性を有する可能性が示唆されていることから、本薬の臨床使用にあたっては注意が必要と考える。

(1) 免疫毒性について

本薬の免疫毒性試験は実施されなかったものの、イヌでは好中球ペルオキシダーゼ活性の低下（「＜提出された資料の概略＞（2）6）イヌ1カ月間経口投与毒性試験」の項参照）、カンクイザルでは好中球前駆細胞の顆粒欠損（「＜提出された資料の概略＞（2）3）サル28日間経口投与毒性試験」の項参照）、及びラットではリンパ球の空胞化（「＜提出された資料の概略＞（2）5）ラット3カ月間経口投与毒性試験」の項参照）が認められていることから、機構は、本薬が免疫機能に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

好中球ペルオキシダーゼ活性の低下については、本薬の c-Met TK 阻害作用により一過性の骨髄抑制が生じて好中球数が減少したものの、代償的に造血能が亢進した結果、好中球数の回復過程において末梢血中に成熟度の低い好中球数の割合が増加したために認められたものと考ええる。

好中球前駆細胞の顆粒欠損については、カンクイザルで認められた好中球前駆細胞の顆粒欠損は、好中球の核の左方移動が認められていることを踏まえると、イヌで認められた好中球のペルオキシダーゼ活性低下と同質の変化と考える。

リンパ球の空胞化については、リン脂質症による空胞化と判断しており、また、胸腺、リンパ節、脾臓等のリンパ組織の病理組織検査において、リンパ球の空胞化がリンパ球の機能に影響を及ぼすことを示唆する所見は認められていない。

以上より、本薬が免疫機能に及ぼす影響は大きくないものと考ええる。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 視覚障害について

本薬の臨床試験において視覚障害が認められている（「4.＜審査の概略＞（4）3）視覚障害について」の項参照）。機構は、ラットの ERG 試験において、暗順応反応の測定時に認められた b 波の振幅の減少（「＜提出された資料の概略＞（7）3）ラット4週間投与網膜電図（ERG）試験」の項参照）と本薬の薬理作用との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の知見を踏まえると、本薬の ALK 及び c-Met の TK に対する阻害作用により b 波の振幅が減少し、視覚障害を引き起こす可能性は否定できないと考える。しかしながら、ラットの ERG 試験において、a 波に対する本薬の影響は認められていないことを考慮すると、現時点では本薬の薬理作用と b 波の振幅の減少との関連は不明である。

- ・ 硝子体内における非結合型本薬濃度は約 106ng/mL (235nmol/L) と推察され、本薬の薬理作用が発現するのに十分な濃度であること（試験報告書 GR201）。
- ・ ERG 検査における a 波は光受容体層（桿体細胞、錐体細胞）、b 波は内顆粒層（双極細胞、Müller 細胞）に由来すること（新生理科学体系 第9巻 感覚の生理学 第1版（医学書院、1989年））。
- ・ c-Met タンパクは光受容体層、ALK タンパクは網膜（内顆粒層、神経節細胞層、光受容体層等）に発現していること（申請者社内資料）。
- ・ 光受容体層及び内顆粒層に生じる器質的障害（アポトーシス）に対して、肝細胞増殖因子は保護的な作用を担っていること（Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 4174-82、Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 528-36）

機構は、本薬投与による視覚障害については、発現機序及びリスク因子が不明であることを踏まえると、今後も毒性発現機序等について調査・検討を行い、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 光毒性について

機構は、①*in vitro* 光毒性試験において本薬が光毒性を有する可能性が示唆されていること（「＜提出された資料の概略＞（7）1）*in vitro* 光毒性試験」の項参照）、及び②臨床試験（A8081001試験およびA8081005試験）に組み入れられた *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち、本薬との因果関係を否定できない Grade 1 の光線過敏性反応が 1/255 例に発現したことから、製造販売後には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した（「4.＜審査の概略＞（4）10）光線過敏症について」の項参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

(1) 分析法

1) 本薬の定量法

クリゾニチブ（以下、「本薬」）及び代謝物PF-06260182のヒト血漿中濃度は、LC/MS/MS法によりそれぞれ測定された。

2) *ALK*融合遺伝子の検査法

腫瘍組織における未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase、以下、「*ALK*」）融合遺伝子の有無は、海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）では、複数の臨床試験用分析法（Clinical trial assay、以下、「CTA法」）のうち米国マサチューセッツ総合病院（Massachusetts General Hospital : MGH）で開発された蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション法（以下、「FISH法」）（以下、「MGH FISH-CTA法」）を主に用いて、また国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）では現在、アボットジャパン株式会社が体外診断薬として承認申請中の *ALK break apart* FISH法を用いてそれぞれ検討された。MGH FISH-CTA法及び *ALK break apart* FISH法では、ヒト2番染色体短腕（2p）にある *ALK* 遺伝子座の2つの領域に対して、それぞれ異なる蛍光色素で標識したDNAプローブをハイブリダイゼーションさせ、スプリットシグナル（2つの蛍光色素が分離して検出される）の有無により、*ALK* 遺伝子座における転座又は逆位（*ALK* 融合遺伝子）が検討された。

(2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.1.1.1 : A8081010試験＜2010年8月～9月＞）

健康成人14例を対象に、即放錠を用いて本薬250mgを空腹時に単回経口投与、又は50mgを2時間かけて単回静脈内投与し、絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を検討するクロスオーバー試験が実施された。PKパラメータは下表のとおりであり、用量補正した $AUC_{0-\infty}$ （調整済み幾何平均値）から算出した経口投与時の本薬の絶対的BAは43%であった。また、静脈内投与時の V_z は血漿容積より顕著に大きく、組織内に広範に分布していることが示唆された、と申請者は説明している。

経口投与時（即放錠）及び静脈内投与時のPKパラメータ

投与経路	投与量	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	CL/F* ¹ (L/h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} * ² (h)	V_z/F * ¹ (L)	$t_{1/2}$ * ³ (h)
経口	250mg	2,321 (34)	2,250 (35)	108 (32)	99.6 (28)	5.0 (4.0,6.0)	4,478 (35)	29.0 (10)
静脈内	50mg	1,067 (18)	1,007 (18)	46.8 (18)	155 (19)	1.9 (1.0,2.0)	1,772 (18)	38.9 (16)

幾何平均値（変動係数%）、n=14、*1：静脈内投与ではCL又は V_z 、*2：中央値（範囲）、*3：算術平均値（変動係数%）

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : A8081008試験<2009年7月～8月>)

健康成人24例を対象に、初期検討用カプセル又は即放錠を用いて本薬250mgを空腹時に単回経口投与し、初期検討用カプセルに対する即放錠のBAを検討するクロスオーバー試験が実施された。調整済み幾何平均値の比(即放錠/初期検討用カプセル) [90%信頼区間(以下、「CI」)] は、 $AUC_{0-\infty}$ で92.43% [84.86%, 100.68%]、 AUC_{last} で92.61% [84.84%, 101.09%]、 C_{max} で98.91% [90.18%, 108.48%] であった。

なお、4例を対象に、代謝物であるラクタム体 (PF-06260182) の2つのジアステレオマー (PF-06270079及びPF-06270080) の血漿中濃度が検討された。その結果、PF-06270079及びPF-06270080の $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ451及び277ng・h/mLであり、PF-06270079が1.6倍高値を示した。

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : A8081011試験<2010年8月～11月>)

健康成人36例を対象に、即放錠、初期検討用カプセル、若しくは製造販売用カプセルを用いて本薬250mgを空腹時に単回経口投与、又は製造販売用カプセルを用いて本薬250mgを高脂肪食後に単回経口投与し、①製造販売用カプセルと即放錠、及び製造販売用カプセルと初期検討用カプセルの生物学的同等性(以下、「BE」)、並びに②製造販売用カプセル投与時における本薬のPKに及ぼす食事の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。

製剤間のBEに関する検討結果は下表のとおりであり、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} について調整済み幾何平均値の比の90%CIはいずれも治験実施計画書で規定したBEの範囲内(80～125%)であった。

製剤間のBEに関する検討結果

比較	調整済み幾何平均値の比% [90%CI]		
	$AUC_{0-\infty}$	AUC_{last}	C_{max}
製造販売用カプセル/即放錠	99.56 [91.49, 108.33]	99.60 [91.30, 108.66]	106.97 [96.55, 118.51]
製造販売用カプセル/初期検討用カプセル	106.93 [98.26, 116.35]	107.56 [98.58, 117.35]	111.32 [100.47, 123.33]

n=35

製造販売用カプセルを空腹時 (n=35) 又は高脂肪食後 (n=36) に投与したとき、調整済み幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与) [90%CI] は、 $AUC_{0-\infty}$ で85.76% [78.88%, 93.25%]、 AUC_{last} で85.52% [78.45%, 93.22%]、 C_{max} で86.22% [77.89%, 95.43%] であり、食後投与でそれぞれ約14%低下した。一方、 t_{max} (中央値)は空腹時及び高脂肪食後で各5.0時間、 $t_{1/2}$ (算術平均値)はそれぞれ34.9及び35.4時間であり、いずれも食事摂取状況によらず同様であった。

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.1 : A8081001試験<2006年4月～実施中 [データカットオフ : 2010年9月15日、データベース・スナップショット : 2010年11月1日] >)

「(ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 海外第 I 相試験」の項に記載するA8081001試験の推奨用量コホートにおいて、13例 (PK解析対象は12例) を対象に、第1サイクル第1日目又はその7日前(以下、「第-7日」)に初期検討用カプセルを用いて本薬250mgを空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与し、本薬のPKに及ぼす食事の影響が探索的に検討された。その結果、空腹時投与 (n=10～12) に対する食後投与 (n=8～11) の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] は、 AUC_{0-24} で84.64% [65.11%, 110.05%]、 C_{max} で87.65% [69.23%, 110.98%] であった。

(6) 申請者による考察

1) 製剤間のBE

本薬の臨床試験では、経口製剤として、初期検討用カプセル (10、50又は100mg)、即放錠 (50又は100mg) 及び製造販売用カプセル (150、200又は250mg*) が主に使用されてお

り、国内第 I 相試験 (A8081022試験) では即放錠が、海外第 I 相試験 (A8081001試験) では初期検討用カプセル及び即放錠が、国際共同第 II 相試験 (A8081005試験) では即放錠がそれぞれ使用された。A8081011試験成績から、製造販売用カプセル (250mg×1) と即放錠及び初期検討用カプセル (50mg×1及び100mg×2) はそれぞれ生物学的に同等であることが示された。なお、*in vitro*溶出試験法により、各製剤の含量間は生物学的に同等であることが示されている。

*: 申請製剤は、200 及び 250mg カプセルのみである。

2) 本薬のPKに及ぼす食事の影響

A8081001試験における初期検討用カプセルを用いた探索的な検討では、本薬のAUC₀₋₂₄及びC_{max}について調整済み幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) の90%CIはBEの判定基準とされる80~125%の範囲を超えていたものの、高脂肪食摂取は本薬の曝露量に対して著しい影響を及ぼさないことが示唆されたことから、以後の臨床試験 (A8081001試験及びA8081005試験を含む) では食事摂取状況に関わらず投与可能と設定した。

A8081011試験における製造販売用カプセルを用いた検討では、高脂肪食摂取により本薬のAUC及びC_{max}は14%低下することが示されたが、当該PKの変動は、A8081001試験で本薬250mgを1日2回 (以下、「*BID*」) 連日経口投与したときの定常状態におけるAUC及びC_{max}の個体間変動 (変動係数は36~44%) に比べて小さかった。また、AUC及びC_{max}の調整済み幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) の90%CIは、ほぼ80~125%の範囲内に含まれていた。以上から、高脂肪食摂取によるPKの変動は、臨床的に意義のある低下ではなく、製造販売用カプセルは食事摂取状況に関係なく投与できると考える。

3) 本薬のPKに及ぼす制酸剤の影響

本薬の溶解性はpHに依存し、低pHの水溶液において高い溶解性を示す。悪性腫瘍患者を対象とした本薬の臨床試験では制酸剤の併用投与を可能としたことから、母集団薬物動態解析 (以下、「*PPK*解析」) (「(ii) <提出された資料の概略> (4) 1) 母集団薬物動態 (*PPK*) 解析」の項参照) において本薬のPKに及ぼす制酸剤の影響を検討した。その結果、ファモチジン及びラニチジン (H₂受容体拮抗剤)、並びに*pantprazole* (プロトンポンプ阻害剤) が本薬のk_aに及ぼす影響については、今回のデータセットに当該影響を検討するための十分な情報が含まれていなかったが、プロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール、オメプラゾール及びランソプラゾールについては、当該薬剤の併用投与により、本薬のk_aが20%超低下する可能性が高いことが示唆された。しかしながら、*PPK*解析の最終モデルから推定した、プロトンポンプ阻害剤併用時におけるCL/Fの個体間変動の分布は、プロトンポンプ阻害剤非併用時と比べて明らかな違いは認められず、プロトンポンプ阻害剤の併用投与による本薬のCL/Fの変化の程度は極めて小さく、プロトンポンプ阻害剤の併用投与によりk_aが低下しても、反復投与後のAUC_{ss}に及ぼす影響は小さいと考える。

<審査の概略>

本薬のPKに及ぼす消化管内pHの影響について

本薬の溶解性に関するpH依存性を踏まえると、無胃酸症患者や薬剤により低胃酸状態にある患者等では本薬の吸収が低下する可能性が考えられるものの、申請者は、*PPK*解析での検討結果から、制酸剤等の併用投与が本薬のAUC_{ss}に及ぼす影響は小さい旨を説明している。

機構は、現時点までに得られている試験成績において、消化管内pHが本薬のPKに及ぼす影響に関する情報は限られており、申請者の説明は推測の域に留まると考えることから、制酸剤との薬物相互作用試験等の実施予定について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国食品医薬品局 (以下、「*FDA*」) からの指示に基づき、健康成人を対象としたプロトンポンプ阻害剤との薬物動態学的相互作用を検討するクロスオーバー試験を計画しており、

総括報告書は2013年9月に完成予定である。

機構は、上記試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人、及びALK遺伝子座に転座又は逆位が認められる（以下、「ALK融合遺伝子陽性」）NSCLCを含む悪性腫瘍患者における本薬のPKは、単独投与時、及びケトコナゾール、リファンピシン又はミダゾラム併用投与時について検討された。

(1) 健康成人

1) 国内第I相試験 (5.3.3.1.1 : A8081022試験<2010年12月～2011年1月>)

健康成人男性18例を対象に、本薬150、250又は400mgを空腹時単回経口投与し、未変化体及び代謝物PF-06260182の血漿中濃度が検討された（下表）。血漿中未変化体濃度は投与後5時間で C_{max} に到達した後、多相性の消失を示し、 $t_{1/2}$ は29.1～41.1時間であった。 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は150～250mgの用量範囲では用量比を超えて上昇し、250～400mgでは用量に比例して上昇した。この理由として、250mg投与に比べて150mg投与では本薬のCYP3Aに対する阻害作用（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照）が小さかった可能性、及び検討症例数が少なかったため個体間変動が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

血漿中PF-06260182濃度は、投与後5～6時間で C_{max} に到達し、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は未変化体と同様に用量の増加に伴い上昇した。未変化体に対するPF-06260182の $AUC_{0-\infty}$ 比は150、250及び400mg投与でそれぞれ0.126、0.137及び0.154、 C_{max} 比はそれぞれ0.237、0.235及び0.226であり、用量間で同様であった。

未変化体及び代謝物PF-06260182のPKパラメータ

測定対象	投与量 (mg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
未変化体	150	1,423 (32)	1,339 (34)	70.5 (35)	5.0 (5.0-6.0)	41.1 (16)	105 (31)	6,170 (43)
	250	3,806 (33)	3,732 (33)	156 (31)	5.0 (4.0-6.0)	29.9 (13)	65.7 (43)	2,811 (56)
	400	6,569 (31)	6,386 (31)	236 (25)	5.0 (5.0-6.0)	29.1 (12)	60.9 (27)	2,545 (35)
PF-06260182	150	181 (50) ^{*3}	188 (41)	17.2 (34)	5.0 (4.0-6.0)	—	—	—
	250	536 (46)	527 (46)	37.6 (44)	5.0 (4.0-6.0)	—	—	—
	400	1,046 (48)	1,034 (48)	54.9 (26)	6.0 (5.0-8.0)	—	—	—

幾何平均値（変動係数%）、n=6、*1：中央値（範囲）、*2：算術平均値（変動係数%）、*3：n=4

2) 海外第I相試験 (5.3.3.1.2 : A8081009試験<2010年3月～4月>)

健康成人男性6例を対象に、経口懸濁液を用いて ^{14}C 標識体を含む本薬250mgを空腹時単回経口投与し、マスバランスが検討された。投与後5日及び20日までの総放射能回収率（投与量に対する比率）はそれぞれ77.9%及び85.2%であった。投与後20日までの糞中及び尿中放射能排泄率はそれぞれ63.1%及び22.2%であり、未変化体排泄率はそれぞれ54%及び2.3%であった。本薬は主に肝臓及び消化管での代謝により消失すると考えられるが、胆汁中排泄を含む代謝以外の消失経路が関与することが示唆された。また、腎臓は代謝物の消失に関与することが示唆された、と申請者は説明している。

血漿中放射能濃度は、未変化体の t_{max} 付近である投与後5.0時間で C_{max} に到達した。放射能に対する未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の比はそれぞれ0.12及び0.25であり、血漿中代謝物の存在が示唆された（下表）。また、赤血球中放射能濃度は血漿中濃度に比べて低値を示し（ AUC_{last} ：3,641ng eq·h/mL、 C_{max} ：175ng eq/mL）、未変化体及び代謝物の赤血球中への分布の程度は小さいことが示された。なお、未変化体の $t_{1/2}$ はA8081022試験等より長かったが、この点について申請者は、血漿中未変化体濃度は多相性の消失を示すが、本試験では他試

験と比べて未変化体濃度を長時間定量可能であったことから、異なる消失相に基づいて $t_{1/2}$ が算出されたことに起因すると説明している。また、血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ が長かったこと、及び血漿中からの放射能の回収率が低かったことから、本薬又は代謝物が血漿タンパク等と不可逆的に結合していることが示唆されたが、その詳細は不明である、と申請者は説明している。

血漿中未変化体及び放射能のPKパラメータ

測定対象	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) *1	AUC _{last} (ng·h/mL) *1	C _{max} (ng/mL) *1	t _{max} *2 (h)	t _{1/2} *3 (h)	CL/F (L/h)
未変化体	2,777 (38)	2,686 (40)	109 (46)	3.0 (2.0, 6.0)	94.0 (15)	90.1 (26)
放射能	29,000, 29,600*4	22,830 (11)	436 (19)	5.0 (3.0, 6.0)	134, 178*4	8.61, 8.44*4

幾何平均値 (変動係数%)、n=6、*1: 放射能のPKパラメータではng eq·h/mL (AUC) 又はng eq/mL (C_{max})、*2: 中央値 (範囲)、*3: 算術平均値 (変動係数%)、*4: n=2 (個々の被験者の値を示す)

(2) 悪性腫瘍患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.1: A8081001試験<2006年4月～実施中 [データカットオフ: 2010年9月15日、データベース・スナップショット: 2010年11月1日] >)

本試験は、①用量漸増コホート及び②推奨用量コホートより構成されている (「(iii) <提出された資料の概略><評価資料> (3) 海外臨床試験」の項参照)。本試験では、単回投与後のPKを検討するために、用量漸増コホートで本薬を投与された患者、アジア人患者等を対象として第7日に本薬が単回投与された。また、試験開始当初、本薬は空腹時に投与することとされていたが、本薬のPKに及ぼす食事の影響に関する探索的な検討結果 (「(i) <提出された資料の概略> (5) 海外第 I 相試験」の項参照) を踏まえて治験実施計画書が改訂され、第2サイクル第1日目以降 (1サイクルは4週間) は食事摂取状況に関わらず投与可能となり、さらに、その後の改訂により、投与開始時から食事摂取状況に関わらず投与可能とされた。

①用量漸増コホート

白血病を除く悪性腫瘍患者38例 (PK解析対象は37例) を対象に、本薬50、100若しくは200mgを1日1回 (以下、「QD」) 連日経口投与、又は200、250若しくは300mgをBID連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。

本薬のPKパラメータ（用量漸増コホート）

	投与量					
	50mg QD	100mg QD	200mg QD	200mg BID	250mg BID	300mg BID
測定時期	第7日（単回投与）					
n	3	0	8	5	9	1
t _{max} (h) * ¹	2.0 (1.8, 4.1)	—	4.1 (1.1, 6.0)	4.0 (4.0, 4.1)	4.0 (1.0, 9.0)	2.02
C _{max} (ng/mL)	24.2 (36)	—	67.6 (60)	55.7 (46)	87.0 (34)	130
AUC _τ (ng·h/mL)	137 (8)	—	659 (66)	338 (46)	558 (33)	863
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	274 (21)	—	1,378 (69)	729, 1,230* ⁴	1,817 (33)	2,320
CL/F (L/h)	182 (21)	—	145 (156)	163, 274* ⁴	138 (32)	129
V _Z /F (L)	13,144 (32)	—	10,010 (183)	12,600, 20,500* ⁴	9,230 (30)	8,510
t _{1/2} (h) * ²	50.2 (12)	—	49.5 (28) * ³	51.7, 53.5* ⁴	47.1 (16) * ⁵	45.7
測定時期	第1サイクル第1日目（単回投与）					
n	0	4	0	2	0	5
t _{max} (h) * ¹	—	2.5 (1.0, 4.0)	—	4.0, 4.0	—	4.0 (2.1, 8.0)
C _{max} (ng/mL)	—	54.9 (56)	—	63.3, 65.0	—	114 (36)
AUC _τ (ng·h/mL)	—	458 (34)	—	357, 413	—	764 (50)
測定時期	第1サイクル第15日目（反復投与）					
n	3	4	8	4	5	4
t _{max} (h) * ¹	2.0 (1.0, 4.0)	2.5 (0.0, 6.1)	4.1 (1.0, 6.0)	5.0 (2.1, 8.0)	4.0 (1.0, 6.1)	5.0 (4.0, 6.2)
C _{max} (ng/mL)	24.4 (52)	85.7 (69)	149 (27)	189 (48)	327 (25)	420 (48)
C _{trough} (ng/mL) * ¹	7.47 (4.81, 10.8)	30.6 (23.5, 52.4)	44.1 (30.8, 160)	132, 183* ⁴	259 (159, 356) * ⁶	279 (183, 403)
AUC _τ (ng·h/mL)	206 (64)	1,087 (37)	2,047 (48)	1,780 (61)	3,084 (32)	4,067 (55)
CL/F (L/h)	243 (63)	91.8 (27)	97.8 (44)	112 (61)	81.0 (28)	73.7 (42)
累積係数* ¹	1.61 (0.72, 2.89)	2.36 (2.20, 2.61)	2.80 (1.12, 25.8)	4.85 (3.74, 18.7)	4.53 (4.36, 8.70)	4.87 (3.39, 7.47)
測定時期	第2サイクル第1日目（反復投与）					
n	3	3	5	3	5	3
t _{max} (h) * ¹	1.0 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 4.0)	4.0 (2.0, 4.2)	4.0 (4.0, 4.0)	4.0 (4.0, 6.0)	4.1 (4.0, 9.0)
C _{max} (ng/mL)	48.0 (21)	134 (49)	146 (34)	239 (12)	328 (25)	475 (43)
C _{trough} (ng/mL) * ¹	8.75 (7.39, 31.5)	29.7 (23.4, 45.1) * ⁶	29.4 (0.631, 38.1)	110, 178* ⁴	229 (228, 378) * ⁷	255 (6.10, 274)
AUC _τ (ng·h/mL)	426 (40)	1,596 (31)	1,719 (63)	2,256 (13)	3,054 (32)	3,240, 4,100* ⁴
CL/F (L/h)	117 (51)	62.6 (26)	116 (51)	88.5 (14)	81.8 (25)	73.3, 92.6* ⁴
累積係数* ¹	3.79 (1.98, 3.97)	3.39 (3.14, 3.83)	1.62 (1.46, 3.13)	4.65 (4.18, 4.88)	5.27 (3.73, 8.77)	3.94 (3.75, 4.13)

幾何平均値（変動係数%）、*¹：中央値（範囲）、*²：算術平均値（変動係数%）、*³：n=7、*⁴：n=2、*⁵：n=8、*⁶：n=4、*⁷：n=3

②推奨用量コホート

ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者、ALK融合遺伝子陰性NSCLC患者、又はその他の悪性腫瘍患者（c-Met遺伝子に依存して増殖する悪性腫瘍、ALK融合遺伝子に依存して増殖するNSCLC以外の悪性腫瘍等）174例（PK解析対象は167例）を対象に、本薬250mgをBID連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。ALK融合遺伝子陰性NSCLC患者数は限られているものの、ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者（PK解析対象は118例）とALK融合遺伝子陰性NSCLC患者（同4例）及びその他の悪性腫瘍患者（同45例）における本薬単回投与時のPKパラメータに明らかな差異は認められなかった、と申請者は説明している。なお、ALK融合遺伝子陽性NSCLCの日本人患者1例で、嚥下障害を理由に、第1サイクル第1～8日目に

経口懸濁液（初期検討用カプセル剤を熱湯に懸濁させた液）として本薬が投与された。当該症例では第1サイクル第1日目のPKパラメータのうち、 t_{max} 及び C_{max} のみ得られており、それぞれ8.03時間及び86.6ng/mLであった。

本薬のPKパラメータ（推奨用量コホート）

	単回投与		反復投与	
	第7日	第1サイクル 第1日目	第1サイクル 第15日目	第2サイクル 第1日目
解析対象	全集団（167例）			
n	46	98	24	18
t_{max} (h) *1	4.0 (2.0, 9.3)	4.1 (1.0, 9.1)	4.0 (0.0, 9.0)	4.0 (0.0, 9.0)
C_{max} (ng/mL)	108 (38)	98.9 (45)	411 (44)	478 (38)
C_{trough} (ng/mL) *1	0.0 (0.0, 32.6) *3	0.0 (0.0, 517) *4	319 (1.57, 1,030) *5	301 (3.17, 849) *6
AUC_{τ} (ng·h/mL)	742 (40)	663 (45) *7	3,880 (36) *8	4,164 (38) *9
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2,489 (51) *10	—	—	—
CL/F (L/h)	100 (50) *10	—	64.5 (56) *8	60.1 (44) *9
V_z/F (L)	5,946 (63) *10	—	—	—
$t_{1/2}$ (h) *2	42.4 (21) *11	—	—	—
累積係数*1	—	—	4.84 (3.06, 13.1) *12	4.78 (2.75, 15.4) *13
解析対象	ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（118例）			
n	39	63	10	10
t_{max} (h) *1	4.0 (2.0, 9.3)	4.1 (1.0, 9.1)	5.1 (0.0, 9.0)	5.0 (2.0, 9.0)
C_{max} (ng/mL)	109 (37)	99.9 (48)	493 (16)	559 (25)
C_{trough} (ng/mL) *1	BLQ*14	0.0 (0.0, 517) *15	334 (1.57, 861) *16	306 (3.43, 797) *17
AUC_{τ} (ng·h/mL)	751 (38)	676 (45) *18	4,717 (9) *19	4,490 (23) *20
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2,510 (50) *21	—	—	—
CL/F (L/h)	99.6 (46) *21	—	53.0 (9) *19	55.7 (21) *20
V_z/F (L)	6,101 (64) *21	—	—	—
$t_{1/2}$ (h) *2	43.7 (20) *22	—	—	—
累積係数*1	—	—	6.06 (3.62, 13.1) *23	4.75 (2.75, 15.4) *19

幾何平均値（変動係数%）、BLQ：定量限界未満、*1：中央値（範囲）、*2：算術平均値（変動係数%）、*3：n=43、*4：n=160、*5：n=109、*6：n=91、*7：n=88、*8：n=19、*9：n=16、*10：n=29、*11：n=31、*12：n=16、*13：n=13、*14：n=36、*15：n=115、*16：n=76、*17：n=66、*18：n=56、*19：n=7、*20：n=8、*21：n=25、*22：n=27、*23：n=6

申請者は、①用量漸増コホート及び②推奨用量コホートの試験成績に基づき、以下のよう

- 本薬250mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中本薬濃度は投与後4時間で C_{max} に到達した後、多相性に消失し、 $t_{1/2}$ は42.4～47.1時間であった。
- 臨床推奨用量である本薬250mgをBID連日投与したとき、第1サイクル第15日目及び第2サイクル第1日目の AUC_{τ} 及び C_{max} は同様の値を示し、血漿中本薬濃度は第1サイクル第15日目までに定常状態に達すると考えられた。
- 第1サイクル第15日目及び第2サイクル第1日目のCL/Fは第7日に比べて低値を示し、本薬のCL/Fは反復投与により低下した。したがって、定常状態での曝露量を単回投与時のPKから予測することは困難であると考えられた。本薬はCYP3Aを時間依存的に阻害すること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 1 酵素阻害」の項参照）から、当該CL/Fの低下は、自己代謝阻害によるものと考えられた。

- 単回投与時（第一7日及び第1サイクル第1日目）において、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は概ね用量に比例して上昇した。100～200mgの用量範囲では C_{max} は用量比を下回る上昇を示したが、これは、検討した患者数が少なかったため、個体間変動が影響したものと考えられる。
- 反復投与時（第1サイクル第15日目）において、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は概ね用量に比例して上昇したが、50～100mg QD投与及び200～250mg BID投与では AUC_t 及び C_{max} は用量比を超える上昇を示した。この理由として、個体間変動が影響した可能性、及び50～100mg QD投与では100mg投与に比べて50mg投与でCYP3Aに対する本薬の阻害作用が小さかった可能性が考えられる。
- 悪性腫瘍患者（本試験 第一7日）及び健康成人（A8081016試験、A8081008試験、A8081011試験、A8081010試験及びA8081022試験）に対して本薬250mgを単回経口投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1,817～2,489ng・h/mL及び2,192～3,806ng・h/mL、 C_{max} は87.0～108ng/mL及び100～156ng/mLであり、健康成人と悪性腫瘍患者における本薬の曝露量に明らかな差異は認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2 : A8081005試験<2010年1月～実施中 [データカットオフ : 2010年9月15日、データベース・スナップショット : 2010年10月29日] >)

1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性NSCLC患者136例（PK解析対象は85例）を対象に、3週間を1サイクルとして、本薬250mgをBID連日経口投与し、未変化体及びPF-06260182の血漿中濃度が検討された。トラフ濃度（中央値）は、未変化体では第2、3及び5サイクルの第1日目でそれぞれ280、255及び242ng/mL、PF-06260182ではそれぞれ58.6、54.9及び66.5ng/mLであり、未変化体及びPF-06260182の血漿中濃度は第1サイクルにおいて定常状態に達した、と申請者は説明している。

(3) 薬物相互作用試験

1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : A8081015試験<2010年7月～9月>)

健康成人15例を対象に、本薬を単独投与又はCYP3A4/5阻害剤であるケトコナゾールと併用投与し、ケトコナゾールとの薬物動態学的相互作用が検討された。用法・用量は、本薬単独投与期では本薬150mgを空腹時単回経口投与、ケトコナゾール併用投与期では、ケトコナゾール200mg BIDを16日間連日経口投与し、その4日目に本薬150mgを空腹時単回経口投与することとされた。ケトコナゾール併用投与時における未変化体及びPF-06260182の曝露量は単独投与時に比べて上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）[90%CI] は、未変化体でそれぞれ3.16 [2.86, 3.50]、3.28 [2.96, 3.64] 及び1.44 [1.26, 1.64]、PF-06260182でそれぞれ5.17 [4.58, 5.84]、5.20 [4.60, 5.87] 及び1.61 [1.43, 1.82] であった。

2) リファンピシンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2 : A8081016試験<2010年7月～10月>)

健康成人15例を対象に、本薬を単独投与又はCYP3A4/5誘導剤であるリファンピシンと併用投与し、リファンピシンとの薬物動態学的相互作用が検討された。用法・用量は、本薬単独投与期では本薬250mgを空腹時単回経口投与、リファンピシン併用投与期では、リファンピシン600mg QDを14日間連日経口投与し、その9日目に本薬250mgを空腹時単回投与することとされた。リファンピシン併用投与時における未変化体及びPF-06260182の曝露量は単独投与時に比べて低下し、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）[90%CI] は、未変化体でそれぞれ0.182 [0.161, 0.205]、0.176 [0.155, 0.200] 及び0.315 [0.264, 0.375]、PF-06260182でそれぞれ0.0575 [0.0486, 0.0681]、0.0549 [0.0464, 0.0649] 及び0.110 [0.0902, 0.135] であった。

3) ミダゾラムとの薬物相互作用の検討 (5.3.5.2.1 : A8081001試験<2006年4月～実施中 [デ

ータカットオフ：2010年9月15日、データベース・スナップショット：2010年11月1日]
>)

「(2) 1) 海外第 I 相試験」の項に記載するA8081001試験において、用量漸増コホートの9例(100mg QD群4例、300mg BID群5例)及び推奨用量コホートの14例を対象に、CYP3A4/5基質であるミダゾラムを単独投与又は本薬と併用投与し、ミダゾラムのPKに及ぼす本薬の影響が検討された(下表)。ミダゾラムは、第一7日及び第2サイクル第1日目(本薬28日間連日投与後)にそれぞれ2mgを空腹時単回経口投与することとされた。本薬併用投与時におけるミダゾラムの曝露量は単独投与時に比べて上昇し、またその程度は本薬100mg QD投与時に比べて250mg BID及び300mg BID投与時に大きく、本薬は用量依存的にCYP3Aを阻害することが示唆された、と申請者は説明している。

ミダゾラムのPKに及ぼす本薬の影響に関する検討結果

本薬の 投与量	n		調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (%) (第2サイクル第1日目/第一7日)	
	第一7日	第2サイクル第1日目	AUC _{0-∞}	C _{max}
100mg QD	4	3	2.16 [1.61, 2.90]	1.32 [0.97, 1.80]
250mg BID	14	8	3.65 [2.63, 5.07]	2.02 [1.39, 2.92]
300mg BID	5	2	3.50 [1.41, 8.68]	2.39 [1.72, 3.32]

(4) 本薬のPKに及ぼす共変量の影響

1) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

本薬のPKの変動要因を検討することを目的として、A8081001試験及びA8081005試験において本薬250mgをBID連日経口投与した250例(3,184測定点)のPKデータを基に、一次吸収過程、ラグタイム及び第1サイクル第2日以降にCL/Fが減少することを含む2-コンパートメントモデルを用いて、予備的なPPK解析が実施された。最終モデルの共変量として、CLでは体重、ECOG PS、人種及び性別、中央コンパートメントの分布容積、コンパートメント間のクリアランス及び末梢コンパートメントの分布容積では体重、k_aでは併用投与したプロトンポンプ阻害剤及びH₂受容体拮抗剤が選択された。このうち、本薬のAUC_{ss}に最も影響を及ぼす共変量は体重であり、AUC_{ss}は体重の増加に伴い低下した。体重30kg及び130kgの患者におけるAUC_{ss}は、基準とした体重70kgの患者に比べて、それぞれ1.4倍及び0.78倍であったものの、AUC_{ss}の個体間変動(変動係数：36%)を踏まえると、体重に基づく本薬の曝露量の変動に臨床的な意義はないと考えられる、と申請者は説明している。

2) A8081001試験(推奨用量コホート)成績に基づく検討

A8081001試験の推奨用量コホートにおいて本薬250mg BIDを単回投与(第一7日及び第1サイクル第1日目)及び反復投与(第1サイクル第15日目)したときのAUC及びC_{max}に基づき、本薬の曝露量に及ぼす年齢、性別、体重及び人種の影響が検討された。その結果、単回投与時のAUC_{0-∞}並びに反復投与時のAUC_τ及びC_{max}は男性に比べて女性で高値を示したが、本薬の曝露量と体重との関係が認められること(「(4) 1) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)、及び女性では男性に比べて低体重であったことから、これは体重差に起因すると考えられる。また、反復投与時のAUC_τ及びC_{max}は、非アジア人に比べてアジア人で高値を示した(「<審査の概略> (1) PKの国内外差について」の項参照)。一方、本検討では、年齢及び体重と本薬の曝露量との間に明確な関係は認められなかった。PPK解析と異なり、体重との関係が認められなかった理由について、A8081001試験(推奨用量コホート)では、患者の体重分布の範囲が限定的であったことに起因する、と申請者は説明している。

(5) QT間隔に及ぼす本薬の影響

心拍数(RR間隔)及びQT間隔に対する本薬の影響を検討するために、A8081001試験及びA8081005試験の326例から得られた964対の血漿中本薬濃度及び心電図測定結果を基に母集

団薬物動態 (PPK) /薬力学 (PD) 解析が実施された。本薬とRR間隔及びQTc間隔との関係は線形混合効果モデルにより記述された。その結果、血漿中本薬濃度の上昇に伴いRR間隔及びQTcS間隔 (試験ごとに推定した補正率に基づき補正したQTc間隔) が延長する傾向が認められ、臨床推奨用量である本薬250mg BID投与時の定常状態における C_{max} (478ng/mL) では、心拍数 [90%CI] は15.9 [14.3, 17.5] 拍/分減少し、QTcS間隔 [90%CI] は3.4 [0.9, 5.8] msec延長することが推定された。以上から、臨床推奨用量では、臨床的に重要なQT間隔の延長が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) PKの国内外差について

申請者は、PKの国内外差について、以下のように説明している。

A8081001試験における本薬250mg BID反復投与時の AUC_c 及び C_{max} は、非アジア人患者に比べて日本人患者で高値を示した (下表)。体表面積補正及び体重補正により当該曝露量の差は小さくなったことから、日本人患者及び非アジア人患者における曝露量の差異は、体格の違いが一因になっていると考えられる。

本薬のPKパラメータ (A8081001試験、推奨用量コホート、第1サイクル第15日目)

患者	n	補正前		体表面積補正後		体重補正後	
		C_{max}	AUC_c	C_{max}	AUC_c	C_{max}	AUC_c
非アジア人	11	322 (67)	3,137 (55) * ¹	318 (58)	3,067 (47) * ¹	315 (52)	3,039 (41) * ¹
アジア人	13	506 (23)	4,696 (11) * ²	439 (22)	3,974 (14) * ²	393 (23)	3,460 (21) * ²
日本人	5	485 (21)	4,590 (10)	422 (23)	3,996 (17)	372 (28)	3,525 (24)
韓国人	8	519 (25)	4,805 (12) * ³	450 (22)	3,953 (13) * ³	407 (22)	3,397 (20) * ³

幾何平均値 (変動係数%)、 C_{max} の単位は「ng/mL」、 AUC_c の単位は「ng・h/mL」、*¹: n=9、*²: n=10、*³: n=5

機構は、以下のように考える。

日本人患者におけるPKは少数例での検討結果であることから、日本人と外国人における本薬のPKの比較には限界があると考えるが、申請者の説明のとおり、体重差等が要因となり、非アジア人患者に比べて日本人患者で本薬の曝露量が高値を示すことが示唆されていると考える。ただし、本薬の有効性及び安全性が検討されたA8081001試験及びA8081005試験において、少数例での検討ではあるものの、日本人患者に対する忍容性と一定の奏効が認められていること (「(iii) <審査の概略> (2) 2) 日本人患者における有効性について、及び (3) 1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について」の項参照) から、日本人患者に対する推奨用量として、本薬250mg BID連日投与を設定することは可能と考える。しかしながら、日本人患者と外国人患者で発現頻度が異なる有害事象も認められていること (「(iii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について」の項参照) から、日本人患者と外国人患者とのPKの差異について医療現場に的確に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者と外国人患者とのPKの比較は限られた試験成績に基づくものであることから、今後も、本薬のPKの民族差について比較可能な情報を収集するとともに、国内外差の原因・機序について検討していくべきと考える。

(2) 薬物相互作用について

申請者は、CYP3Aを介した本薬の薬物動態学的相互作用の可能性について、以下のように説明している。

1) CYP3A阻害剤又は誘導剤との併用投与

ケトコナゾール又はリファンピシンの併用投与により、本薬単回投与時の曝露量はそれぞれ上昇又は低下することが示された (「<提出された資料の概略> (3) 薬物相互作用試験」の項参照)。本薬は自己代謝阻害作用により反復投与後のCL/Fが低下することから、定常状態における本薬の曝露量に対するCYP3A阻害剤及び誘導剤の影響の程度は、単回投

与時とは異なる可能性が考えられる。したがって、現時点では、CYP3A阻害剤及び誘導剤との併用投与時における本薬の推奨される用量調節の方法は不明であり、本薬とケトコナゾール等の強力なCYP3A阻害剤、及びリファンピシン等の強力なCYP3A誘導剤を本薬と併用投与することは避けるべきである。

2) CYP3A基質との併用投与

本薬反復投与により、CYP3A基質であるミダゾラム単回投与時の曝露量は上昇した（「＜提出された資料の概略＞（3）3）ミダゾラムとの薬物相互作用の検討」の項参照）。したがって、CYP3Aを主代謝酵素とする薬剤と併用投与する場合には注意が必要であり、特に、ピモジド等の治療域の狭いCYP3A基質を本薬と併用投与することは避けるべきである。

なお、FDAの指示に基づき、①本薬反復投与時のPKに及ぼす強力なCYP3A阻害剤（ケトコナゾール）の影響を検討する試験（総括報告書完成予定：2015年7月）、及び②本薬反復投与時のPKに及ぼす強力なCYP3A誘導剤（リファンピシン）の影響を検討する試験（総括報告書完成予定：2015年7月）を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

ケトコナゾール及びリファンピシンは本薬単回投与時の曝露量に影響を及ぼすことが示されていることから、本薬と強力なCYP3A阻害剤及び誘導剤との併用投与は避けることが望ましいと考える。また、本薬反復投与により、ミダゾラムの曝露量は上昇することから、治療域の狭いCYP3A基質と本薬との併用投与は避けることが望ましいと考える。したがって、上記の内容については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本薬は自己代謝阻害作用により反復投与後のCL/Fが低下することが示唆されていることから、実施予定の上記①及び②の試験については、試験成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 肝機能障害及び腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響について

機構は、肝機能障害及び腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。また、A8081001試験及びA8081005試験では、肝機能障害患者及び腎機能障害患者は限られていたことから、肝機能障害及び腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響は不明である。しかしながら、本薬の主な消失経路は肝代謝であると考えられることから、肝機能障害は本薬のPKに影響を及ぼす可能性があると考ええる。一方、未変化体の腎排泄はわずか（投与量の2.3%）であることから、本薬のPKに及ぼす腎機能障害の影響は小さいと考える。

なお、FDAからの指示に基づき、肝機能障害及び重度腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討するため、以下の試験を実施予定である。

① 肝機能障害患者を対象とした臨床試験（総括報告書完成予定：2014年1月）：

血中総ビリルビン値及びアスパラギン酸トランスフェラーゼ値に基づき分類した、正常な肝機能、又は軽度、中等度若しくは重度の肝機能障害を有する悪性腫瘍患者約50例を対象として、肝機能に応じた用量で本薬を連日反復投与し、肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討する。

② 重度腎機能障害患者を対象とした臨床試験（総括報告書完成予定：2012年10月）：

正常な腎機能（クレアチニン・クリアランス90mL/min以上）又は重度腎機能障害を有する被験者（同30mL/min未満）16例を対象として、本薬250mgを単回投与し、重度腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明のとおり、肝機能障害患者で本薬の曝露量が上昇する可能性、及び腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響は限定的である可能性はあると考えるものの、当該説明を裏付ける試験成績は得られておらず、肝機能障害及び腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響の程度を含めて、その詳細は不明であると考え。したがって、実施予定の肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした臨床試験成績が得られ次第、医療現場に的確に情報提供する必要があると考える。

(4) QT延長について

申請者は、本薬投与により、臨床的に重要なQT間隔の延長が生じる可能性は低い旨を説明している（「<提出された資料の概略> (5) QT間隔に及ぼす本薬の影響」の項参照）。

機構は、本薬の血漿中濃度の上昇に伴い、QT間隔が延長することが示唆されていると考える。臨床試験におけるQT延長の発現状況を踏まえた本薬投与によるQT延長に関する機構の判断は、「(iii) <審査の概略> (3) 8) QT延長について」の項に記載する。

(5) 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係について

機構は、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A8081001試験及びA8081005試験成績に基づき、本薬の曝露量（定常状態における平均血漿中濃度（ C_{AVGss} ）推定値及び C_{trough} 実測値）と有効性及び安全性との関係について予備的に検討した。有効性については、奏効率（ロジスティック回帰）及び無増悪生存期間（Progression free survival、以下、「PFS」）（Cox比例ハザードモデル）、安全性については、肺臓炎、好中球減少症及び疲労の発現、並びにALT上昇（いずれもロジスティック回帰）を検討した。

1) 本薬の曝露量と有効性との関係

本薬の曝露量（ $\log C_{AVGss}$ 、 $\log C_{trough}$ ）と奏効率との間に統計学的に有意な関係が認められ、曝露量の上昇に伴い、奏効率は高値を示した。A8081001試験では、 C_{trough} に基づき患者集団を6つに分けたとき、最も曝露量が低い集団（ C_{trough} 中央値：174ng/mL）に対する全体（ C_{trough} 中央値：284ng/mL）の奏効率のオッズ比 [95%CI] は2.15 [1.19, 3.86] と推定された。また、A8081005試験では、 C_{AVGss} に基づき患者集団を6つに分けたとき、最も曝露量が低い集団（ C_{AVGss} 中央値：191ng/mL）に対する全体（ C_{AVGss} 中央値：296ng/mL）の奏効率のオッズ比 [95%CI] は1.69 [1.01, 2.28] と推定された。

A8081001試験では、本薬の曝露量（ $\log C_{trough}$ ）の上昇に伴い、PFSが延長する傾向が認められたが、統計学的に有意な関係ではなかった。なお、A8081005試験では、データが不十分であったため、PFSを指標とした解析は実施されていない。

2) 本薬の曝露量と安全性との関係

A8081001試験及びA8081005試験において、検討された有害事象と曝露量との間に明確な関係は認められなかったが、検討した患者数が限られていたため、本薬の曝露量と安全性との関係について結論付けることは困難と考えられた。

機構は、上記検討は限られたデータに基づく予備的な解析結果であることから、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係については、今後も情報収集等を継続的に行う必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験1試験、本邦を含む国際共同第Ⅱ相試験1試験、及び海外第Ⅰ相試験7試験の計9試験が提出された。また、参考資料とし

て、本邦を含む国際共同第Ⅲ相試験1試験が提出された。

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	国内	A8081022	I	健康成人（男性）	18	150、250 又は 400mg を空腹時単回経口投与	安全性 PK
	共同国際	A8081005	II	1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者	148	250mgをBID連日経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	A8081001	I	<用量漸増コホート> ・白血病を除く進行悪性腫瘍患者 <推奨用量コホート> ・ALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者 ・ALK融合遺伝子陰性進行・再発NSCLC患者 ・c-Met 遺伝子依存性悪性腫瘍患者、NSCLC 以外のALK融合遺伝子依存性悪性腫瘍患者等	212	<用量漸増コホート> 50、100若しくは200mgをQD連日経口投与、又は200、250若しくは300mgをBID連日経口投与 <推奨用量コホート> 250mgをBID連日経口投与	安全性 PK 有効性
		A8081010	I	健康成人	14	50mgを単回静脈内投与、又は250mgを空腹時単回経口投与	BA PK 安全性
		A8081008	I	健康成人	24	初期検討用カプセル又は即放錠を用いて250mgを空腹時単回経口投与	BA PK 安全性
		A8081011	I	健康成人	36	即放錠、初期検討用カプセル若しくは製造販売用カプセルを用いて250mgを空腹時単回経口投与、又は製造販売用カプセルを用いて250mgを高脂肪食後に単回経口投与	BE PK 安全性
		A8081009	I	健康成人（男性）	6	¹⁴ C標識体を用いて250mgを空腹時単回経口投与	PK 安全性
		A8081015	I	健康成人	15	150mgを空腹時単回経口投与、又はケトコナゾール200mg BIDを16日間連日経口投与し、その4日目に150mgを空腹時単回経口投与	PK 安全性
		A8081016	I	健康成人	15	250mgを空腹時単回経口投与、又はリファンピシン600mg QDを14日間連日経口投与し、その9日目に250mgを空腹時単回経口投与	PK 安全性
参考	共同国際	A8081007	III	1レジメンの化学療法歴（白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法）を有するALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者	36*	250mgをBID連日経口投与	有効性 安全性

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase）、NSCLC：非小細胞肺癌、PK：薬物動態、QD：1日1回、BID：1日2回、BA：バイオアベイラビリティ、BE：生物学的同等性、*：本薬投与例数

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 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、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

提出された国際共同第Ⅱ相試験（A8081005 試験）及び海外第Ⅰ相試験（A8081001 試験）について、患者の最終来院日は2010年9月15日（データカットオフ）であったが、データカットオフ時点までに得られたデータの完全性を確認するために6週間を要したため、その間に来院した患者のデータがデータベースに追加された。そのため、2010年10月29日（A8081005 試験）及び2010年11月1日（A8081001 試験）時点のデータが「データベース・スナップショット」として記録され、当該データを基に総括報告書が作成された。

また、国際共同第Ⅱ相試験（A8081005 試験）、海外第Ⅰ相試験（A8081001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（A8081007 試験）について、承認申請の約60日後に作成された「60日アップデートレポート」が、承認申請後に追加提出された。なお、特に断りのない限り、以下、承認申請時に提出された試験成績に基づき記載する。

(1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験7試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.1 : A8081022試験<2010年12月~2011年1月>)
- 2) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.1.1.1 : A8081010試験<2010年8月~9月>)
- 3) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.1.2.1 : A8081008試験<2009年7月~8月>)
- 4) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.1.2.2 : A8081011試験<2010年8月~11月>)
- 5) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.2 : A8081009試験<2010年3月~4月>)
- 6) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.4.1 : A8081015試験<2010年7月~9月>)
- 7) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.4.2 : A8081016試験<2010年7月~10月>)

(2) 国際共同試験

国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2 : A8081005試験<2010年1月~実施中 [データカットオフ：2010年9月15日、データベース・スナップショット：2010年10月29日]>)

1レジメン以上の化学療法歴を有し、ALK融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性（以下、「進行・再発」）NSCLC患者（目標症例数：250例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を探索的に検討することを目的とした非盲検非対照試験が、日本を含む12の国・地域、57施設で実施された。

用法・用量は、本薬250mgをBID連日経口投与することとされ、腫瘍の増悪若しくは臨床状態の悪化、許容できない毒性の発現、患者の同意撤回、又は治験実施計画書の不遵守が認められるまで継続可能とされた。ただし、上記の投与中止条件を満たしても、治験責任医師により患者に臨床的ベネフィットが得られると判断された場合には、本薬の投与は継続可能とされた。

データベース・スナップショット作成時点までに本試験に登録された148例のうち、本薬が1回以上投与されたことが確認された136例が安全性解析対象とされた。また、安全性解析対象集団のうち、データベース・スナップショット作成時点において、初回投与から6週間以上経過後の腫瘍評価が1回以上行われた患者、又は試験中止、病勢進行若しくは死亡が認められた患者、計76例が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最良総合判定及び奏効率（治験責任医師判定）は、下表のとおりであった。

最良総合判定及び奏効率* (治験責任医師判定、RECIST、有効性解析対象集団)

最良総合判定	例数 (%) (76 例)
完全奏効	0 (0)
部分奏効	23 (30.3)
安定	38 (50.0)
増悪	7 (9.2)
評価不能	8 (10.5)
奏効例 (奏効率)	23 (30.3)
[95%CI]	[20.2, 41.9]

*: データベース・スナップショット作成時点

安全性について、試験期間中 (本薬投与中又は最終投与後 28 日まで) の死亡は、9 例に認められた。死因は、病勢進行 2 例、原因不明の死亡、肺炎、肺臓炎、敗血症、敗血症性ショック、膿胸及び肺塞栓症/死亡各 1 例であった。このうち、肺臓炎及び原因不明の死亡各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、データベース・スナップショット作成以降に本試験に登録された患者を含む 60 日アップデートレポートでは、試験期間中 (本薬投与中又は最終投与後 28 日まで) の死亡は、26/261 例に認められた。上記の 9 例以外の 17 例の死因は、病勢進行 13 例、慢性閉塞性肺疾患/動脈硬化症/病勢進行、呼吸困難、肺炎及び低酸素症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(3) 海外臨床試験

海外第 I 相試験 (5.3.5.2.1: A8081001 試験<2006年4月～実施中 [データカットオフ: 2010 年9月15日、データベース・スナップショット: 2010年11月1日]>)

白血病を除く進行悪性腫瘍患者 (目標症例数: 40 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3カ国、8施設で実施された (本試験には海外施設において日本在住の日本人患者15例が登録された)。なお、本試験は、開始当初、白血病を除く進行悪性腫瘍患者を対象とした用量漸増試験として計画されたが、その後、ALKと微小管会合タンパク4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下、「EML4」) との融合タンパク (EML4-ALK) の産生が癌細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されたことから、ALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者を対象として用量漸増コホートで決定された本薬の推奨用量における有効性及び安全性を検討するため、ALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLCコホート (以下、「ALK陽性NSCLCコホート」) が追加された。さらに、FISH法による診断の妥当性を検討することを目的として、「ALK融合遺伝子陰性」と診断されたNSCLC患者に対して本薬を投与するALK融合遺伝子陰性進行・再発NSCLCコホート (以下、「ALK陰性NSCLCコホート」) が追加され、下記の推奨用量コホートにおいて、開始当初の目標症例数を超えて、患者の組入れが行われた。

<推奨用量コホート>

- ALK陽性NSCLCコホート
- ALK陰性NSCLCコホート
- その他 (c-Met遺伝子に依存して増殖する悪性腫瘍、ALK融合遺伝子に依存して増殖するNSCLC以外の悪性腫瘍等) コホート (以下、「その他コホート」)

用量漸増コホートの用法・用量は、本薬50、100若しくは200mgをQD連日経口投与、又は200、250若しくは300mgをBID連日経口投与することとされた。また、推奨用量コホートの用法・用量は、本薬250mgをBID連日経口投与することとされた。

データベース・スナップショット作成時点までに本試験に登録された212例 (用量漸増コホート38例、ALK陽性NSCLCコホート119例、ALK陰性NSCLCコホート5例、及びその他コ

ホート50例)のうち、第1サイクル開始前(第7日)の単回投与期のみに参加した患者を除いて第1サイクル1日目から本薬が1回以上投与された204例(用量漸増コホート2例、及びその他のコホート6例を除く)が安全性解析対象とされた。また、ALK陽性NSCLCコホートの安全性解析対象集団119例のうち、データベース・スナップショット作成時点において、本薬の初回投与から6週間以上経過後の腫瘍評価が1回以上行われた患者、又は試験中止、病勢進行若しくは死亡が認められた患者、計116例が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、評価項目の一つとされた最良総合判定及び奏効率(治験責任医師判定)は、下表のとおりであった。

最良総合判定及び奏効率* (治験責任医師判定、RECIST、有効性解析対象集団)	
最良総合判定	例数 (%) (116 例)
完全奏効	2 (1.7)
部分奏効	69 (59.5)
安定	31 (26.7)
増悪	6 (5.2)
評価不能	8 (6.9)
奏効例 (奏効率)	71 (61.2)
[95%CI]	[51.7, 70.1]

*: データベース・スナップショット作成時点

安全性について、試験期間中(本薬投与中又は最終投与後28日まで)の死亡は、①用量漸増コホート3例、②ALK陽性NSCLCコホート13例、③ALK陰性NSCLCコホート2例、及び④その他コホート11例、計29例に認められた。死因は、①用量漸増コホートでは、病勢進行2例、呼吸不全1例、②ALK陽性NSCLCコホートでは、病勢進行8例、低酸素症、呼吸不全、肺出血、肺炎及び原因不明各1例、③ALK陰性NSCLCコホートでは、病勢進行及び肺炎各1例、並びに④その他コホートでは、病勢進行7例、呼吸不全、胸水、肺炎及び心筋梗塞各1例であった。このうち、ALK陽性NSCLCコホートの原因不明1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、データベース・スナップショット作成以降に本試験に登録された患者を含む60日アップデートレポートでは、試験期間中(本薬投与中又は最終投与後28日まで)の死亡は、①用量漸増コホート4/36例、②ALK陽性NSCLCコホート19/136例、③ALK陰性NSCLCコホート4/25例、及び④その他コホート12/56例、計39例に認められた。上記の29例以外の死因は、①用量漸増コホートでは、病勢進行1例、②ALK陽性NSCLCコホートでは、病勢進行4例、播種性血管内凝固及び肺炎各1例、③ALK陰性NSCLCコホートでは、病勢進行及び心肺停止各1例、並びに④その他コホートでは、急性腎不全/敗血症性ショック1例であった。このうち、ALK陽性NSCLCコホートの播種性血管内凝固1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: A8081007 試験<2009年9月～実施中[データカットオフ: 2011年12月31日]>)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む1レジメンの化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者(目標症例数: 318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無作為化並行群間比較試験が、日本を含む12の国・地域で実施された。

安全性について、データカットオフ時点において、本試験に登録された36例に本薬が1回以上投与され、本薬群で死亡は認められなかった。

また、データカットオフ以降に本試験に登録された患者を含む60日アップデートレポートでは、試験期間中(本薬投与中又は最終投与後28日まで)の死亡は、5/71例に認められた。死因は、病勢進行、心停止/呼吸不全、感染/急性呼吸窮迫症候群、肺炎及び間質性肺疾患各1例であった。このうち、心停止/呼吸不全及び間質性肺疾患各1例は、本薬との因果

関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

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。

Surfactant protein-C遺伝子のプロモーターにより微小管会合タンパク4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下、「EML4」)-*ALK*遺伝子を肺胞上皮細胞で強制発現させたトランスジェニックマウスでは、出生後数週間で、すべてのマウスの両肺に多数の腺癌が発生したこと等から、*ALK*融合タンパクは強力な発癌及び増殖活性を有していること等が報告されている (Proc Natl Acad Sci USA 2008; 10: 19893-7等)。これらの試験成績から、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCでは、*ALK*融合タンパクがNSCLCの発症や癌細胞増殖の本体として考えられている。本薬は、その*ALK*のチロシンキナーゼ (以下、「TK」) を阻害し、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCの増殖を抑制するという理論的根拠に基づいて開発が進められており、実際に、①非臨床試験において、本薬が抗腫瘍効果を示すこと、②臨床試験において、本薬が、*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して、完全奏効2例を含め、臨床的に意味のある顕著な腫瘍縮小効果を示すこと (「(2) 1) 有効性の評価結果について」の項参照) 等から、*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

現在、*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して、分子的診断による理論的根拠に基づいて選択可能な薬剤は承認されておらず、他の進行・再発NSCLC患者と同様に白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が標準的に行われているものの、当該化学療法が適応とならない*ALK*融合遺伝子陽性患者も存在する。また、一般に奏効が得られにくいことが知られているECOG PSが2の患者 (J Thorac Oncol 2010; 5: 620-30) に対して、A8081001試験において本薬は78.6% (11/14例) の奏効率を示した (「(2) 1) 有効性の評価結果について」の項参照)。

本薬投与のリスクとして、発現率は低いものの本薬との因果関係を否定できない肺臓炎・間質性肺疾患 (Interstitial lung disease、以下、「ILD」)、QT延長等、死亡に至るリスクのある事象を発現する可能性があること (「(3) 安全性について」の項参照) を踏まえると、添付文書の「警告」の項等において、本薬投与のリスクについて十分に注意喚起する必要があるものの、*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して、癌細胞の増殖に必須のシグナル伝達分子を標的とする新規の作用機序を有する本薬の医療上の必要性は高いと考える。

機構は、国内外の各種診療ガイドライン及び教科書における本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer (v.2.2012) :
ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して、本薬は非常に効果的な治療法となる可能性があり、FDA が承認した FISH 法により *ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC (腺癌) と診断された場合には、本薬が第一選択薬である。
- 国内外の臨床腫瘍医が参考とする臨床腫瘍学の国際的な教科書の一つである DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :

ALK 融合タンパクは、NSCLC (腺癌) を引き起こす強力な原因遺伝子 (Oncogene driver) であることが発見され、このことは、本薬の第 I 相試験において、*EML-ALK* 融合遺伝子を有する NSCLC 患者に対して本薬投与により劇的な奏効が認められたことで裏付けられた。現在、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした第 III 相比較試験が開始されている。

- 新臨床腫瘍学 改訂第2版（日本臨床腫瘍学会編、南江堂、2009年）：
NSCLC(肺癌)の約4%の患者が *EML4-ALK* 融合タンパクを発現しており、*EML4-ALK* 融合遺伝子が主たる発癌原因であると考えられている。*BCR-ABL* 融合遺伝子を有する慢性骨髄性白血病等に対して *ABL* TK 阻害剤であるイマチニブメシル酸塩が著効することを考慮すると、*EML4-ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する *ALK* TK 阻害剤の効果が期待される。
- 肺癌患者における *ALK* 遺伝子検査の手引きガイドライン 第1.2版（日本肺癌学会バイオマーカー委員会編、2011年）：
BCR-ABL 融合遺伝子は慢性骨髄性白血病の原因であり、*ABL* TK 阻害剤であるイマチニブメシル酸塩が高い抗腫瘍効果をもたらすことが知られている。同様に、*EML4-ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC には、*ALK* TK 阻害剤がよく奏効することが示唆されている。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、今般の承認申請において提出された臨床試験成績に基づく本薬の評価には限界があり、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して施行されている既存の NSCLC 治療法に対する本薬の臨床的位置付けは今後の検討課題であると考ええる。

- 提出された評価資料に全生存期間（Overall survival、以下、「OS」）等を有効性の評価指標とした比較試験成績は含まれていないこと。
- 最も重要な試験と考える *ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者等を対象とした海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）、及び1レジメン以上の化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）は、有効性に関して仮説を設定し、それを検討するための目標症例数、評価時期等を計画した試験ではないこと。

一方、本薬は、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の発癌及び増殖の本体（Oncogene driver）として考えられている *ALK* 融合タンパクの TK を標的の一つとしており、本薬の投与対象疾患の病因と本薬の薬理作用の特徴を踏まえると、現時点では臨床的に示された本薬の有効性は腫瘍縮小効果に関する情報に限られているものの、*ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC と診断された患者に対して、化学療法歴に係らず本薬を治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、*ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者に対して、分子的診断による理論的根拠に基づいて選択可能な薬剤は承認されておらず、他の進行・再発 NSCLC 患者と同様に白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が標準的に施行されているものの、当該化学療法が適応とならない *ALK* 融合遺伝子陽性患者も存在すること、及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する治療選択肢が限られることも考慮すると、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して本薬の一定の臨床的意義は認められると総合的に判断した。

（2）有効性について

機構は、評価資料として提出されたA8081001試験及びA8081005試験について、以下に示す検討を行った結果、*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して、本薬の一定の有効性は期待されると判断した。

1) 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

一般に、進行・再発NSCLC患者では、呼吸困難、疼痛等、付随する臨床症状を伴うことが多く、腫瘍量を減少し奏効を得ることは、付随する臨床症状を改善するために重要であ

る。実際、進行・再発NSCLC患者を対象とした臨床試験では、奏効が認められた患者において付随する臨床症状の改善が得られたことが報告されている（JAMA 2003; 290: 2149-58、J Thorac Oncol 2008; 3: 30-6）。

A8081001 試験及び A8081005 試験における独立機関判定による最良総合判定及び奏効率は、それぞれ下表のとおりであり、治験責任医師判定による最良総合判定及び奏効率の結果（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）国際共同第Ⅱ相試験（A8081005 試験）及び（3）海外第Ⅰ相試験（A8081001 試験）」の項参照）を支持するものであった。

最良総合判定及び奏効率*（独立機関判定、RECIST、有効性解析対象集団†）

最良総合判定	A8081001 試験		A8081005 試験	
	例数	(%) (105 例)	例数	(%) (46 例)
完全奏効	0	(0)	0	(0)
部分奏効	55	(52.4)	13	(28.3)
安定	31	(29.5)	19	(41.3)
増悪	10	(9.5)	6	(13.0)
評価不能	9	(8.6)	8	(17.3)
奏効例（奏効率）	55	(52.4)	13	(28.3)
[95%CI]	[42.4, 62.2]		[16.0, 43.5]	

*：データベース・スナップショット作成時点、†：治験責任医師判定ではなく独立機関による判定に基づき定義された集団

また、A8081001 試験では、前治療歴に係らず ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者を組み入れたが、このうち、患者の 62.2% (73/116 例) は 2 レジメン以上の化学療法歴を有していた（下表）にも係らず、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で本薬投与により腫瘍縮小効果が得られ、全体の奏効率 [95%CI] は 61.2% [51.7%, 70.1%] であり、また、奏効期間（中央値）[95%CI] は 48 週間 [35.9 週間, 未確定] であった。さらに、データベース・スナップショット作成時点において、A8081001 試験における PFS（中央値）[95%CI]、6 カ月生存率 [95%CI] 及び 1 年生存率 [95%CI] は、それぞれ 10 カ月 [8.2 カ月, 14.7 カ月]、90.0% [82.7%, 94.4%] 及び 80.5% [70.9%, 87.2%] であった。

最良総合判定及び奏効率*（A8081001試験、治験責任医師判定、RECIST、有効性解析対象集団）

		奏効例（例）	奏効率 [95%CI] (%)
有効性解析対象集団（116例）		71	61.2 [51.7, 70.1]
ECOG PS	0（39例）	21	53.8 [37.2, 69.9]
	1（62例）	39	62.9 [49.7, 74.8]
	2（14例）	11	78.6 [49.2, 95.3]
	3（1例†）	0	0
前治療のレジメン数	0（15例）	12	80.0 [51.9, 95.7]
	1（28例）	16	57.1 [37.2, 75.5]
	2（21例）	13	61.9 [38.4, 81.9]
	3（22例）	13	59.1 [36.4, 79.3]
	4（16例）	10	62.5 [35.4, 84.8]
	5（6例）	3	50.0 [11.8, 88.2]
	6（4例）	1	25.0 [0.6, 80.6]
	7（4例）	3	75.0 [19.4, 99.4]

*：データベース・スナップショット作成時点、†：スクリーニング時点ではECOG PS 1であったが、ベースライン（投与開始1日目）ではECOG PS 3であった

以上の結果から、ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者に対して、本薬投与により、前治療レジメン数に係らず既存の標準治療の奏効率を大きく上回る結果が得られており、本薬が臨床的に有用である可能性を示していると考ええる。

なお、データベース・スナップショット作成時点におけるA8081005試験の奏効率の結果については、①投与期間（中央値）が、A8081001試験では31.9週（範囲：0.7～101.7週）であるのに対して、A8081005試験では9.0週（同0.1～36.1週）であり、また、②A8081005試験では119/136例（87.5%）が本薬の投与を継続中であった。A8081005試験の60日アップデートレポートでは、133/136例が有効性解析対象とされ、投与期間（中央値）は22.3週（範囲：0.9～53.1週）であり、最良総合判定及び奏効率の結果は下表のとおりであった。

最良総合判定及び奏効率*（A8081005 試験、RECIST、有効性解析対象集団）		
最良総合判定	例数（%）	
	治験責任医師判定（133 例）	独立機関判定（105 例）
完全奏効	1（＜1.0）	1（＜1.0）
部分奏効	67（50.4）	43（41.0）
安定	45（33.8）	40（38.1）
増悪	10（7.5）	11（10.5）
評価不能	10（7.5）	10（9.5）
奏効例（奏効率）	68（51.1）	44（41.9）
[95%CI]	[42.3, 59.9]	[32.3, 51.9]

*：60 日アップデートレポート

機構は、以下のように考える。

ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者における奏効と OS との関係は明らかではなく、現時点において、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。また、今般の承認申請で提出された臨床試験成績は、奏効率の推定を主要目的とした探索的な試験であり、有効性を検討するための目標症例数、評価時期等を予め設定した試験ではないことから、当該試験成績は過大評価となっている可能性があると考え。

しかしながら、本薬は癌細胞の増殖の本体（Oncogene driver）を標的とした薬剤であり、この点について、①非臨床試験での検討結果（「3.（i）＜審査の概略＞（1）本薬の作用機序及び ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本薬の有効性について」の項参照）、②A8081001 試験及び A8081005 試験において ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者に対する本薬投与により奏効が得られることが示唆されていること、並びに③前治療数に係らず、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で本薬投与により腫瘍縮小効果が得られていることを考慮すると、ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は期待されると総合的に判断した。

ただし、本承認申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性評価が行われ、延命効果に関する情報が得られていないこと、及び本薬以外の治療法の実施を十分に検討した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する必要があることについて、添付文書等により情報提供する必要があると考える（「4）効能・効果について」の項参照）。

2) 日本人患者における有効性について

A8081001試験における日本人患者での奏効率は、下表のとおりであった。

最良総合判定及び奏効率*（A8081001 試験、治験責任医師判定、RECIST、有効性解析対象集団）		
最良総合判定	例数（%）	
	全体（116 例）	日本人集団（15 例）
完全奏効	2（1.7）	0（0）
部分奏効	69（59.5）	14（93.3）
安定	31（26.7）	0（0）
増悪	6（5.2）	0（0）
評価不能	8（6.9）	1（6.7）
奏効例（奏効率）	71（61.2）	14（93.3）
[95%CI]	[51.7, 70.1]	[68.1, 99.8]

*：データベース・スナップショット作成時点

機構は、以下のように考える。

試験の日本人患者における奏効率は、A8081001 試験全体と比較して高い可能性はあるものの、本薬の有効性が検討された日本人患者数は極めて限られており、現時点で外国人患者よりも日本人患者でより高い奏効率が得られるかは不明であると考ええる。ただし、全体集団と同様に（「1）有効性の評価結果について」の項参照）、非臨床試験での検討結果及びA8081001 試験において日本人患者に対して奏効が得られることが示唆されていることから、ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC の日本人患者に対しても、本薬の一定の有効性は期待されるものと判断した。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 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、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、ILD、視覚障害（複視、光視症、霧視、視野欠損、視力障害、硝子体浮遊物等）、肝機能障害、血液障害、ニューロパチー、QT 延長、徐脈、血栓塞栓症、光線過敏症、及び複雑性腎嚢胞であると判断した。

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べきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした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。ただし、国内で得られた安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後も、継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報は適切かつ迅速に提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性プロファイル及びその国内外差について、以下のように説明している。

A8081001 試験の ALK 陽性 NSCLC コホート及び A8081005 試験において、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

ALK陽性NSCLCコホートの日本人患者又は外国人患者のいずれかで10%以上発現した有害事象*†
(A8081001試験)

MedDRA PT	例数 (%)					
	ALK 陽性 NSCLC コホート				ALK陰性NSCLCコホート、及び その他コホート (49例)	
	外国人 (104 例)		日本人 (15 例)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	102 (98.1)	39 (37.5)	15 (100)	7 (46.7)	47 (95.9)	26 (53.1)
悪心	51 (49.0)	1 (1.0)	8 (53.3)	0	28 (57.1)	2 (4.1)
視力障害	47 (45.2)	0	10 (66.7)	0	15 (30.6)	0
下痢	47 (45.2)	1 (1.0)	10 (66.7)	0	16 (32.7)	0
嘔吐	42 (40.4)	1 (1.0)	6 (40.0)	0	25 (51.0)	1 (2.0)
便秘	37 (35.6)	1 (1.0)	8 (53.3)	0	17 (34.7)	0
末梢性浮腫	32 (30.8)	1 (1.0)	6 (40.0)	0	7 (14.3)	0
浮動性めまい	27 (26.0)	0	6 (40.0)	0	10 (20.4)	0
疲労	27 (26.0)	3 (2.9)	3 (20.0)	0	17 (34.7)	0
食欲減退	22 (21.2)	1 (1.0)	6 (40.0)	0	0	0
ALT 増加	21 (20.2)	8 (7.7)	0	0	0	0
呼吸困難	19 (18.3)	5 (4.8)	0	0	9 (18.4)	4 (8.2)
発疹	18 (17.3)	0	3 (20.0)	0	2 (4.1)	0
AST 増加	17 (16.3)	5 (4.8)	0	0	0	0
発熱	14 (13.5)	0	5 (33.3)	0	4 (8.2)	0
咳嗽	14 (13.5)	1 (1.0)	1 (6.7)	0	2 (4.1)	0
消化不良	13 (12.5)	0	1 (6.7)	0	3 (6.1)	0
上気道感染	13 (12.5)	0	0	0	0	0
関節痛	13 (12.5)	2 (1.9)	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
頭痛	12 (11.5)	1 (1.0)	2 (13.3)	0	1 (2.0)	0

MedDRA PT	例数 (%)					
	ALK 陽性 NSCLC コホート				ALK陰性NSCLCコホート、及び その他コホート (49例)	
	外国人 (104 例)		日本人 (15 例)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
背部痛	12 (11.5)	0	1 (6.7)	0	2 (4.1)	0
不眠症	12 (11.5)	0	0	0	2 (4.1)	0
鼻咽頭炎	9 (8.7)	0	5 (33.0)	0	1 (2.0)	0
錯感覚	9 (8.7)	0	2 (13.3)	0	1 (2.0)	0
上腹部痛	8 (7.7)	0	4 (26.7)	0	4 (8.2)	0
感覚鈍麻	5 (4.8)	0	2 (13.3)	0	2 (4.1)	0
好中球減少症	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
咯血	3 (2.9)	0	3 (20.0)	0	3 (6.1)	1 (2.0)
無力症	3 (2.9)	0	2 (13.3)	0	4 (8.2)	1 (2.0)
口腔咽頭痛	3 (2.9)	0	2 (13.3)	0	2 (4.1)	0
歯痛	0	0	2 (13.3)	0	0	0

*: データベース・スナップショット作成時点、†: NCI-CTCAE ver 3.0

日本人患者又は外国人患者のいずれかで10%以上発現した有害事象*† (A8081005試験)

MedDRA PT	例数 (%)			
	外国人 (130 例)		日本人 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	118 (90.8)	43 (33.1)	6 (100)	1 (16.7)
悪心	66 (50.8)	1 (0.8)	3 (50.0)	0
嘔吐	56 (43.1)	2 (1.5)	3 (50.0)	0
視力障害	43 (33.1)	0	5 (83.3)	0
下痢	43 (33.1)	0	5 (83.3)	0
便秘	37 (28.5)	1 (0.8)	0	0
疲労	36 (27.7)	2 (1.5)	0	0
末梢性浮腫	33 (25.4)	1 (0.8)	0	0
食欲減退	28 (21.5)	1 (0.8)	1 (16.7)	0
呼吸困難	22 (16.9)	7 (5.4)	0	0
浮動性めまい	18 (13.8)	0	0	0
咳嗽	18 (13.8)	2 (1.5)	0	0
味覚異常	16 (12.3)	0	3 (50.0)	0
ALT 増加	13 (10.0)	6 (4.6)	1 (16.7)	0
頭痛	13 (10.0)	0	0	0
AST 増加	9 (6.9)	1 (0.8)	1 (16.7)	0
浮腫	6 (4.6)	0	1 (16.7)	0
血中 ALP 増加	4 (3.1)	0	1 (16.7)	0
洞性徐脈	3 (2.3)	0	1 (16.7)	0
そう痒症	3 (2.3)	0	1 (16.7)	0
QT 延長	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (33.3)	0
動悸	1 (0.8)	0	1 (16.7)	0
血栓症	1 (0.8)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
肝機能異常	0	0	2 (33.3)	0
眼痛	0	0	1 (16.7)	0
口唇炎	0	0	1 (16.7)	0
胃潰瘍	0	0	1 (16.7)	0
血小板数減少	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (16.7)	0
不規則月経	0	0	1 (16.7)	0
光線過敏症	0	0	1 (16.7)	0

*: データベース・スナップショット作成時点、†: NCI-CTCAE ver 4.0

日本人患者と外国人患者ともに30%以上に発現した有害事象は、A8081001試験のALK陽性NSCLCコホートでは悪心、視力障害、下痢、嘔吐、便秘及び末梢性浮腫、A8081005試験では悪心、嘔吐、視力障害及び下痢であり、主な有害事象は共通していた。

外国人患者と比較して日本人患者で10%以上発現率が高かった有害事象は、A8081001試験のALK陽性NSCLCコホートでは視力障害、下痢、便秘、浮動性めまい、食欲減退、発熱、鼻咽頭炎、上腹部痛、好中球減少症、咯血、無力症、口腔咽頭痛及び歯痛、A8081005試験では視力障害、下痢、味覚異常、浮腫、血中ALP増加、洞性徐脈、そう痒症、QT延長、動

悸、血栓症、肝機能異常、眼痛、口唇炎、胃潰瘍、血小板数減少、末梢性運動ニューロパチー、不規則月経及び光線過敏症であった。

また、Grade 3以上の有害事象については、日本人患者では血液毒性（好中球減少症〔A8081001試験のALK陽性NSCLCコホートで3/15例、20.0%〕、血小板減少症〔A8081005試験で1/6例、16.7%〕等）、外国人患者では非血液毒性（ALT増加、AST増加、疲労等）の発現率が高い傾向を示した。

ただし、検討された日本人の患者数は限られていることを考慮すると、本薬の安全性プロファイルが日本人患者と外国人患者との間で大きく異なる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与時の安全性が検討された日本人患者数は極めて限られることから、本薬の安全性プロファイルや有害事象の発現率の国内外差の比較には限界があるものの、視力障害、下痢、便秘、浮動性めまい、食欲減退、発熱、鼻咽頭炎、上腹部痛、好中球減少、咯血、無力症、口腔咽頭痛、歯痛、味覚異常、QT延長及び肝機能異常については、2例以上に発現し、かつ外国人患者と比較して日本人患者で10%以上発現率が高かった。また、ILDの発現率が、外国人患者と比較して日本人患者で高い可能性がある（「2）①発現状況及びその特徴」の項参照）。したがって、当該差異について医療現場に適切に情報提供する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師により、本薬の減量・休薬・中止等の用量調節をはじめとした適切な対応がなされ、かつ製造販売後の安全対策（「2）③製造販売後の安全対策」及び「（7）製造販売後のリスク最小化活動について」の項参照）が適切に行われるのであれば、日本人患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

2) ILDについて

①発現状況及びその特徴

申請者は、現時点までに得られている臨床試験成績を基に、本薬投与によるILDの発現状況、画像上及び臨床上的特徴等について、以下のように説明している。

A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験の安全性解析対象集団のデータ（データベース・スナップショット作成時点）を併合したデータ（以下、「ALK陽性NSCLC併合データ」）では、ILDは5/255例（2.0%）に発現し、それぞれの発現時期等は下表のとおりであった。Pfizer社は呼吸器科医、臨床腫瘍医及び放射線科医で構成される独立評価委員会（Independent review committee、以下「IRC」）を招集し、ILD発現のリスクが高い可能性があるGrade 3以上の呼吸器系有害事象を発現した患者（46例）におけるILDの発現状況等を検討した結果、3例が本薬投与との因果関係が否定できないILDと判断され、治験責任医師により本薬投与との因果関係を否定できないと判断された3/4例と一致する結果であった。なお、A8081001試験及びA8081005試験において、IRCにより、本薬投与による影響は不明であると判断されたものの、放射線肺臓炎と判定された患者が各1例報告された（A8081001試験の患者：本薬投与開始1カ月前に放射線治療が完了し、本薬投与開始28日後に呼吸困難を発現、A8081005試験の患者：本薬投与開始19日前に放射線治療が完了し、本薬投与開始29日目に呼吸困難を発現）。

ILDを発現した患者一覧* (ALK陽性NSCLC併合データ)

試験	性別	年齢	人種	事象名	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Grade	本薬との因果関係		処置	治療	転帰
								責任医師 評価	IRC評価			
A8081001	男	4	白人	肺臓炎	12	>18	4	あり	あり	投与中止	あり (ステロイド使用)	未回復
	男	4	白人	肺臓炎	53	11	3	あり	なし	処置なし	あり (ステロイド使用)	回復
A8081005	女	8	白人	肺臓炎	6	17	3	あり	あり	投与中止	あり (ステロイド使用)	回復
	男	5	白人	肺臓炎	20	1	5	あり	あり	処置なし	あり (ステロイド未使用)	死亡
	男	7	白人	肺臓炎	41	60	2	なし	NA	処置なし	あり (ステロイド使用)	回復

NA : Not available、* : データベース・スナップショット作成時点

また、データベース・スナップショット作成日以降から2011年12月6日までに、A8081005試験及びA8081007試験において新たに8例において重篤な有害事象としてILDが報告され、このうち4例が日本人患者であったこと（下表）から、ILDの発現率について国内外差が認められる可能性はあるものの、現時点では検討された患者数が少なく、国内外差について結論付けることはできない。なお、死亡に至った日本人患者（6歳、女性）では、剖検の結果、ILDにおいてステロイドに対する反応性が悪く致死率が高いと報告されている（Br J Cancer 2004; 91 Suppl 2: S18-23）、「びまん性肺胞障害」の組織像が認められた。

ILDを発現した患者一覧（データベース・スナップショット作成日以降から2011年12月6日まで）

試験	性別	年齢	実施国	事象名	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Grade	本薬との因果関係		処置	治療	転帰
								責任医師 評価	IRC評価			
A8081005	女	6	米国	肺臓炎	17	73	NA	あり	NA	投与中止	あり (ステロイド使用)	回復
	女	6	台湾	肺臓炎	43	16	NA	あり	NA	投与中止	あり (ステロイド使用)	回復
	女	4	日本	間質性肺疾患	44	43	NA	あり	NA	投与中止	不明	回復
	男	4	米国	肺臓炎	97	7	NA	あり	NA	処置なし	不明	回復
	男	3	中国	間質性肺疾患	313	6	NA	なし	NA	投与中止	不明	死亡
A8081007	女	3	日本	間質性肺疾患	66	18	NA	あり	NA	投与中止	あり (ステロイド未使用)	回復
	女	6	日本	間質性肺疾患	10	12	NA	あり	NA	投与中止	あり (ステロイド使用)	死亡
	男	3	日本	肺臓炎	9	13	NA	あり	NA	投与中止	あり (ステロイド使用)	死亡

NA : Not available

本薬投与によるILDの画像上及び臨床上的特徴について、一定の傾向を見出すことは困難であるが、投与開始から比較的早期に発現する場合が認められた（6/13例は1カ月以内、このうち4例は2週間以内）。また、転帰については、ステロイド等による治療で8/13例に回復が認められたが、4/13例は死亡に至った。なお、3/13例については、ILDに対する治療に関する情報が得られていない。

なお、A8081001試験及びA8081005試験において、放射線肺臓炎が各1例報告されているものの、これらの2例では放射線肺臓炎の発現後も本薬の投与は継続されており、IRCにより、本薬投与による影響は不明であると結論されていることから、現時点では放射線肺臓炎を有する患者又はその既往歴のある患者に対して、本薬投与による放射線肺臓炎の悪化・再発を注意喚起する必要性はないと考える。

機構は、本薬投与によりILDを発現し死亡に至った患者が、日本人患者を含め報告されていること、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い可能性があることを踏まえ、臨床試験において本薬が投与された日本人患者全例の胸部CT検査画像をIRCにより評価するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2011年2月1日時点で評価可能な画像がある日本人患者（A8081001試験：15例、A8081005試験：6例、A8081007試験：37例）全例について、IRCが、胸部CT検査画像の評価を行った結果、A8081001試験9/15例、A8081005試験5/6例及びA8081007試験17/37例で肺の炎症所見

が認められた。このうち、本薬投与開始前に所見を認めず、本薬投与後に本薬との因果関係を否定できない肺の炎症所見を発現した患者は、A8081001試験の2例であった（下表）。

本薬投与開始前に所見を認めず、投与後に肺の炎症所見を発現した患者一覧
(2011年2月1日時点、IRC評価、日本人患者)

試験	性別	年齢	放射線治療歴	発現時期 (日)	持続確認 (日)	消失確認 (日)	呼吸器系有害事象
A8081001	女	4●	全脳照射、胸部	303	539	NA	鼻咽頭炎 (Grade 1) 労作性呼吸困難 (Grade 1、本薬 投与開始前187日より持続)
A8081001	女	3●	第12胸椎～第3腰椎	51	78	134	鼻咽頭炎 (Grade 1)

NA : Not available

機構は、以下のように考える。

データベース・スナップショット作成時点以降にILDを発現した日本人患者2/4例が死亡に至っていることから、ILDは、本薬投与時に特に注意すべき有害事象の一つである考える。したがって、製造販売後における本薬の使用に際しては、本薬を処方する医薬関係者・医療機関に対する注意喚起、治療を受ける患者に対する注意喚起（患者教育）等が安全性を担保する上で必須と考える（「③製造販売後の安全対策」及び「(7) 製造販売後のリスク最小化活動について」の項参照）。

また、日本人患者において本薬投与により「びまん性肺胞障害」の組織像が認められていることについて、資材等により医療現場に情報提供するとともに、現時点で情報が限られている本薬投与によるILDの発現時期、ILD治療に対する反応性等の臨床上的特徴について、製造販売後に情報収集を継続し、新たな情報が得られた場合には適切に情報提供が必要であると考え（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

加えて、本薬の投与対象においては、過去に放射線治療が実施されている場合が想定されることから、本薬投与中に放射線肺臓炎の発現が認められたことについて、適切に情報提供するとともに、本薬投与と放射線肺臓炎の発現との関連について、製造販売後に新たな情報が得られた場合には適切に情報提供が必要であると考え（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

②発現機序及び発現予測因子

申請者は、本薬投与によるILD発現の機序、予測因子等について、以下のように説明している。

ラット3カ月間反復投与毒性試験において、肺を含む複数の器官（胆管、腸、下垂体、前立腺、肺及び腸間膜リンパ節）でホスホリピドシスによると考えられる泡沫状マクロファージが観察された（「3. (iii) <提出された資料の概略>5) ラット3カ月間経口投与毒性試験」の項参照）が、可逆的な変化であり、有害所見ではないと考えられた。また、安全性薬理試験及び他の毒性試験において、呼吸器系へ対する本薬の影響は認められなかった。

臨床試験において、ILDを発現したALK陽性NSCLC併合データ5例のうち、1例で肺結節、スリガラス陰影及び肺胞中隔の肥厚が、ILDと診断される前の胸部CT検査で認められたが、他の1例では肺疾患の既往を示唆する所見は認められなかった。なお、ALK陽性NSCLC併合データの残りの3例及びデータベース・スナップショット作成日以降に報告された8例については、ILD診断前の胸部CT検査の情報がなく、肺疾患の既往の有無が不明であった。

以上より、現時点において、本薬投与によるILDの発現機序及び発現予測因子は不明である。

機構は、以下のように考える。

肺疾患の既往の有無と発現リスクとの関連は明らかではないが、下記の点を踏まえると、

ILDの既往歴を有する患者に対する本薬投与の可否は、各患者のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断する必要があると考える。また、本薬投与によるILDの発現予測因子については、本薬の適正使用の観点から、製造販売後においても引き続き情報収集・検討を行うことは重要と考える。

- ・ 本薬投与によるILDの発現機序が不明であること。
- ・ 一般に、ILDの既往がILDの発症予測因子として考えられていること（J Clin Oncol 2006; 24: 2549-56、Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1348-57）。
- ・ A8081001試験及びA8081005試験において、ILDの既往歴のある患者は除外されていたため、ILDの既往歴のある患者に対する投与経験がないこと。

③製造販売後の安全対策

機構は、「①発現状況及びその特徴」の項での検討を踏まえ、本薬投与によって発現するILDに対して実施予定の製造販売後の安全対策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ILDに対する製造販売後の安全対策として下記の内容等について添付文書及び資料を用いて注意喚起する。また、本薬を使用する医師に対しては、①本薬を使用する患者又はその家族に対して「ILDの初期症状」、「投与中の注意事項」及び「死亡に至った例があること」について分かりやすく説明し、同意を得てから本薬を投与すること、及び②全例調査登録時にILDの既往歴の有無を含めて本薬使用の適切性について検討することを依頼する予定である。

<医薬関係者・医療機関に対して>

- ・ 本薬投与によりILDが発現する可能性があること。
- ・ 本薬投与中は、ILDの初期症状（労作時息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）について患者から注意深く聴取するとともに、胸部聴診等の他覚所見について慎重な観察を行う必要があること。また、自他覚所見が認められた場合には、定期的な胸部CT検査（投与開始後2カ月間は1カ月に1回、その後は必要に応じて）等による適切な検査・処置を遅滞なく実施する必要があること。
- ・ 本薬投与中にILDを発現し、本薬との因果関係が否定できないと判断された場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行う必要があること。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤では、ILDの既往歴のある患者においてILDの発現リスクが高い傾向が認められていること等を踏まえると、ILDの既往歴のある患者に対しては、本薬投与の可否を慎重に検討するとともに、当該患者に対する本薬の投与中はより十分な観察を行う等、極めて慎重に投与すること。

<患者に対して>

- ・ ILDの発現を示唆する自覚症状（労作時息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）が認められた場合には、速やかに医療機関への相談・受診を行うこと。
- ・ 速やかな医療機関への相談・受診を可能とするため、緊急連絡先を携帯すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 視覚障害について

申請者は、本薬投与による視覚障害（MedDRA基本語の複視、光視症、霧視、視野欠損、視力障害及び硝子体浮遊物を併せて「視覚障害」として検討された）について、以下のよう

に説明している。
A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験における視覚障害の発現状況の詳細は下表のとおりであった。

視覚障害* (A8081001 試験及び A8081005 試験)

MedDRA PT	例数 (%)			
	A8081001 試験 [†] (119 例)		A8081005 試験 (136 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
複視	2 (1.7)	0	3 (2.2)	0
光視症	10 (8.4)	0	7 (5.1)	0
霧視	4 (3.4)	0	3 (2.2)	0
視野欠損	3 (2.5)	0	2 (1.5)	0
視力障害	57 (47.9)	0	48 (35.3)	0
硝子体浮遊物	2 (1.7)	0	3 (2.2)	0

*: データベース・スナップショット作成時点、†: ALK 陽性 NSCLC コホート

①発現した視覚障害の大部分は軽度であったこと、②視覚障害により投与中止に至る患者はなかったこと、及び③休薬を要した患者は計2例で、投与を継続しても視覚障害は増悪しなかったことから、本薬投与による視覚障害は管理可能であり、事象発現後も本薬の継続投与は可能であると考え。ただし、添付文書等により、視覚障害が発現すること、眼科検査の実施を必要に応じて考慮すること、及び自動車運転等の機械操作時に注意すべきであることについて、医療機関、患者及びその家族に対して、適切に情報提供及び注意喚起を行う予定である。

機構は、臨床試験において、視覚障害の発現時に行った眼科検査の結果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A8081005試験で視覚障害を発現した患者のうち、29例のみについて生体顕微鏡検査、眼底検査及び視力検査に関する結果が得られ、その結果、ベースラインと比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。なお、A8081001試験において視覚障害が認められた以降は、眼科検査をスクリーニング時の必須検査とし、現在、情報収集中である。

本薬は非臨床試験から暗順応速度に影響を及ぼすことが示唆されているものの、視覚障害の発現機序に関しては不明である。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により発現した視覚障害はGrade 1/2のみであり、忍容可能であると考え、発現率が高いこと、発現機序及びリスク因子について不明であること（「3. (iii) <審査の概略> (2) 視覚障害について」の項参照）、並びに本薬投与を継続した際の障害の可逆性、長期の安全性等については不明であることから、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与により視覚障害が発現すること等について、適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査においては、視覚障害の発現状況のみならず、臨床的特徴（発現までの期間、症状持続期間、重症化の兆候等）についても情報を収集する必要があると判断した（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

4) 肝機能障害について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験における肝機能障害に関する有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

肝機能障害* (A8081001 試験及び A8081005 試験)

MedDRA PT	例数 (%)							
	A8081001 試験†				A8081005 試験			
	全体 (119 例)		日本人 (15 例)		全体 (136 例)		日本人 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT 増加	21 (17.6)	8 (6.7)	0	0	14 (10.3)	6 (4.4)	1 (16.7)	0
AST 増加	17 (14.3)	5 (4.2)	0	0	10 (7.4)	1 (0.7)	1 (16.7)	0
ALP 増加	9 (7.6)	1 (0.8)	0	0	5 (3.7)	0	1 (16.7)	0
γ-GTP 増加	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (33.3)	0
肝機能検査異常	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

*: データベース・スナップショット作成時点、†: ALK 陽性 NSCLC コホート

試験期間中にベースライン時 (Grade 2以下) から Grade 3以上へと悪化したのは、ALT増加についてはA8081001試験で6/113例 (5.3%) 及びA8081005試験で5/121例 (4.1%)、AST増加についてはA8081001試験で3/113例 (2.7%) 及びA8081005試験で2/121例 (1.7%) であった。肝不全又は当該事象を原因として死亡した症例はデータベース・スナップショット作成時点では認められなかったものの、2011年12月23日までにA8081005試験で2例の肝不全 (発現時期は、本薬投与開始から24日目1例、36日目1例) が発現し、死亡に至っている。また、ALT増加 (基準値上限の3倍超) 及び総ビリルビン増加 (基準値上限の2倍超) が同時に発現し、ALPの増加を伴わなかった患者 (薬剤性肝障害の指標であるHy's Lawに該当する可能性のある肝機能障害) がデータベース・スナップショット作成時点でA8081001試験の1例に認められ、2011年12月23日までにA8081005試験の2例に認められた。

なお、死亡に至った肝不全等の発現を踏まえ、本薬投与による肝機能障害に対する製造販売後の注意喚起について申請者の見解を照会中である。

機構は、本薬投与により肝機能障害が発現し、肝不全により死亡に至った患者も報告されていることから、本薬投与時は定期的に血液検査等を実施し、肝機能障害に注意する必要があると考える。

5) 白血球減少について

申請者は、本薬投与による白血球減少について、以下のように説明している。

A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験における白血球減少の発現状況は下表のとおりであった。

白血球減少* (A8081001試験及びA8081005試験)

血液学的 検査項目	例数 (%)					
	投与後の最高Grade†					
	A8081001試験§			A8081005試験		
	評価例	Grade 3	Grade 4	評価例	Grade 3	Grade 4
好中球数 (絶対数)	114	3 (2.6)	1 (0.9)	120	3 (2.5)	2 (1.7)
白血球数	114	2 (1.8)	0	120	3 (2.5)	0
リンパ球 (絶対数)	112	11 (9.8)	2 (1.8)	120	9 (7.5)	2 (1.7)

*: データベース・スナップショット作成時点、†: CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 以上への悪化 (投与後の最高 CTCAE Grade 別)、§: ALK 陽性 NSCLC コホート

白血球減少を認めた患者のうち、本薬の投与中止に至った患者はなく、減量を要した患者はA8081005試験で1例 (好中球減少症)、休薬を要した患者はA8081001試験で4例 (好中

球減少症)、及びA8081005試験で4例(好中球減少症又は白血球減少症)であった。

いずれの試験においても、重篤な有害事象又は死因として報告された好中球減少症はなく、また、発熱性好中球減少症も認められなかったが、Grade 4の好中球減少症に関連した真菌感染が1例に認められた。

本薬投与により好中球減少症を中心とした白血球減少が認められることから、感染症が認められた場合には血液検査(血球数算定及び白血球分画)等を行うとともに、Grade 3/4の血液毒性が認められた場合等には、休薬、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行う必要があると考える。

機構は、本薬投与により白血球減少が発現していることから、本薬投与時は定期的に血液検査等を実施し、白血球減少症に注意する必要があると考える。

6) ニューロパチーについて

申請者は、本薬投与によるニューロパチー(MedDRA基本語の灼熱感、感覚鈍麻、顔面感覚鈍麻、神経痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、感覚障害を併せて「ニューロパチー」として検討された)について、以下のように説明している。

A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験におけるニューロパチーの発現状況は下表のとおりであった。ニューロパチーを発現し、未回復であったのは、A8081001試験で15/24例(62.5%)、A8081005試験で18/24例(75.0%)であった。

ニューロパチー* (A8081001 試験及び A8081005 試験)

MedDRA PT	例数 (%)			
	A8081001 試験 [†] (119 例)		A8081005 試験 (136 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
灼熱感全体	213 (11)	1 (0.8)	215 (11.0)	0
灼熱感	2 (1.7)	0	2 (1.5)	0
感覚鈍麻	7 (5.9)	0	2 (1.5)	0
顔面感覚鈍麻	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
神経痛	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
末梢性ニューロパチー	8 (6.7)	1 (0.8)	8 (5.9)	0
錯感覚	11 (9.2)	0	5 (3.7)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	0	7 (5.1)	0
感覚障害	1 (0.8)	0	0	0

*: データベース・スナップショット作成時点、†: ALK 陽性 NSCLC コホート

A8081001試験及びA8081005試験においてニューロパチーを発現した半数以上の患者が未回復であったことから、機構は、本薬投与によってニューロパチーを発現する機序、及びニューロパチーの可逆性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は血液-脳関門をほとんど通過せず、中枢への移行は少ないと考えられること(「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 組織分布」の参照)から、主に末梢で発現していると考えが、発現機序については不明である。

ニューロパチーを発現した半数以上の患者が未回復であったことについては、A8081001試験及びA8081005試験は実施中であり、本薬の投与を継続していることが一因であると考え。

以上より、両試験に登録された患者のほとんどは白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する患者であり、白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴が本薬投与によるニューロパチーの発現に及ぼす影響が明確ではないことも踏まえると、本薬投与によるニューロパチーの発現について今後も情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬投与によるニューロパチーの発現率が比較的高く、また、発現機序及び可逆性が不明なニューロパチーが発現しており、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与によりニューロパチーが発現することについて、適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、A8081001試験及びA8081005試験においてニューロパチーが未回復の患者が多く認められた原因として、申請者は、試験が実施中である旨を説明しているが、現時点ではニューロパチーの回復性は不明であることから、製造販売後においては、ニューロパチーの発現状況のみならず、その回復性等の臨床的特徴についても情報を収集する必要があると判断した（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

7) 血栓塞栓症について

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験における血栓塞栓症の発現状況は下表のとおりであった。

血栓塞栓症* (A8081001 試験及び A8081005 試験)

MedDRA PT	例数 (%)			
	A8081001 試験† (119 例)		A8081005 試験 (136 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
深部静脈血栓症	4 (3.4)	3 (2.5)	3 (2.2)	2 (1.5)
肺血栓症	1 (0.8)	0	0	0
血栓症	0	0	2 (1.5)	1 (0.7)
大静脈血栓症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
肺塞栓症	6 (5.0)	5 (4.2)	1 (0.7)	1 (0.7)
末梢血管塞栓症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)	0

*: データベース・スナップショット作成時点、†: ALK陽性NSCLCコホート

血栓塞栓症関連の死亡及び重篤な有害事象は、A8081001試験では、重篤な有害事象として4例に肺塞栓症、1例に大静脈血栓症、及び1例に深部静脈血栓症が認められ、A8081005試験では、1例が血栓症、及び死亡に至った例として1例に肺塞栓症が認められている。

現時点では、本薬投与により血栓塞栓症を発現する可能性は高くないと考えられることから、製造販売後において特段の注意喚起は予定していないが、今後も当該事象の経過や新規報告を注視し、添付文書等における注意喚起の必要性等について検討を継続する。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により血栓塞栓症が発現し、死亡及び重篤例が認められていることから、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与により血栓塞栓症が発現すること、並びに死亡及び重篤例が認められていることについて、資材等により適切に注意喚起する必要があると判断した。また、製造販売後において、本薬投与による血栓塞栓症について情報収集を行い、新たな知見が得られた際には適切に情報提供する必要があると判断した。

8) QT 延長について

申請者は、本薬投与による QT 延長について、以下のように説明している。

A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験において心電図による評価が可能であった患者について、QTcF間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量は下表のとおりであった。

QTcF間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量* (A8081001試験及びA8081005試験)

最大値	例数 (%)	
	A8081001試験 (118例)	A8081005試験 (133例)
450msec 未満	104 (88.1)	119 (89.5)
450～480msec 未満	12 (10.2)	9 (6.8)
480～500msec 未満	1 (0.8)	3 (2.3)
500msec 以上	1 (0.8)	2 (1.5)
ベースラインからの最大変化量	例数 (%)	
	A8081001試験 (106例)	A8081005試験 (128例)
30msec 未満	93 (87.7)	112 (87.5)
30～60msec 未満	9 (8.5)	11 (8.6)
60msec 以上	4 (3.8)	5 (3.9)

*: データベース・スナップショット作成時点、†: A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験において、心電図による評価が可能であった患者

有害事象としてのQT延長は、A8081001試験のALK陽性NSCLCコホートで1/119例(0.8%)、A8081005試験で3/136例(2.2%)に認められ、Grade 3以上は、A8081005試験の1例のみであった。いずれの試験においても、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った患者は認められなかったが、A8081007試験において無症候ではあったものの重篤例が1例報告された。

以上の発現状況等を踏まえ、QT延長の発現状況について、製造販売後調査において今後も情報収集する予定である。

機構は、臨床症状又は電解質異常を伴うQT延長の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床症状を伴うQT延長は認められなかった。一方、電解質異常を伴うQT延長については、A8081005試験でのQT延長が認められた4例のうち、①Grade 1及びGrade 3のナトリウム低下、Grade 3のカリウム低下、Grade 1のマグネシウム上昇、並びにGrade 2のカルシウム低下が1例、②Grade 1のナトリウム上昇が1例、③Grade 1及びGrade 2のカルシウム低下が1例に認められた。なお、残りの1例については、採血を実施していないため不明である。

機構は、以下のように考える。

本薬投与によりQT延長が発現し、重篤例が認められていることから、注意が必要であると考え。したがって、製造販売後調査において、本薬投与によるQT延長に関する情報について収集するとともに、本薬投与中は、心電図検査、電解質検査等、患者の観察を定期的に行う必要があることについて、適切に注意喚起する必要があると判断した。

9) 徐脈について

申請者は、本薬投与による徐脈について、以下のように説明している。

A8081001試験のALK陽性NSCLCコホート及びA8081005試験において、徐脈(MedDRA基本語の徐脈及び洞性徐脈)は、A8081001試験で8/119例(6.7%)、A8081005試験で5/136例(3.7%)に認められ、その臨床的特徴は下表のとおりであった。また、治験期間中の脈拍数の最小値が50回/分未満の患者は、A8081001試験のALK陽性NSCLCコホートで16/114例(14.0%)及びA8081005試験で9/124例(7.3%)であった。

徐脈の症状と考えられる、めまい、失神、疲労、息切れ、頭痛及び悪心の症状を徐脈と同時期に発現した患者は、A8081001試験では8/8例(100%)、A8081005試験では3/6例(50.0%)であった。また、血圧低下(収縮期血圧が90mmHgを下回る、拡張期血圧が50mmHgを下回る、収縮期血圧がベースラインと比較して30mmHg以上低下する、又は拡張期血圧がベースラインと比較して20mmHg以上低下する)を徐脈と同時期に発現した患者は、A8081001試験では4/8例(50.0%)、A8081005試験では1/6例(16.7%)であった。

以上の発現状況等を踏まえ、臨床試験における徐脈の発現状況について資材等により情報提供するとともに、製造販売後調査において今後も情報収集する予定である。

徐脈及び洞性徐脈を認めた患者の臨床的特徴* (A8081001試験及びA8081005試験)

	A8081001試験 [†] (119例)	A8081005試験 (136例)
発現例数 (%)	8 (6.7)	5 (3.7)
発現時期平均値 [標準偏差] (日)	39.3 [34.3]	25.6 [9.2]
発現時期中央値 [最小値, 最大値] (日)	31.5 [1.0, 113.0]	22.0 [20.0, 42.0]
持続期間平均値 [標準偏差] (日)	234.5 [185.7]	41.8 [45.1]
持続期間中央値 [最小値, 最大値] (日)	190.0 [30.0, 532.0]	24.0 [1.0, 118.0]
回復した患者例数 (%)	2 (25.0)	1 (20.0)

*: データベース・スナップショット作成時点、[†]: ALK 陽性 NSCLC コホート

機構は、徐脈について、発現率は低いものの、臨床症状や血圧低下を伴う可能性があり、注意が必要であると考えことから、申請者の説明を了承した。

10) 光線過敏症について

申請者は、本薬投与による光線過敏症について、以下のように説明している。

in vitro 光毒性試験において本薬は光毒性を有する可能性が示唆されていること (「3. (iii) <提出された資料の概略> (7) 1) *in vitro* 光毒性試験」の項参照)、及びA8081005試験においてGrade 1の光線過敏症が1例に発現したことを踏まえ、その後の臨床試験においては、光線過敏症に対する対策として、治験期間中の日光浴、日光への長時間の直接の曝露及び日焼け等を避けること、日光への曝露を避けるための対策として長袖の着用や日焼け止めクリームを使用すること等を推奨していた。したがって、製造販売後においても、臨床試験における光線過敏症の発現状況とともに、臨床試験における光線過敏症に対する対策の内容を資材等により情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本薬投与による光線過敏症については、製造販売後調査において今後も情報収集し (「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照)、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供をする必要があると考える。

11) 複雑性腎嚢胞について

本薬投与による複雑性腎嚢胞の発現については、本承認申請時の資料には含まれていなかったが、審査中に重篤な複雑性腎嚢胞を発現した患者 (A8081005試験3例、及びA8081007試験1例) が報告されたことから、機構は、当該事象と本薬との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2011年6月末までに治験責任医師により重篤な有害事象として報告された「複雑性腎嚢胞」は4例 (2例は本薬投与開始前より腎嚢胞を有していた) であった。当該患者のうち1例は同一用量で投与が継続されたものの、投与中止、休薬及び減量がそれぞれ1例に行われた。有害事象の転帰は、2/4例が回復又は軽快、他の2例では報告時点で未回復であった。腎嚢胞に関連すると思われる自覚症状として、側腹部痛、悪寒を伴う発熱がそれぞれ1例に認められた。なお、尿検査異常及び腎機能障害の報告はなく、また、2例に実施された生検の結果、腎悪性腫瘍の発生が疑われる報告は認められなかった。

腎嚢胞とHGF/c-Metシグナル伝達との関連について報告されている (J Urol 2004; 171: 2166-70) が、現時点では本薬の薬理作用と発現機序との詳細な関連性は解明されていないことから、添付文書等により注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、複雑性腎嚢胞の発現状況等について情報収集する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 効能・効果について

申請効能・効果は「ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌」と設定され、また、添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の内容が設定されていた。

<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。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「(1) 本薬の臨床的位置付け及び審査方針について」、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び本項に示す下記の検討の結果、①本薬の有効性はALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLCに対して期待されること、及び②術後補助療法における本薬の検討は行われておらず、「切除不能」な患者が本薬の投与対象であることを承認事項である効能・効果において明記する必要があると考えることから、本薬の効能・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」と設定することが適切であると判断した。また、現時点において、当該患者における本薬の生存期間等に対する効果は不明であること（「(2) 有効性について」の項参照）から、効能・効果に関連する使用上の注意として申請者が設定した上記の案に加えて、当該内容について注意喚起することが適切であると判断した。

1) 既存の標準的な化学療法との使い分けについて

機構は、進行・再発NSCLCに対しては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療が標準的に行われていることから、本薬と既存の標準的な化学療法との使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法未治療のALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLCに対しては、検討した患者数は限られるものの、本薬の奏効率は80%（12/15例）であった（「(2) 1) 有効性の評価結果について」の項参照）。この結果は、これまでに報告されている化学療法未治療の進行・再発NSCLCにおける標準的な治療の奏効率である15～32%（N Engl J Med 2006; 355:2542-50, J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51, N Engl J Med 2002; 346: 92-8, J Clin Oncol 2004; 22:785-94, J Clin Oncol 2005; 23: 5892-9, J Clin Oncol 2001; 19: 3210-8）等と比較して大きく上回るものであったことから、ALK融合遺伝子陽性と診断された場合には、本薬は治療選択肢の一つになり得ると考える。

化学療法既治療のALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLCに対しては、前治療のレジメン数に係らず、既存の標準治療の奏効率を大きく上回る結果が得られていると考えることから、ALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して、本薬は標準的な治療になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

承認申請時点において、①化学療法未治療例及び既治療例ともに、無作為化比較臨床試験においてOS等を指標として本薬の有効性を示した試験成績は得られていないこと（「(2) 有効性について」の項参照）、及び②ILD等の死亡に至るリスクのある有害事象が認められていること（「(3) 安全性について」の項参照）から、化学療法既治療のNSCLC患者において、ALK融合遺伝子陽性と診断された場合に本薬が標準的な治療になり得る旨の申請者の説明は、現時点では根拠が脆弱であり、適切ではないと考える。

化学療法未治療又は化学療法既治療のALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対する本薬の臨床的位置付け及び他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、現在、当該患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を比較することを目的として2つの国際共同第Ⅲ相試験（化学療法未治療 [A8081014 試験]、化学療法既治療 [A8081007 試験]）が実施中であ

ることから、今後、更に明確になるものと考ええる。

2) ALK融合遺伝子検査について

申請者は、現時点では、ALK融合遺伝子検査法として広く普及したものはないことから、十分な経験を有する病理医又は検査施設において検査されるべきと判断し、承認申請時点の添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること」と設定した旨を説明している。

また、申請者は、ALK融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

(「4. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) ALK融合遺伝子の検査法」の項参照)。
その結果、A8081001試験に組み入れられた119例のうち、99例においてMGH FISH-CTA法又はMGH FISH-CTA法以外のCTA法が用いられた。また、MGH FISH-CTA法以外のCTA法で陽性と判定された45例についてMGH FISH-CTA法により再検査が行われ、陽性一致率は91.1% (41/45例) であった。

A8081005試験及びA8081007試験では、現在、アボットジャパン株式会社が体外診断薬として承認申請中のALK break apart FISH法が用いられた。併せて、アボットジャパン株式会社及びAbbott Molecular社により、MGH FISH-CTA法とALK break apart FISH法との相関性試験が実施された (A8081005試験に登録された患者検体を用いてMGH FISH-CTA法による検査も実施された) 結果、陽性一致率は95.12%、陰性一致率は94.61%及び全体一致率は94.78%であった。

以上の検討結果を踏まえると、現時点ではALK融合遺伝子の標準的な検査法は確立していないものの、上記のMGH FISH-CTA法又はALK break apart FISH法によりALK融合遺伝子陽性と診断された患者集団は同一であると見なすことが可能と考えることから、アボットジャパン株式会社が承認申請中のALK break apart FISH法により、本薬の有効性が期待できる患者を適切に選択することが可能と考える。

なお、FISH法に加えて、高感度免疫組織化学法及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法によるALK融合遺伝子の診断が技術的に可能であることから、将来的には、得られる検体の種類、量、検査費用等を考慮した上で検査法が選択されると考える。また、現在、特定非営利活動法人日本肺癌学会のバイオマーカー委員会により「肺癌患者におけるALK遺伝子検査の手引き」が公表されていることから、当該内容も踏まえ、ALK融合遺伝子検査の適切なマニュアルを作成し、本薬により有効性が期待できる患者を適切に選択できるよう、医療機関に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

ALK融合遺伝子の検査法について、申請者の説明を了承した。ただし、上記の「肺癌患者におけるALK遺伝子検査の手引き」には、「可能な限り2つ以上の検査で陽性であることを確認したい。」等が記載されており、本薬の有効性が期待できる患者を選択するための検査法は、今後も新たな知見に基づいて更新されていくものと考ええる。本薬投与の可否の判断において、ALK融合遺伝子の検査結果は極めて重要であり、本薬の有効性が期待できる患者を選択する際には最新の知見を基に判断する必要があることから、申請者は、今後もALK融合遺伝子の検査法についての情報収集を継続し、有用な情報が得られた場合には、医療機関に適切に情報提供をする必要があると考える。

(5) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはクリゾチニブとして250mgを1日2回、連日経口投与する。なお、患者の症状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。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、有害事象の発現状況に応じた休薬、減量、投与中止の目安に関して注意喚起

することが適切であると判断した。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

A8081001試験の用量漸増コホート*において、300mg BID群で用量制限毒性（Dose limiting toxicity、以下、「DLT」）として、Grade 3の疲労が2/6例で認められたことから、治験実施計画書に従って用量漸増を中止し、250mg BIDについて計8例で検討が行われた。その結果、DLTは認められなかったため、本用量をMTDとし、A8081001試験の推奨用量コホート及びA8081005試験の用法・用量として選択され、ALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLCに対する本薬の有効性及び安全性が確認された。したがって、本薬の用法・用量を、「250mgを1日2回、連日経口投与」と設定した。

*：200mg QDの検討が終了した時点で、悪心・嘔吐の発現率及びそのGradeを軽減した上で本薬の増量を継続するために、1日の投与回数をQDからBIDに変更し、最終的に6通りの用法・用量〔50mg QD、100mg QD、200mg QD、200mg BID、300mg BID及び250mg BID〕の検討が行われた。なお、200mg QD群では、DLTとしてGrade 3のALT上昇が1/8例で認められた。

機構は、本薬250mg BID投与が検討されたA8081001試験の推奨用量コホート及びA8081005試験において、本薬の一定の有効性が期待され、かつ忍容性が示されていることから、申請者の説明を了承した。

2) 本薬の減量・休薬・中止基準について

承認申請時の添付文書案における本薬の減量方法、及び減量・休薬・中止基準は、以下のとおりであった。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

副作用により、本薬を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、1レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量250mgを1日2回→200mgを1日2回→250mgを1日1回）。

副作用	Grade ¹			
	1	2	3	4
血液系 ²	同一投与量を継続		Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ³
Grade 1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続		Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ⁴	
Grade 2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇（胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く）	同一投与量を継続	投与を中止する。		
肺臓炎、間質性肺疾患 ⁵	投与を中止する。			
QT間隔延長	同一投与量を継続		Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ⁴	投与を中止する。

1：NCI-CTCAE 2：リンパ球減少症を除く（日和見感染症等の臨床的事象が随伴していない場合に限る）。 3：再発の場合は、Grade 2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg 1日1回から投与を再開する。さらにGrade 4の再発が認められる場合は投与を中止する。 4：再発の場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg 1日1回から投与を再開する。さらにGrade 3又は4の再発が認められる場合は投与を中止する。 5：非小細胞肺癌の進行、他の肺疾患、感染症、又は放射線照射の影響によらない。

申請者は、添付文書案における本薬の減量方法、及び減量・休薬・中止基準の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬の減量方法は、A8081001試験及びA8081005試験の開始当初は、一段階目は200mg BID、二段階目は150mg BIDと設定した。しかし、以下に示す理由から、現在実施中の臨床試験では一段階目は200mg BID、二段階目は250mg QDと設定した。

- A8081001試験及びA8081005試験の結果から、150mg BIDへの減量により本薬の投与を安全に継続することが可能と考えること。
- PPK解析（「(ii) <提出された資料の概略> (4) 1) 母集団薬物動態解析」の項参照）の結果から得られた基礎モデルによる250mg QDと150mg BIDの薬物動態推移のシミュレーションから、250mg QD投与した場合に、①150mg BIDの濃度推移を上回ることではなく、ほぼ同様に推移すること、及び②非臨床薬物動態モデルから予想される有効血漿中本薬濃度を上回る定常状態のトラフ血漿中本薬濃度が得られることが推測されること。

今般の承認申請において提出した資料中には、添付文書案に記載されている減量方法（一段階目は200mg BID、二段階目は250mg QD）により本薬を投与した際の情報は含まれていないものの、上記の理由を踏まえると、250mg QDと150mg BIDとの間に有効性及び安全性の差異はないと考えることから、「一段階目は200mg BID、二段階目は250mg QD」を添付文書に記載することは適切であると判断した。

本薬の減量・休薬・中止基準については、添付文書案における「肺臓炎、間質性肺疾患」、「非血液毒性（全般）」、「左室収縮機能不全」及び「視覚障害」の設定が、臨床試験における設定と異なっている。「肺臓炎、間質性肺疾患」については、臨床試験よりも厳重な安全管理が必要と考え、添付文書案ではいずれのGradeも投与中止と設定した。一方、「左室収縮機能不全」については、臨床試験で発現が認められていないこと、「非血液毒性（全般）」及び「視覚障害」については、多くは重症度が軽度又は中等度であり、本薬の休薬・減量・中止を要することはまれで、標準的な対症療法により投与継続が可能であったことから、添付文書案では基準を設定しなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬の減量・休薬・中止基準については、申請者の説明は概ね了承可能と判断した。ただし、本薬の減量方法（一段階目は200mg BID、二段階目は250mg QD）については、現在実施中の臨床試験を含め、200mg BIDから250mg QDへ減量した患者はおらず、当該減量方法により本薬を投与継続した場合の安全性及び有効性は不明であることから、減量時の具体的な投与量については資材により情報提供することが適切であると判断した。また、臨床試験では「非血液毒性（全般）」、「左室収縮機能不全」及び「視覚障害」に関して休薬基準が設けられていたこと及びその内容については、資材を用いて情報提供する必要があると判断した。

(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副作用の発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を与える要因について把握し、更なる製造販売後調査又は臨床試験の要否を検討することを目的として、本薬を使用したすべての患者を対象とした製造販売後調査（全例調査）の実施を計画している。

重点調査項目については、ILD、QT延長、徐脈、肝毒性、視覚障害、好中球減少症/白血球減少症、ニューロパチー及び腎嚢胞を設定する予定である。

解析予定症例数については、A8081001試験及びA8081005試験で認められた有害事象のうち、重篤かつ因果関係が否定できないILDの発現率（治験責任医師評価）が1.6%（4/255

例)であったことから、ILDに着目し、発現率が1.5%の事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出可能な症例数として200例と設定した。国内において、ALK融合遺伝子陽性進行・再発NSCLCと診断される患者は、初年度は約300例と予想され、このうち、本薬が使用される患者は約200例と見込んでいることから、本調査の登録開始後約1年で200例を登録可能と予測している。

観察期間については、A8081001試験における日本人の治療期間の中央値は42.9週、奏効期間の中央値は48.1週であること、並びにA8081001試験及びA8081005試験において、本薬の投与開始1年後までに重点調査項目に設定された事象を含めて大部分の有害事象が発現していることから、本薬投与開始日から52週間までと設定した。また、本薬が52週以上継続投与される場合は、最長104週(2年間)までの経過を追跡調査する予定である。

機構は、以下のように考える。

本承認申請において提出された資料では、本薬の日本人患者における安全性情報は限られており、迅速に情報収集する必要があることから、全例調査方式で調査を実施する必要があると考える。

申請者の提示している調査計画については、本薬投与時に注意を要する有害事象のうち、特にILDについては、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い可能性もあり、死亡に至った患者も認められること(「(3)2)ILDについて」の項参照)から、全例調査の中でILDの発現予測因子等が検討可能となるように、解析症例数は再検討する必要があると考える。また、観察期間については、申請者の計画どおり最大52週間と設定することは可能と考えるが、本薬が52週以上継続投与された患者の追跡調査については、全例調査の最終結果が速やかに得られるよう、全例調査とは別の調査として情報収集する等の工夫を行う必要があると考える。加えて、全例調査から得られる情報の解析を早期に実施し、当該解析結果を基に調査計画の見直し等を行う必要があると考える。

なお、全例調査の重点調査項目については、以下の内容も確実に情報収集が可能となるように調査計画を工夫する必要があると考える。

- ・ ILDの特徴(患者背景、画像所見、重症度、発現及び転帰までの期間、転帰、治療内容、治療への反応性、発現予測因子等)
- ・ 視覚障害の臨床的特徴(発現までの期間、症状持続期間、重症化の兆候等)
- ・ 肝機能障害を有する患者における本薬の安全性
- ・ 重度の腎機能障害を有する患者における本薬の安全性
- ・ ニューロパチーの臨床的特徴(可逆性等)
- ・ 光線過敏症の発現率及びその臨床的特徴(可逆性等)

(7) 製造販売後のリスク最小化活動について

申請者は、製造販売後のリスク最小化活動について、以下のように説明している。

臨床試験において、本薬との因果関係を否定できない重篤なILDが発現しており、かつ死亡に至った患者も認められていることから、製造販売後のリスク最小化策として、①医療機関の要件の設定及び流通管理、②全例調査への事前登録時における患者背景の確認及び適正使用の推進、並びに③医薬関係者向け及び患者向けの資材を用いた情報提供を実施する予定である(「(3)2)③製造販売後の安全対策」の項参照)。

上記①について、「医療機関の要件」に関しては、本薬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・経験を持つ医師の下で、本薬の使用が適切と判断される患者に対してのみで使用される必要があると考えることから、「地域がん診療連携拠点病院」等を要件として設定する予定である。また、「流通管理」に関しては、全例調査に係る契約を締結し、本薬の適正使用情報の提供が行われた施設に対してのみ、本薬の納入又は使用を可能とする予定である。

機構は、本薬が経口投与製剤であることから、調剤薬局に対する安全対策、特に医療機関の要件に該当せず、適正使用情報が提供されていない医療機関からの処方に対する対応について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

調剤薬局への初回納入時は、処方元が本薬の使用が可能な医療機関であることを確認した上で、本薬を納入する体制を構築する予定である。また、本薬を使用する医師に対して、本薬の適正使用に係る説明を受けたことを示す資材（以下、「治療確認シート」）を処方時に患者に提供するように依頼する。治療確認シートを携帯していない患者が薬局に本薬の処方箋を提出した場合には、処方元情報を申請者に提供するように薬局に協力を依頼し、申請者は薬局から提供された情報に基づき、当該処方元に対して、医療機関の要件の確認や全例調査に係る契約等を行う予定である（機構注：「治療確認シート」を携帯していない患者に対しても調剤は行われる）。

機構は、以下のように考える。

本薬の標的分子は既存の抗悪性腫瘍剤と異なるため、本薬の安全性プロファイルが既存の抗悪性腫瘍剤と異なる可能性があること、及び本薬投与時に注意を要する有害事象のうち、特にILDについては、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い可能性があり、かつ死亡に至った患者が認められることを踏まえると、申請者が計画しているリスク最小化策は了承可能と考える。

(iv) 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「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」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。

(1) 国内第Ⅰ相試験（A8081022試験）

有害事象は、150mg群、250mg群及び400mg群でそれぞれ2/6例（33.3%）、0/6例及び1/6例（16.7%）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、150mg群の2/6例（33.3%）に認められた。

各投与群で2例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

(2) 国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）

有害事象は、124/136例（91.2%）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、115/136例（84.6%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

器官別大分類 有害事象 (MedDRA version 13.0)	例数 (%)	
	本薬投与群 (136 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	124 (91.2)	44 (32.4)
眼障害	75 (55.1)	0
視力障害	48 (35.3)	0
胃腸障害	108 (79.4)	5 (3.7)
悪心	69 (50.7)	1 (0.7)
嘔吐	59 (43.4)	2 (1.5)
下痢	48 (35.3)	0
便秘	37 (27.2)	1 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	66 (48.5)	9 (6.6)
疲労	36 (26.5)	2 (1.5)
末梢性浮腫	33 (24.3)	1 (0.7)
臨床検査	31 (22.8)	11 (8.1)
ALT 増加	14 (10.3)	6 (4.4)

器官別大分類 有害事象 (MedDRA version 13.0)	例数 (%)	
	本薬投与群 (136 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害	43 (31.6)	7 (5.1)
食欲減退	29 (21.3)	1 (0.7)
神経系障害	60 (44.1)	1 (0.7)
味覚異常	19 (14.0)	0
浮動性めまい	18 (13.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	46 (33.8)	10 (7.4)
呼吸困難	22 (16.2)	7 (5.1)
咳嗽	18 (13.2)	2 (1.5)

重篤な有害事象は、29/136例 (21.3%) に認められ、内訳は、呼吸困難及び肺炎各4例 (2.9%)、発熱3例 (2.2%)、肺臓炎、嚥下障害、原因不明の死亡、咳嗽及び病勢進行各2例 (1.5%)、動悸、上室性頻脈、イレウス、食道炎、全身健康状態低下、末梢性浮腫、蜂巣炎、肺感染、膿胸、敗血症、敗血症性ショック、大腿骨頸部骨折、肝酵素上昇、滑液包炎、病的骨折、低酸素症、気胸、肺塞栓症、呼吸不全、血腫及び血栓症各1例 (0.7%) であった。このうち、呼吸困難及び肺臓炎各2例、動悸、上室性頻脈、嚥下障害、原因不明の死亡、末梢性浮腫、肺感染、肝酵素上昇、咳嗽及び血腫各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、9/136例 (6.6%) に認められ、内訳は、病勢進行及び肺臓炎各2例 (1.5%)、ALT増加、原因不明の死亡、呼吸困難、悪心及び敗血症各1例 (0.7%) であった。このうち、肺臓炎2例、ALT増加、原因不明の死亡、呼吸困難及び悪心各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (A8081001試験)

1) 用量漸増コホート

有害事象は、50mg QD群 (3例)、100mg QD群 (4例)、200mg QD群 (8例)、200mg BID群 (7例)、250mg BID群 (8例) 及び300mg BID群 (6例) で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ3/3例 (100%)、4/4例 (100%)、7/8例 (87.5%)、5/7例 (71.4%)、7/8例 (87.5%) 及び6/6例 (100%) に認められた。

各投与群で2例以上に認められた有害事象は、50mg QD群では下痢、嘔吐、疲労及び呼吸困難各2例 (66.7%)、100mg QD群では悪心及び発熱各3例 (75.0%)、嘔吐、疲労、食欲減退及び脱水各2例 (50.0%)、200mg QD群では悪心6例 (75.0%)、嘔吐5例 (62.5%)、食欲減退4例 (50.0%)、疲労及び背部痛各3例 (37.5%) 貧血、上腹部痛、下痢、消化不良、上気道感染及び浮動性めまい各2例 (25.0%)、200mg BID群では悪心及び嘔吐各4例 (57.1%)、疲労3例 (42.9%)、腹痛、便秘、末梢性浮腫、気管支炎、食欲減退、四肢痛、呼吸困難及び喀血各2例 (28.6%)、250mg BID群では嘔吐5例 (62.5%)、疲労4例 (50.0%)、便秘、悪心及び脱水各3例 (37.5%)、下痢、病勢進行及び食欲減退各2例 (25.0%)、300mg BID群では食欲減退4例 (66.7%)、消化不良、悪心、疲労及び呼吸困難各3例 (50.0%)、便秘、血中ALP増加各2例 (33.3%) であった。このうち、200mg QD群の貧血、食欲減退及び背部痛各1例、200mg BID群の嘔吐及び喀血各1例、250mg BID群の病勢進行2例、下痢及び疲労各1例、300mg BID群の疲労2例、血中ALP増加及び呼吸困難各1例は、Grade 3以上の事象であった。

重篤な有害事象は、50mg QD群、100mg QD群、200mg QD群、200mg BID群、250mg BID群及び300mg BID群でそれぞれ0/3例、0/4例、1/8例 (12.5%)、2/7例 (28.6%)、4/8例 (50.0%) 及び2/6例 (33.3%) に認められた。内訳は、200mg QD群では小腸閉塞1例 (12.5%)、200mg BID群では喀血及び脊髄圧迫各1例 (14.3%)、250mg BID群では病勢進行2例 (25.0%)、貧血、下痢、嘔吐、脱水、胸痛及び気管支炎各1例 (12.5%)、300mg BID群では呼吸不全及び病勢進行各1例 (16.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、50mg QD群、100mg QD群、200mg QD群、200mg BID群、250mg BID群及び300mg BID群でそれぞれ0/3例、0/4例、0/8例、1/7例 (14.3%)、2/8

例 (25.0%) 及び1/6例 (16.7%) に認められた。内訳は、200mg BID群では脊髄圧迫1例 (14.3%)、250mg BID群では深部静脈血栓症及び血中ビリルビン増加各1例 (12.5%)、300mg BID群では疲労1例 (16.7%) であり、このうち、250mg BID群の血中ビリルビン増加1例、300mg BID群の疲労1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) ALK陽性NSCLCコホート

有害事象は、117/119例 (98.3%) 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、114/119例 (95.8%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 有害事象 (MedDRA version 13.0)	例数 (%)	
	本薬投与群 (119 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	117 (98.3)	46 (38.7)
眼障害	76 (63.9)	0
視力障害	57 (47.9)	0
胃腸障害	108 (90.8)	4 (3.4)
悪心	59 (49.6)	1 (0.8)
下痢	57 (47.9)	1 (0.8)
嘔吐	48 (40.3)	1 (0.8)
便秘	45 (37.8)	1 (0.8)
消化不良	14 (11.8)	0
上腹部痛	12 (10.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	80 (67.2)	13 (10.9)
末梢性浮腫	38 (31.9)	1 (0.8)
疲労	30 (25.2)	3 (2.5)
発熱	19 (16.0)	0
感染症及び寄生虫症	50 (42.0)	10 (8.4)
鼻咽頭炎	14 (11.8)	0
上気道感染	13 (10.9)	0
臨床検査	41 (34.5)	11 (9.2)
ALT 増加	21 (17.6)	8 (6.7)
AST 増加	17 (14.3)	5 (4.2)
代謝及び栄養障害	39 (32.8)	5 (4.2)
食欲減退	28 (23.5)	1 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害	48 (40.3)	5 (4.2)
関節痛	13 (10.9)	2 (1.7)
背部痛	13 (10.9)	0
神経系障害	71 (59.7)	7 (5.9)
浮動性めまい	33 (27.7)	0
頭痛	14 (11.8)	1 (0.8)
精神障害	23 (19.3)	3 (2.5)
不眠症	12 (10.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	56 (47.1)	15 (12.6)
咳嗽	15 (12.6)	1 (0.8)
呼吸困難	19 (16.0)	5 (4.2)
皮膚及び皮下組織障害	45 (37.8)	0
発疹	21 (17.6)	0

重篤な有害事象は、33/119例 (27.7%) に認められ、内訳は、病勢進行8例 (6.7%)、肺炎6例 (5.0%)、肺塞栓症4例 (3.4%)、肺臓炎、便秘、発熱及び失神各2例 (1.7%)、貧血、食道潰瘍、原因不明の死亡、菌血症、蜂巣炎、感染、鼻膿瘍、胸膜感染、腎膿瘍、尿路性敗血症、足関節部骨折、股関節部骨折、皮下血腫、ALT増加、肝機能検査異常、関節痛、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、横紋筋融解、痙攣、薬物乱用、気管支閉塞、呼吸困難、低酸素症、肺出血、呼吸不全、深部静脈血栓症及び大静脈血栓症各1例 (0.8%) であった。このうち、肺臓炎2例、便秘、食道潰瘍、腎膿瘍、ALT増加及び肝機能検査異常各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、8/119例（6.7%）に認められ、内訳は、肺臓炎2例（1.7%）、原因不明の死亡、ALT増加、病勢進行、呼吸不全、肺出血及び肺炎各1例（0.8%）であった。このうち、肺臓炎2例、ALT増加1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

3) ALK陰性NSCLCコホート

有害事象は、4/5例（80.0%）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、3/5例（60.0%）に認められた。

2例以上に認められた有害事象は、視力障害及び下痢各2例（40.0%）であり、いずれの事象もGrade 1であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、2/5例（40.0%）に認められ、内訳は、病勢進行及び肺炎各1例（20.0%）であり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

4) その他コホート

有害事象は、43/44例（97.7%）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、41/44例（93.2%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

器官別大分類 有害事象 (MedDRA version 13.0)	例数 (%)	
	本薬投与群 (44 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	43 (97.7)	24 (54.5)
血液及びリンパ系障害	7 (15.9)	4 (9.1)
貧血	5 (11.4)	3 (6.8)
眼障害	15 (34.1)	0
視力障害	13 (29.5)	0
胃腸障害	39 (88.6)	5 (11.4)
便秘	10 (22.7)	0
下痢	17 (38.6)	0
悪心	27 (61.4)	2 (4.5)
嘔吐	24 (54.5)	1 (2.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	30 (68.2)	11 (25.0)
病勢進行	7 (15.9)	7 (15.9)
疲労	17 (38.6)	0
末梢性浮腫	7 (15.9)	0
代謝及び栄養障害	16 (36.4)	2 (4.5)
食欲減退	11 (25.0)	0
神経系障害	20 (45.5)	0
浮動性めまい	10 (22.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	19 (43.2)	9 (20.5)
呼吸困難	9 (20.5)	4 (9.1)

重篤な有害事象は、21/44例（47.7%）に認められ、内訳は、病勢進行7例（15.9%）、貧血、肺炎及び呼吸困難各3例（6.8%）、胸水2例（4.5%）、心筋梗塞、自己免疫性甲状腺炎、小腸閉塞、脂肪壊死、疼痛、発熱、インフルエンザ、下気道感染、手首関節骨折、成長障害、関節痛、四肢痛、錯乱状態、喀血、低酸素症、肺塞栓症及び呼吸不全各1例（2.3%）であった。このうち、貧血3例、自己免疫性甲状腺炎、関節痛及び四肢痛各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9/44例（20.5%）に認められ、内訳は、呼吸困難、病勢進行各2例（4.5%）、悪心、自己免疫性甲状腺炎、呼吸不全、嘔吐及び肺炎各1例（2.3%）であった。このうち、悪心、自己免疫性甲状腺炎及び嘔吐各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (A8081010試験)

有害事象は、静脈内投与期及び経口投与期でそれぞれ8/14例 (57.1%) 及び5/14例 (35.7%) 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、それぞれ5/14例 (35.7%) に認められた。

各投与期で2例以上に認められた有害事象は、静脈内投与期では下痢及びカテーテル留置部位疼痛各2例 (14.3%)、経口投与期では下痢4例 (28.6%) であり、いずれの事象も軽度と判定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (A8081008試験)

有害事象は、初期検討用カプセル投与期及び即放錠投与期でそれぞれ7/24例 (29.2%) 及び8/24例 (33.3%) 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、それぞれ6/24例 (25.0%) 及び8/24例 (33.3%) に認められた。

各投与期で2例以上に認められた有害事象は、初期検討用カプセル投与期では悪心3例 (12.5%)、即放錠投与期では悪心4例 (16.7%)、下痢3例 (12.5%) であった。このうち、即放錠投与期の悪心1例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (A8081011試験)

有害事象は、即放錠投与期、初期検討用カプセル投与期、製造販売用カプセル投与期 (空腹時) 及び製造販売用カプセル投与期 (食後) でそれぞれ21/35例 (60.0%)、24/36例 (66.7%)、20/35例 (57.1%) 及び21/36例 (58.3%) 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、それぞれ19/35例 (54.3%)、22/36例 (61.1%)、20/35例 (57.1%) 及び18/36例 (50.0%) に認められた。

各投与期で3例以上に認められた有害事象は、即放錠投与期では下痢9例 (25.7%)、悪心5例 (14.3%)、頭痛4例 (11.4%)、疲労3例 (8.6%)、初期検討用カプセル投与期では下痢13例 (36.1%)、悪心10例 (27.8%)、疲労及び頭痛各5例 (13.9%)、鼻咽頭炎3例 (8.3%)、製造販売用カプセル投与期 (空腹時) では下痢13例 (37.1%)、頭痛4例 (11.4%)、製造販売用カプセル投与期 (食後) では下痢13例 (36.1%)、悪心5例 (13.9%)、頭痛3例 (8.3%) であった。このうち、即放錠投与期の頭痛2例、初期検討用カプセル投与期の悪心4例、嘔吐及び頭痛各2例、製造販売用カプセル投与期 (空腹時) 及び製造販売用カプセル投与期 (食後) の頭痛各1例は中等度と判定され、その他の事象は軽度と判定された。

重篤な有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、即放錠投与期の1/35例 (2.9%) に肝酵素上昇が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (A8081009試験)

有害事象は、6/6例 (100%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2例以上に認められた有害事象は、下痢4例 (66.7%) であり、いずれの事象も軽度と判定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (A8081015試験)

有害事象は、本薬単独投与、ケトコナゾール単独投与及び本薬/ケトコナゾール併用投与でそれぞれ2/15例 (13.3%)、2/15例 (13.3%) 及び4/15例 (26.7%) 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、それぞれ2/15例 (13.3%)、0/15例及び1/15例 (6.7%)

に認められた。

各投与で2例以上に認められた有害事象は、本薬/ケトコナゾール併用投与では便秘2例（13.3%）であり、いずれの事象も軽度と判定された。本薬単独投与及びケトコナゾール単独投与では2例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与においても認められなかった。

(9) 海外第Ⅰ相試験（A8081016試験）

有害事象は、本薬単独投与、リファンピシン単独投与及び本薬/リファンピシン併用投与でそれぞれ3/15例（20.0%）、6/14例（42.9%）及び3/14例（21.4%）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、それぞれ2/15例（13.3%）、0/14例及び1/14例（7.1%）に認められた。

各投与で2例以上に認められた有害事象は、本薬単独投与では下痢2例（13.3%）、リファンピシン単独投与では便秘3例（21.4%）、本薬/リファンピシン併用投与では便秘2例（14.3%）であり、いずれの事象も軽度と判定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与においても認められなかった。

(10) 国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）

本試験は実施中であり、現時点において各群における詳細な安全性情報は得られていない。なお、データベース・スナップショット作成時点（2010年10月27日）までに、本薬群において重篤な有害事象は、10/36例（27.8%）で認められており、2例以上に認められた事象は、肺膿瘍及び肺炎各2例（5.6%）であった。このうち、肺炎2例は本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（治験薬の温度管理が適切になされていなかった事例）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、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対する本薬の有効性は示され、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、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）とその融合タンパク、肝細胞増殖因子受容体（c-Met）及びRecepteur d'Origine Nantais（RON）のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する新有効成分含有医薬品であり、ALK融合遺伝子陽性の進行・再発非小細胞肺癌に対する治療選択の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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、本薬を承認して差

し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 2 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名] ザーコリカプセル200mg、同250mg
[一 般 名] クリゾチニブ
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成23年3月31日

II. 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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「(1) 本薬の臨床的位置付けについて」及び「(2) 有効性について」の項における検討の結果、本薬は癌細胞の増殖の本体 (Oncogene driver) を標的とした薬剤であり、下記の点を考慮すると、未分化リンパ腫キナーゼ (Anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」) 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）に対して、化学療法歴に係らず本薬の一定の有効性は期待され、また、治療選択肢の一つとして本薬の臨床的意義はあると総合的に判断した。

- ・ 非臨床試験での検討結果（審査報告 (1) 「II.3. (i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序及び ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本薬の有効性について」の項参照）。
- ・ 海外第 I 相試験 (A8081001 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (A8081005 試験) において、ALK 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者に対する本薬投与により奏効が得られることが示唆されていること。
- ・ 前治療数に係らず、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で本薬投与により腫瘍縮小効果が得られていること。

ただし、機構は、本承認申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性評価が行われ、延命効果に関する情報が得られていないこと、及び本薬以外の治療法の実施を十分に検討した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する必要があることについて、添付文書等により情報提供する必要があると判断した。

なお、申請者は、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における従来の抗悪性腫瘍剤に対する腫瘍縮小効果について、以下のように説明している。

NSCLC 患者を対象としたレトロスペクティブ解析の結果 (J Clin Oncol 2009; 27: 4247-53)、前治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性患者、上皮成長因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子変異陽性患者及びいずれの変異も有さない野生型の患者に対する、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の奏効率は、それぞれ 25% (3/12 例)、50% (4/8 例) 及び 35% (12/34 例) であった。また、EGFR 阻害剤の奏効率は、それぞれ 0% (0/10 例)、70% (16/23 例) 及び 13% (3/23 例) であった。以上より、前治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の奏効率は、野生型患者の奏効率とほぼ同様であり、また EGFR 阻害剤の奏効率は、野生型の患者及び EGFR 遺伝子変異陽性患者と比べて低い可能性が示唆されている。

専門協議において、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して本薬の一定の有効性は期待

され、また、治療選択肢の一つとして本薬の臨床的意義はある旨の機構の判断については、下記の意見が出され、すべての専門委員から支持された。

- NSCLC に対する標準的な化学療法の奏効率は、通常、一次治療で約 40%、二次又は三次治療で約 10~20%、及び四次治療以降では 10%以下である (N Engl J Med 2006; 355: 2542-50、J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51、N Engl J Med 2002; 346: 92-8、J Clin Oncol 2004; 22: 785-94、J Clin Oncol 2005; 23: 5892-9、J Clin Oncol 2001; 19: 3210-8、J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97、J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62、Clin Lung Cancer 2012; 13: 39-43、Lung cancer 2010; 69: 323-9 等)。ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした A8081001 試験及び A8081005 試験の結果、本薬は、既存の治療法が限られている三次治療以降の患者等に対しても高い奏効率を示していること (審査報告 (1)「II.4. (iii) <審査の概略> (2) 1) 有効性の評価結果について」の項参照) 等から、本薬の延命効果に関する情報は得られていないものの、当該疾患領域の治療選択肢の一つとして本薬を承認するべきであると考ええる。

また、専門委員からは、以下の意見も出された。

- 本薬が Oncogene driver と考えられる融合タンパクのチロシンキナーゼを標的としていること等の腫瘍生物学的な知見 (審査報告 (1)「II.4. (iii) <審査の概略> (1) 本薬の臨床的位置付けについて」の項参照) は重要と考えるが、薬効評価においては当該知見が過大評価とならないように留意する必要があると考える。
- ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として 2 つの国際共同第 III 相試験* (化学療法未治療 [A8081014 試験]、化学療法既治療 [A8081007 試験]) が現在実施中であり、当該試験の成績が得られた際の対応について、予め検討しておくことが望ましい。
- 全身状態 (PS) 不良又は主要な臓器機能の低下等により、既存の標準的な化学療法の適応とならない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する本薬の臨床的位置付けは、当該患者を対象とした臨床試験成績により示されるものであり、当該対象に対する本薬の安易な使用がなされないよう、適切に注意喚起するべきであると考ええる。

*: 2 つの国際共同第 III 相試験はの概略は以下のとおりである。なお、両試験とも、現在、比較試験として実施中であり、評価可能な試験成績は提出されていない。

- A8081007 試験

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 レジメンの化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発 NSCLC 患者を対象として、ペメトレキセドナトリウム水和物 (以下、「ペメトレキセド」) 又はドセタキセル水和物の単独投与に対する本薬単独投与の有効性 (主要評価項目: 無増悪生存期間 (以下、「PFS」)、副次評価項目: 全生存期間 (以下、「OS」)) 及び安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験。

- A8081014 試験

前治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発 NSCLC 患者を対象として、ペメトレキセドとシスプラチン又はペメトレキセドとカルボプラチンの併用投与に対する本薬単独投与の有効性 (主要評価項目: PFS、副次評価項目: OS) 及び安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

臨床試験成績による本薬の評価には限界があるものの、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本薬投与により、前治療のレジメン数に依らず、一定の奏効率が得られていること、及び専門委員から、特に既存の治療法が限られている三次治療以降において高い奏効率の結果が得られている旨の意見も出されていることから、腫瘍生物学的な知見も踏まえると、本薬は、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して一定の有効性が期待でき、現時点で治療の選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

ただし、肺癌に対する抗悪性腫瘍剤による治療目的は延命であり、本薬のように投与対象が限定される場合であっても、OS 等を主要評価項目とした比較臨床試験において、薬剤

の有用性を示すことは極めて重要であると考え。したがって、現在実施中の、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 つの国際共同第Ⅲ相試験の結果は重要な情報であると考えことから、当該試験を確実に完遂し、試験成績が得られた際には、遅滞なく適切に情報提供する必要があると考える（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。また、当該試験成績を基に、申請者自らが必要に応じて本薬の承認内容や添付文書の使用上の注意の項の見直しを速やかに検討する必要があると考える。

さらに、PS 不良、主要な臓器機能の低下等により、既存の標準的な化学療法の適応とならない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して本薬が安易に使用されないように、A8081001 試験及び A8081005 試験に組み入れられた患者の PS 等を、資材等を用いて適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬投与時に注意を要する有害事象は、肺臓炎・間質性肺疾患（Interstitial lung disease、以下、「ILD」）、視覚障害（複視、光視症、霧視、視野欠損、視力障害、硝子体浮遊物等）、肝機能障害、血液障害、ニューロパチー、QT 延長、徐脈、血栓塞栓症、光線過敏症、及び複雑性腎嚢胞であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、当該有害事象の発現に注意すべきであると考え、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節をはじめとした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患者教育を含めた適切な管理・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。

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、専門委員からは、以下の意見が出された。

- データベース・スナップショット作成日以降から 2011 年 12 月 6 日までに、A8081005 試験及び A8081007 試験において、ILD が重篤な有害事象として新たに 8 例報告され、うち、4 例が日本人であったことを考慮すると、極めて慎重な安全対策を行う必要がある。
- 本薬投与による肝機能障害の発現時期（中央値）は、A8081001 試験では 22 日、A8081005 試験では 19 日と比較的早期であったこと、及び死亡に至った肝不全の 2 例では本薬投与開始からそれぞれ 24 及び 36 日目に肝不全を発現していることから、特に本薬の投与開始初期は頻回に肝機能検査を行う必要がある。
- 消化器症状、特に嘔吐の発現率（107/255 例（42.0%））が高いことから、注意喚起の方策等を検討することが望ましい。

なお、承認申請後に死亡に至った肝不全等の発現が認められたこと（審査報告（1）「Ⅱ.4. (iii) <審査の概略> (3) 4) 肝機能障害について」の項参照）を踏まえ、審査報告（1）の作成時点で申請者に確認中であった本薬投与による肝機能障害に対する製造販売後の注意喚起について、申請者は、添付文書において定期的に肝機能検査を行うように注意喚起する予定である、と説明している。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

①ILD

本薬投与による ILD により死亡に至った患者が認められ、うち、日本人患者 2 例における ILD の発現時期はそれぞれ投与開始 9 及び 10 日目と比較的治療初期に認められていること（審査報告（1）「Ⅱ.4. (iii) <審査の概略> (3) 2) ①発現状況及びその特徴」の項参照）を踏まえると、投与初期はより慎重な管理が必要と考えることから、他の添付文書の記載状況も考慮し、添付文書の警告の項に下記のように記載し、注意喚起することが適切

であると判断した。

- 本薬の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本薬の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、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。

他方、同じ疾患領域の経口抗悪性腫瘍剤であるエルロチニブ塩酸塩の専門協議において、入院に係る同様な注意喚起を議論した際に、専門委員からは、ILD発現の早期発見・治療のための入院管理については、妥当とする意見がある一方で、入院は必ずしも必要ではないとの意見も出された（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）。また、近年、各地域において、がん治療に対する拠点病院が整備され、がん治療に携わる医療機関において外来化学療法を実施できる体制（がん化学療法に携わる専門的な知識と経験を有する医師・看護師・薬剤師等の配置、及び外来化学療法室の設置等）が整備されつつあることに加え、注意を要する有害事象としてILDが認められたボルテゾミブの専門協議において入院に係る注意喚起を議論した際には、専門委員から入院は患者側の経済的・精神的な負担を伴うため、入院の必要性の判断を製造販売後に一定の使用実績が蓄積された段階で再考する必要があるとの意見が出されている（「平成18年8月10日付審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）。

機構は、ILD発現の早期発見・治療のための適切な手段としては、確実な初期症状及び身体所見の確認が最も重要と考える。がん治療体制の現状等も踏まえると、入院管理が必ずしも適切な手段ではないと考えるものの、現時点では、本薬投与によるILDに関する情報が極めて限られていることを考慮し、当面の間はエルロチニブ塩酸塩等と同様の注意喚起を施すことが妥当と考える。ただし、ボルテゾミブの専門協議において専門委員から指摘のあった意見と同様に、製造販売後に一定の使用実績が蓄積された段階で、その成績・状況等を踏まえ、入院管理に係る注意喚起の内容について、より適切な内容に見直すことが望ましいと考える。

②肝機能障害

本薬投与による肝機能障害は比較的早期から発現し、死亡に至った患者が認められていること、及びその発現予測因子は不明であることから、専門協議での議論を踏まえ、添付文書の警告の項に下記のように記載し、注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬の投与により肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本薬投与開始前及び本薬投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本薬の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

③消化器症状

嘔吐、下痢等の消化器症状の発現率が高いものの、そのほとんどがGrade 2以下であり、また、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって使用される薬剤であることを考慮すると、現時点では添付文書の「その他の副作用」の項での注意喚起が妥当であると判断した。

以上より、機構は、添付文書の警告の項において上記の内容を注意喚起するとともに、資材を含めて、本薬の安全性について情報提供を徹底するよう指示し、申請者はこれに従

う旨を回答した。

なお、機構は、審査報告（1）作成以降に追加された最新の安全性情報について説明するよう求め、申請者は、製造販売後の安全対策の変更を必要とする新たな安全性情報は得られていない旨を回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

（3）効能・効果について

機構は、審査報告（1）における「（1）本薬の臨床的位置付けについて」、「（2）有効性について」、「（3）安全性について」及び「（4）効能・効果について」の項での検討の結果、①本薬の有効性は *ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発 NSCLC 患者に対して期待されること、及び②術後補助療法における本薬の検討は行われておらず、「切除不能」な患者が本薬の投与対象であることを承認事項である効能・効果において明記する必要があると考えることから、本薬の効能・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」と設定することが適切であると判断した。

また、現時点では、*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者における本薬の生存期間等に対する効果は不明であること（「（1）本薬の臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）から、効能・効果に関連する使用上の注意として申請者が設定した下記の案に加えて、当該内容について注意喚起することが適切であると判断した。

<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。
- ・ 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ *ALK*融合遺伝子検査法に関して、免疫組織染色法（以下、「IHC法」）及び逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（以下、「RT-PCR法」）が報告されているが、現時点では標準化されていない。臨床応用の可能性がある検査法間の関係等について確認した上で、必要に応じて、A8081005試験で使用されていた蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション法（以下、「FISH法」）により検査することが望ましい旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項等で注意喚起することを検討する必要がある。
- ・ *ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者における本薬の延命効果は不明であることについては、添付文書を用いて分かりやすく注意喚起する必要がある。

機構は、*ALK*融合遺伝子の検査法に関して、申請者の推奨するFISH法と、臨床応用の可能性があるIHC法及びRT-PCR法との関係等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

FISH法（Abbott Molecular社のVysis LSI *ALK* Break Apart Rearrangement Probesを使用）とIHC法及びRT-PCR法との関係等が検討されており、IHC法については、FISH法を基準とした場合の陽性一致率及び陰性一致率はそれぞれ90.0%及び97.8%（J Thorac Oncol 2011; 6: 459-65）、並びに100%及び95.8%（J Thorac Oncol 2011; 6: 466-72）であったこと、また、RT-PCR法については、当該一致率はそれぞれ75.0%及び100%（Cancer Genet 2011; 204: 45-52）であったこと等が報告されている。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

①*ALK* 融合遺伝子検査について

現時点では、IHC法及びRT-PCR法による*ALK*融合遺伝子検査法は標準化まで至っていないと考える。したがって、今般の承認申請で提出されたA8081001試験及びA8081005試験における奏効率の結果は、FISH法により選択された患者を対象として得られた試験成績であることから、当該試験で使用された検査法がFISH法である旨を、添付文書を用いて適切に情報提供する必要があると判断した。また、*ALK*融合遺伝子検査法については、公表論文や学会ガイドライン等を含めて情報収集を継続的に行い、有用な情報が得られた際には適切に情報提供する必要があると判断した。

②本薬の生存期間等に対する効果に関する注意喚起について

*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して本薬を投与する際には、下記の理由等から、本薬の有効性及び安全性について十分に理解し、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で投与する必要があると考える。したがって、添付文書の「臨床成績」の項に、①A8081001試験及びA8081005試験の骨子、並びに奏効率の結果、②「本薬の生存期間等に関する試験成績は得られていない。」旨を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「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。」の旨を設定し、現時点では本薬の生存期間等に対する効果に関する情報が得られていないことが明確になるように注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬は希少疾病用医薬品に指定されており、機構は、現時点までに得られているA8081001試験及びA8081005試験成績等に基づき、*ALK*融合遺伝子陽性進行・再発NSCLC患者に対して本薬を承認することは可能と判断する（「(1)本薬の臨床的位置付け及び有効性について」の項参照）ものの、本薬の生存期間等を検討する国際共同第Ⅲ相試験（A8081014試験及びA8081007試験）は現在実施中であり、本薬の生存期間等に関する情報は現時点では得られていないこと。
- 腫瘍生物学的な知見等を基に、本薬は、有効性の観点から各種診療ガイドライン等で注目されているが、安全性の観点から、本薬投与により、ILD、肝不全等の重篤な有害事象の発現が認められており、死亡例も報告されていること。

以上より、機構は、添付文書の臨床成績の項に上記の情報を記載するとともに、下記のように効能・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指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<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

<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。
- 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。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)における「(5)用法・用量について」の項での検討を踏まえ、本薬の用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはクリゾチニブとして250mgを1日2回、連日経口投与する。なお、患者の症状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。

また、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に本薬の減量・休薬・中止基

準の目安を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。ただし、本薬の減量方法（一段階目は200mg 1日2回（以下、**BID**））、二段階目は250mg 1日1回（以下、「**QD**」）については、現在実施中の臨床試験を含め、二段階目（200mg **BID** から250mg **QD**）の減量を行った患者はおらず、200mg **BID** から250mg **QD** に変更して本薬投与を継続した場合の安全性及び有効性は不明であることから、臨床試験で検討段階である、減量時の具体的な投与量については添付文書以外で情報提供することが適切であると判断した。加えて、臨床試験では「非血液毒性（全般）」、「左室収縮機能不全」及び「視覚障害」に関して休薬基準が設けられていたこと及びその内容については、資材を用いて情報提供する必要があると判断した。

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、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・ 肝機能障害に関する休薬・減量・中止基準について、血中ビリルビンの **Grade** 別に基準が異なることについては、設定根拠及びその適切性を確認する必要がある。

機構は、A8081001試験及びA8081005試験における肝機能障害に関する休薬・減量・中止基準の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該休薬・減量・中止基準は、米国食品医薬品局の薬剤誘発性肝損傷に関する通知（**Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009.**）を踏まえ設定した。総ビリルビンの上昇を伴わない血清アミノトランスフェラーゼ（以下、「**AT**」）上昇の場合には、薬剤の投与を継続しても重度の薬剤誘発性肝損傷に至ることは少ないが、総ビリルビン及び血清**AT**がともに上昇した場合には、重度の薬剤誘発性肝損傷に至る可能性が高いと考えられている。以上から、肝機能障害については総ビリルビン及び血清**AT**に基づく2通りの休薬・減量・中止基準を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように用法・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。なお、申請用法・用量に設定されていた「連日」については、申請者により記載の必要はないと判断され、削除された。

<用法・用量>

通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

副作用により、本薬を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用 \ グレード ^{注1)}	1	2	3	4
血液系 ^{注2)}	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注3)}
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注4)}	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇 ^{注5)}	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			
QT 間隔延長	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注4)}	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード3又は4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、解析予定症例数200例、観察期間52週間（追跡調査は最長104週間）とする、本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査（全例調査）の実施を予定している。重点調査項目については、ILD、QT延長、徐脈、肝毒性、視覚障害、好中球減少症/白血球減少症、ニューロパチー及び腎嚢胞を設定することを計画している（審査報告(1)「II.4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、提出された製造販売後の調査計画案について検討した結果、以下のように判断した。

- 本承認申請において提出された資料では、本薬の日本人患者における安全性情報は限られており、迅速にこれらの情報を収集する必要があることから、全例調査方式で調査を実施する必要がある。
- 本薬投与時に注意を要する有害事象のうち、特にILDについては、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い可能性もあり、死亡に至った患者も認められること（審査報告(1)「II.4. (iii) <審査の概略> (3) 2) ILDについて」の項参照）から、全例調査の中でILDの発現予測因子等が検討可能となるように、解析対象症例数は再検討する必要がある。
- 観察期間については、申請者の計画どおり最大52週間と設定することは可能と考えるが、本薬が52週以上継続投与された患者の追跡調査については、全例調査の最終結果が速やかに得られるよう、全例調査とは別の調査として情報収集する等の工夫を行う必要がある。加えて、全例調査から得られる情報の解析を早期に実施し、当該解析結果を基に調査計画の見直し等を行う必要がある。

また、全例調査の重点調査項目については、以下の内容も確実に情報収集が可能となるように調査計画を工夫する必要があると考える。

- ILDの特徴（患者背景、画像所見、重症度、発現及び転帰までの期間、転帰、治療内容、治療への反応性、発現予測因子等）

- ・ 視覚障害の臨床的特徴（発現までの期間、症状持続期間、重症化の兆候等）
- ・ 肝機能障害を有する患者における本薬の安全性
- ・ 重度の腎機能障害を有する患者における本薬の安全性
- ・ ニューロパチーの臨床的特徴（可逆性等）
- ・ 光線過敏症の発現率及びその臨床的特徴（可逆性等）

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、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ・ ILD について詳細な検討が可能となるように、ILD 発現例における、①本薬投与開始前、②本薬投与中、③ILD 発現時及び④ステロイド等による治療後の胸部画像検査結果を、申請者が入手可能な計画とする必要がある。
- ・ 製造販売後調査において、本薬の減量・休薬・中止がなされた患者における安全性情報及び減量方法に関する情報について収集することが望ましい。

機構は、ILDの胸部画像検査結果及び本薬の減量・休薬・中止がなされた患者における情報の収集に関する専門委員の意見については、適切に対応する必要があると判断し、機構が確実に情報収集が可能となるように調査計画を工夫する必要があると判断した内容に加えて、当該情報についても収集可能な調査計画と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。

また、機構は、専門協議での議論も踏まえ、ILDの発現予測因子等の検討が可能となるように予定解析対象症例数を再検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。

現時点で、A8081001試験、A8081005試験、A8081007試験及びA8081014試験の日本人患者におけるILD発現率は3.6% (4/111例*) であることから、本薬のILD発現率を4%と想定した。他の抗悪性腫瘍剤においてILDの発現予測因子を検討した調査結果を参考として、低リスク集団のILD発現率を2.5%と仮定し、検討する因子の症例構成比が1:3から3:1までの場合に、リスク比2.0の因子を有意水準0.05の χ^2 検定において一定の検出力で検出可能な症例数として2,000例に変更する。なお、解析対象症例数2,000例において、 χ^2 検定の有意水準を0.15とすると、検討する因子の症例構成比が1:3から3:1までの場合には、85%以上の検出力で検出可能であり、これらの因子も含めて、多変量解析等で検討することで、発現予測因子の可能性のある因子について広く検討・考察することが可能であると考えている。

*: A8081007試験及びA8081014試験は現在進行中の無作為化並行群間比較試験であり正確な症例数は不明のため、2011年12月6日時点で治験薬を投与された患者のうち、半数が本薬投与例と仮定して算出した。

さらに、機構は、本薬が52週以上継続投与された症例の追跡調査については全例調査とは別の調査として情報収集する等の工夫を行う必要があり、また、全例調査から得られる情報の解析を早期に実施し調査計画の見直し等を行う必要がある旨の機構の判断について対応するよう申請者に指示した。

申請者は、調査計画を再検討した結果、観察期間については、本薬の投与期間が長くなるとともに発現率が顕著に高くなる有害事象は認められていないことから、52週を超えて本薬が継続投与された症例の追跡調査は実施しないこととする旨を回答した。また、全例調査から得られた情報は、早期から解析し、当該解析結果に基づき、安全対策の要否や調査計画の見直し等を適切に検討する旨を回答した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、全例調査から得られた早期解析結果については、適宜、医療現場へ情報提供することが適切と考える。

加えて、機構は、現時点において本薬に関して得られている安全性及び有効性の情報は極めて限られており、実施中の2つの国際共同第Ⅲ相試験の結果等、今後、得られてくる情報は重要と考えることから、臨床研究の結果を含め、本薬に関する新たな情報が得られた場合には、遅滞なく適切に情報提供する等の必要な措置を講じるよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) 製造販売後のリスク最小化活動について

申請者は、製造販売後のリスク最小化活動として、①医療機関の要件の設定及び流通管理、②全例調査への事前登録時における患者背景の確認及び適正使用の推進、並びに③医薬関係者向け及び患者向けの資材を用いた情報提供を実施する予定である旨を説明している。

機構は、本薬の標的分子は既存の抗悪性腫瘍剤と異なるため、本薬の安全性プロファイルが既存の抗悪性腫瘍剤と異なる可能性があること、及び本薬投与時に注意を要する有害事象のうち、特にILDについては、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い可能性があり、かつ死亡に至った患者が認められることを踏まえると、申請者が計画しているリスク最小化策は了承可能であると判断した。

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。

なお、機構は、申請者が提示している個別のリスク最小化活動については、本邦の使用実態下における本薬の安全性プロファイル、特にILDについては、発現予測因子等に係る情報が得られた段階で見直しを行うことが適当と考える。そのため、少なくとも全例調査結果が得られた時点において、特に、上記①及び②のリスク最小化活動については、終了の可否を含めて検討する必要があると考える。

Ⅲ. 審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成時点で申請者に確認中であった事項について、以下に記載する。

3. 非臨床に関する資料

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<審査の概略>

(2) 薬物動態学相互作用について

申請者は、承認申請後に得られた本薬の酵素阻害及び酵素誘導に関する2つの試験成績について、以下のように説明している。

- ① 2例の被験者から得たヒト肝細胞を本薬(0.25~7 μ mol/L)又は陽性対照であるリファンピシン(10 μ mol/L)で3日間処置し、CYP2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4遺伝子の発現量(mRNA)が検討された。その結果、CYP2B6、2C8及び3A4遺伝子の発現量は、2/2例の肝細胞で溶媒対照に対して統計学的に有意に上昇し、最大でそれぞれ3.6倍、2.4倍及び10倍となった。また、CYP2C9遺伝子の発現量は1/2例の肝細胞で統計学的に有意に上昇し、最大で2.2倍となったが、もう一方の肝細胞ではリファンピシンも含めて統計学的に有意な発現量の上昇は認められなかった。なお、CYP2C19遺伝子の発現量については、2/2例で本薬による変化は認められなかったが、リファンピシンによっても発現量の上昇が認められなかったことから、CYP2C19に対する本薬の誘導能は適切に評価できていない可能性がある。
- ② 本薬(0.1~100 μ mol/L)存在下でCYP分子種(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A)の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、IC₅₀値は、CYP2B6及び3A(ニフェジピン酸化及びテストステロン6 β -水酸化)ではそれぞれ19、13及び14 μ mol/L、

CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A（ミタゾラム1'-水酸化）ではいずれも30 μ mol/L超であり、審査報告（1）「＜提出された資料の概略＞（5）1）酵素阻害」の項に示す検討結果と同様であった。

また、本薬（0.1～100 μ mol/L）をNADPH存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソームと30分間プレインキュベーションしたとき、NADPH存在下において本薬はCYP2B6及び3A（ニフェジピン酸化、テストステロン6 β -水酸化及びミタゾラム1'-水酸化）の酵素活性を時間依存的に阻害し、本薬とのプレインキュベーションにより、IC₅₀値はそれぞれ1/2、1/21、1/34及び1/115に低下した。一方、CYP2C8、2C9及び2C19に対する本薬の時間依存的阻害は認められなかったことから、当該CYP分子種に対する本薬の誘導能の評価に際して、CYP遺伝子の発現量（mRNA）を指標とすることは可能と考えられた。

本薬は、①の検討においてCYP2B6遺伝子の発現量を上昇させたものの、②の検討においてはCYP2B6を時間依存的に阻害することが示されたことから、CYP2B6酵素活性の変化はmRNA量を指標とした場合より小さくなることが予想される。現在、この点について確認するために、ヒト肝細胞を用いて、CYP2B6に対する本薬の誘導能を酵素活性を指標として検討する*in vitro*試験を実施中である。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2B6に対する本薬の時間依存的阻害能の詳細（ k_{inact} 及び*Ki*）を検討する*in vitro*試験も実施中であり、両試験の報告書は2012年4月に完成予定である。本薬のCYP2B6を介した薬物動態学的相互作用に関する注意喚起及び臨床試験を含めた追加試験実施の必要性については、当該*in vitro*試験成績を踏まえ判断する予定である。

また、①の検討において、本薬はCYP2C8及び2C9遺伝子の発現量を上昇させたものの、当該発現量の上昇の程度は陽性対照であるリファンピシン（CYP2C8及び2C9でそれぞれ6.9倍及び3.3倍）に比べても小さく、本薬250mg BID投与時において、本薬がCYP2C8及び2C9の基質となる薬剤と顕著な薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、①の検討では、リファンピシンによるCYP2C19遺伝子（2/2例）及びCYP2C9遺伝子（1/2例）の発現量の上昇が認められておらず、当該CYP分子種に対する本薬の誘導能は本試験において適切に評価できていないと考えられることから、当該CYP分子種に対する本薬の誘導能については、今後も追加試験の実施も含めて情報収集を行うことが望ましいと考える。また、本薬の薬物動態学的相互作用に関する知見については、実施中及び今後得られる試験成績等を含めて、医療現場に的確に情報提供する必要があると考える。

IV. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
26	27	推定肝臓中本薬濃度	推定肝臓中本薬濃度（0.48 μ mol/L）

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、がん化学療法の治療に十分な知識・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、下記の承認条件を付した上で、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。本薬の再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
[用法・用量] 通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件] 1. 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。
2. 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] 1. 本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）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、死亡に至った例が報告されているので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、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。
3. 本剤の投与により肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

[禁忌] 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] 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。
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] 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用 \ グレード ^{注1)}	1	2	3	4
血液系 ^{注2)}	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注3)}
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注4)}	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇 ^{注5)}	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			
QT 間隔延長	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注4)}	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード3又は4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。