

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ジカディアカプセル150mg
[一 般 名] セリチニブ
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 6 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 26 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。

本品目の再審査期間は 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された。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

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
32	上 12	20██年	21██年

以上

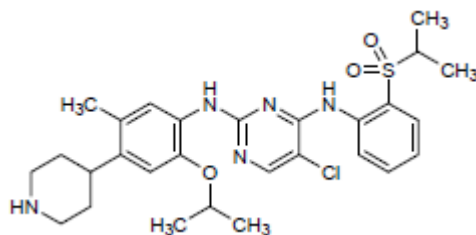
審査報告書

平成 28 年 2 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ジカディアカプセル 150mg
- [一 般 名] セリチニブ
- [申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 27 年 6 月 24 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 カプセル中にセリチニブ 150mg 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 : C₂₈H₃₆ClN₅O₃S

分子量 : 558.14

化学名 :

(日本名) 5-クロロ-N²-{5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-2-[(プロパン-2-イル)オキシ]フェニル}-N⁴-[2-(プロパン-2-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン

(英 名) 5-Chloro-N²-{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-N⁴-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (27 薬) 第 362 号、平成 27 年 6 月 15 日付け薬食審査発 0615 第 1 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 28 年 2 月 16 日

[販 売 名] ジカディアカプセル 150mg
[一 般 名] セリチニブ
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 24 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬のクリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、QT 間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖・糖尿病、徐脈、心膜炎、感染症及び肺炎については、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] クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 28 年 1 月 15 日

I. 申請品目

〔販売名〕	ジカディアカプセル 150mg
〔一般名〕	セリチニブ
〔申請者名〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 6 月 24 日
〔剤形・含量〕	1 カプセル中にセリチニブ 150mg を含有するカプセル剤
〔申請時効能・効果〕	他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはセリチニブとして 1 回 750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与すること。なお、患者の状態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) 申請品目の概要

非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）では、未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」）遺伝子の再編成により、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 2~5%と報告されている（肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き 第 1.2 版（日本肺癌学会バイオマーカー委員会編））。

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

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

(2) 開発の経緯等

海外において、スイス Novartis 社により、ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者を対象とした海外第 I 相試験（以下、「X2101 試験」）が 2011 年 1 月から実施された。その後、白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（以下、「A2201 試験」）、及び未治療又は 3 レジメンまでの化学療法（クリゾチニブを除く）歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（以下、「A2203 試験」）が、それぞれ 2012 年 11 月及び 2012 年 12 月から実施された。

米国では、X2101 試験を主要な試験成績として、2013 年 12 月に本薬の製造販売承認申請（以下、「承認申請」）が行われ、2014 年 4 月に「Zykadia is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) -positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib.」として迅速承認された。また、EU では、審査中に A2201 試験及び A2203 試験の結果を提出することを条件として、X2101 試験を主要

な試験成績として、2014年3月に承認申請が行われ、2015年5月に「Zykadia is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) -positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.」として承認された。

なお、2015年11月時点において、本薬は45の国又は地域で承認されている。

本邦において、申請者により、ALK融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者を対象とした国内第I相試験（X1101試験）が2012年6月から実施された。また、A2201試験及びA2203試験への患者登録が、それぞれ2012年11月から開始された。

今般、A2201試験及びX2101試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。

また、本薬は「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として、2015年6月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(27薬)第362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

原薬は、白色～淡黄色又は淡褐色の粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、解離定数、分配係数及び吸湿性について検討されている。原薬には3種類の結晶形（結晶形A、B及びC）が認められているものの、実生産における製造方法では[]に[]である結晶形Aが生成されること及び生成した結晶形Aは安定性試験において変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）、質量スペクトル、粉末X線回折及び単結晶X線結晶構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、C1-1^{*1}、C1-2^{*2}、C3-2^{*3}及びC3-3^{*4}を出発物質として合成される。C1^{*5}の[]工程並びに[]の[]及び[]の[]工程が重要工程とされており、C3-3の[]の[]を[]工程、C3-1^{*6}の[]工程、C1-1とC1-2との[]工程、C1の[]工程、C3^{*7}の[]の[]を[]工程並びに[]の[]及び[]の[]工程には、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

*1 : []
*2 : []
*3 : []
*4 : []
*5 : []
*6 : []
*7 : []

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR及び粉末X線回折）、純度試験（重金属（誘導結合プラズマ発光分光分析法）、類縁物質（高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、[]（[]）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりであった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	試験に供したロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	██████ / パイロットスケール：3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋+アルミラミネート袋	24 カ月
	██████ / パイロットスケール：3ロット				18 カ月
加速試験	██████ / パイロットスケール：3ロット	40℃	75%RH	ポリエチレン袋+アルミラミネート袋	6 カ月
	██████ / パイロットスケール：3ロット				

*：██████及び██████で製造された原薬は、ロット分析結果及び得られた安定性試験成績により、██████の██████であることが確認されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、アルミラミネート袋で遮光して室温保存するとき、██████カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1カプセル中に原薬150mgを含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、██████セルロース、██████ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、混合、篩過、混合、██████の篩過、混合、██████、一次包装及び最終包装からなる工程により製造される。

重要工程は██████工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	試験に供したロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	25℃	60%RH	PTP包装	12 カ月
加速試験	実生産スケール：3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）に基づき、PTP（ポリ塩化トリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき24カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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) 各種キナーゼに対するリン酸化阻害作用 (報告書 RD-2010-00649、RD-2010-00651)

未分化リンパ腫キナーゼ (Anaplastic lymphoma kinase、以下、「ALK」) を含む、36 種類のキナーゼ (組換えタンパク) に対するセリチニブ (以下、「本薬」) 及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用が、基質のリン酸化を指標に検討された。その結果、IC₅₀ 値が 100nmol/L 未満であったキナーゼに対する本薬又はクリゾチニブの IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

各種キナーゼに対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	クリゾチニブ
ALK	0.14、0.15*	3±1.7
INSR	7±1.3	290±71
IGF-1R	8±3.5	400±240
AURORA-A	110±15	60±52
cABL-T315I	130±12	6±2.1
AXL	180±26	13±7.8
JAK2	600±170	60±31
LCK	600±180	80±40
MET	3,200±640	8±3.6

平均値±標準偏差、n=3、* : 3 回の検討のうち 1 回で IC₅₀ 値が試験最低濃度 (0.128nmol/L) を下回ったため、2 回の検討の個別値を記載。

2) ALK 融合遺伝子導入細胞に対する増殖抑制作用 (報告書 RD-2009-50672、RD-2013-50375)

ALK 融合遺伝子 (微小管会合タンパク 4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4、以下、「EML4」) -ALK 又はヌクレオフォスミン (以下、「NPM」) -ALK) 及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した、ALK 依存的に増殖するマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、EML4-ALK 及び NPM-ALK 遺伝子導入 Ba/F3 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 27±9 及び 35±15nmol/L であった。また、既存の ALK 阻害剤に耐性となる ALK 融合遺伝子内の二次変異 (以下、「耐性変異」) を有さない EML4-ALK 遺伝子、又はクリゾチニブ耐性変異* (C1156Y、I1171T、L1196M 又は G1202R) を有する EML4-ALK 遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を用いて、本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用が検討され、本薬及びクリゾチニブの IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

* : ALK 遺伝子の 1156 番目のシステイン (C) がチロシン (Y) に置換された C1156Y 変異、1171 番目のイソロイシン (I) がトレオニン (T) に置換された I1171T 変異、1196 番目のロイシン (L) がメチオニン (M) に置換された L1196M 変異、1202 番目のグリシン (G) がアルギニン (R) に置換された G1202R 変異等が知られている (New Engl J Med 2010; 363: 1734-9 等)。

EML4-ALK 遺伝子導入 Ba/F3 細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用

耐性変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	クリゾチニブ
なし	31±2	160±20
C1156Y	160±10	440±80
I1171T	38±1	340±80
L1196M	69±7	1,460±230
G1202R	940±270	1,370±100

平均値±標準偏差、n=4

3) 各種キナーゼ遺伝子導入細胞に対する増殖抑制作用 (報告書 RD-2009-50670、RD-2009-50673)

Translocation Ets Leukemia 遺伝子と 39 種類のキナーゼのドメイン部分の遺伝子をそれぞれ融合した遺伝子、及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、IC₅₀ 値が 1μmol/L 未満であった各種キナーゼ遺伝子導入 Ba/F3 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

各種キナーゼ遺伝子導入 Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
ALK	0.055、0.058
ROS1	0.170、0.182
IGF-1R	0.205、0.243
INSR	0.378、0.419

個別値

4) ALK シグナル伝達経路に対する作用

i) *in vitro* (報告書 RD-2008-50914、Cancer Discov 2014; 4:662-73 [参考資料])

NPM-ALK を発現するヒト未分化大細胞リンパ腫由来 Karpas299 細胞株を用いて、ALK 及び ALK の下流シグナル分子である Signal transducer and activator of transcription (以下、「STAT」) 3 に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は ALK 及び STAT3 のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

EML4-ALK を発現する NSCLC 由来 NCI-H2228 細胞株を用いて、ALK 並びに ALK の下流シグナル分子である AKT、細胞外シグナル調節キナーゼ (以下、「ERK」) 及び S6 に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は ALK、AKT、ERK 及び S6 のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

ii) *in vivo* (報告書 RD-2008-50976)

Karpas299 細胞株を静脈内移植して頸部リンパ節周囲に腫瘍を形成させた重症複合型免疫不全 (以下、「SCID」) マウスに、本薬 5、12.5、25、50 及び 100mg/kg が単回経口投与され、ウエスタンブロット法により腫瘍内の STAT3 に対する本薬のリン酸化阻害作用が検討された。その結果、本薬 12.5mg/kg 以上の投与により、STAT3 のリン酸化阻害作用が認められた。

5) 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

i) *in vitro*

①NSCLC 由来細胞株に対する作用 (報告書 RD-2008-50914、RD-2013-50316、Cancer Discov 2014;4:662-73 [参考資料]、Clin Cancer Res 2014; 20: 1-11 [参考資料])

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した NCI-H2228 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬は NCI-H2228 細胞株に対して濃度依存的な増殖抑制作用を示し、IC₅₀ 値（平均値±標準偏差）は 11±1nmol/L であった。

95 種類のヒト NSCLC 由来細胞株パネルを用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、NCI-2228 細胞株及び 94 種類の野生型 ALK を発現する NSCLC 細胞株に対する本薬の相対的 IC₅₀ 値*はそれぞれ 0.8µmol/L 及び 5µmol/L 超であった。

*: 陰性対照（溶媒）を 0%、陽性対照（MG132）を 100%とした場合に、50%の増殖阻害が認められる濃度

EML4-ALK を発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H2228 及び H3122 細胞株を用いて、本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

ヒト NSCLC 由来細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	本薬	クリゾチニブ
NCI-H2228	3.8	107
H3122	6.3	245

n=1

L1196M 又は G1269A 変異を有するクリゾチニブ耐性ヒト NSCLC 由来 H3122 CR1 細胞株、MGH045 及び MGH021-4 細胞株、並びに耐性変異を有さないクリゾチニブ耐性ヒト NSCLC 由来 MGH051 細胞株を用いて、本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

クリゾチニブ耐性細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用

細胞株	耐性変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		本薬	クリゾチニブ
H3122 CR1	L1196M	230	2,884
MGH045	L1196M	25	891
MGH021-4	G1269A	80	500
MGH051	なし	2.6	62

n=1

I1171T 変異を有するアレクチニブ塩酸塩（以下、「アレクチニブ」）耐性ヒト NSCLC 由来 MGH056-1 細胞株を用いて、本薬、クリゾチニブ及びアレクチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬、クリゾチニブ及びアレクチニブの IC₅₀ 値（n=1）はそれぞれ 4.3、236 及び 80nmol/L であった。

②NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する作用（報告書 RD-2008-50914、RD-2010-50442）

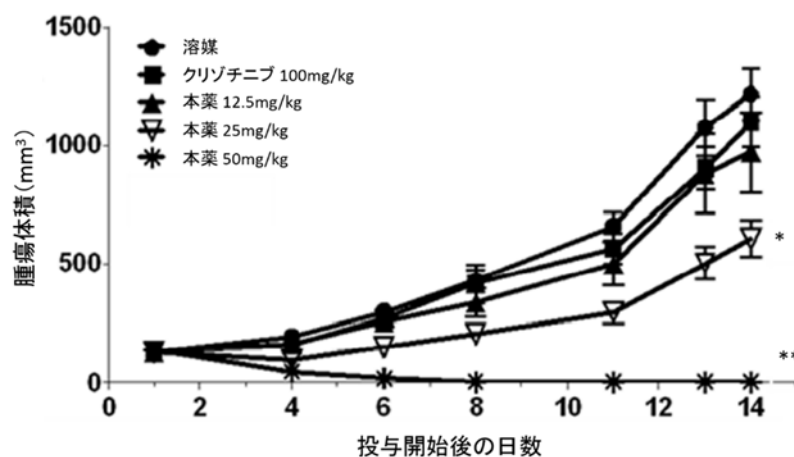
ルシフェラーゼ遺伝子を導入した、Karpas299 細胞株及び ALK 遺伝子増幅を示すヒト神経芽細胞腫由来 NB-1 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬は Karpas299 及び NB-1 細胞株に対して濃度依存的な増殖抑制作用を示し、IC₅₀ 値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 45±25 及び 24±4nmol/L であった。

ii) *in vivo*

①NSCLC 由来細胞株に対する作用 (報告書 RD-2008-50926、RD-2008-50933、RD-2013-50301、RD-2013-50300、RD-2013-50302、RD-2013-50303、Cancer Discov 2014; 4: 662-73 [参考資料])

NCI-H2228 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。皮下移植した 18 日後 (平均腫瘍体積 $85 \pm 35 \text{mm}^3$) から、本薬 3.125、6.25、12.5 及び 25mg/kg が 1 日 1 回 (以下、「QD」) 14 日間連日経口投与され、投与開始後 15 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒群 (0.5%メチルセルロース、0.5%ポリソルベート (以下、「Tween」) 80) と比較して、本薬 6.25mg/kg 投与群では統計学的に有意な腫瘍増殖抑制^{*1} ($p < 0.05$ 、Tukey の検定) が、本薬 12.5 及び 25mg/kg 投与群では統計学的に有意な腫瘍退縮^{*2} ($p \leq 0.001$ 、Tukey の検定) が認められた。同様に、NCI-H2228 細胞株を皮下移植した胸腺欠損ラット (以下、「ヌードラット」) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、溶媒群 (0.5%メチルセルロース、0.5%Tween 80) と比較して、本薬投与群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮 ($p < 0.05$ 、Tukey の検定) が認められた。

NCI-H2228 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。皮下移植した 9 日後 (平均腫瘍体積 150mm^3) から、本薬 25 及び 50mg/kg 又はクリゾチニブ 100mg/kg QD が 14 日間連日経口投与され、投与開始 15 日後に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬及びクリゾチニブ投与群の全例 (各群 $n=8$) において、腫瘍退縮が認められた。さらに、投与開始 15 日後以降は、本薬又はクリゾチニブの投与を中止し、投与開始 198 日後まで腫瘍の再増殖が観察された。その結果、クリゾチニブ投与群全例 ($n=8$) で腫瘍の再増殖が認められた一方、本薬 25mg/kg 投与群 4/8 例及び本薬 50mg/kg 投与群 7/8 例で試験終了まで 100%の腫瘍退縮が継続した。



II171T 変異を有する NCI-H2228 細胞株由来クリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

$n=6$ 、平均値±標準誤差、* : 溶媒群に対して $p < 0.05$ 、** : 溶媒群に対して $p < 0.0001$ (Tukey の検定)

II171T 変異を有する NCI-H2228 細胞株由来クリゾチニブ耐性腫瘍^{*3} を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、皮下移植した 9 日後 (平均腫瘍体積 130mm^3) から、本薬 12.5、25 及び 50mg/kg 又はクリゾチニブ 100mg/kg QD が 14 日間連日経口投与され、投与開始 14 日後に腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒群 (0.5%メチルセルロース、0.5%Tween 80) と比較して、クリゾチニブ投与群では腫瘍増殖抑制が認められなかった一方、本薬 25mg/kg 投与群では統計学的に有意な腫瘍増殖抑制 ($p < 0.05$ 、Tukey の検定) が、本薬 50mg/kg 投与群では統計学的に有意な腫瘍退縮 ($p < 0.0001$ 、Tukey の検定) が認められた。同様に、C1156Y 変異を有する、又は耐性変異を有さない NCI-H2228

細胞株由来クリゾチニブ耐性腫瘍^{*3}を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、溶媒群（0.5%メチルセルロース、0.5%Tween 80）と比較して、クリゾチニブ投与群では腫瘍増殖抑制が認められなかった一方、本薬投与群では統計学的に有意な腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮（ $p < 0.05$ 、Tukey の検定）が認められた。

L1196M 変異を有するクリゾチニブ耐性 MGH045 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。平均腫瘍体積が約 150mm^3 となった時点から、本薬 25mg/kg 又はクリゾチニブ 100mg/kg QD が 28 又は 14 日間連日経口投与され、投与開始後 14 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、クリゾチニブ投与群と比較して本薬投与群で、腫瘍体積が減少した。

*1：腫瘍増殖抑制率 = [(本薬群の腫瘍体積の増加量) / (溶媒群の腫瘍体積の増加量) × 100] として算出。以下、同様。

*2：腫瘍退縮率 = [(本薬群の腫瘍体積の減少量) / (投与開始時の腫瘍体積の中央値) × 100] として算出。以下、同様。

*3：NCI-H2228 細胞株を皮下移植した SCID マウスにクリゾチニブ 50mg/kg QD を 9 日間連日経口投与後、 75mg/kg QD で 9 日間連日経口投与し、その後は 100mg/kg QD で経口投与を継続することにより、I1171T 又は C1156Y 変異を有するクリゾチニブ耐性腫瘍、並びに耐性変異を有さないクリゾチニブ耐性腫瘍を作製した。

②NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株に対する作用（報告書 RD-2008-50927、RD-2008-50942）

Karpas299 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。皮下移植した 9 日後（平均腫瘍体積 $74 \pm 11\text{mm}^3$ ）から、本薬 6.25 、 12.5 及び 25mg/kg QD が 13 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒群（0.5%メチルセルロース、0.5%Tween 80）と比較して、本薬 12.5mg/kg 投与群では腫瘍増殖抑制が、本薬 25mg/kg 投与群では腫瘍退縮が認められた。また、Karpas299 細胞株を皮下移植したヌードラットを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、溶媒群（0.5%メチルセルロース、0.5%Tween 80）と比較して、本薬投与群で腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮が認められた。

(2) 副次的薬理試験

1) *in vitro*（報告書 RD-2008-50904、RD-2010-50499、RD-2008-50906、RD-2010-50501）

84 種類の G タンパク共役受容体（以下、「GPCR」）、トランスポーター、イオンチャネル、核内受容体及び酵素に対する本薬の結合性が、放射性標識リガンドの結合阻害試験により検討された。その結果、本薬 $10\mu\text{mol/L}$ により 50%を上回る阻害活性が認められた標的は 15 種類であった。当該 15 種類の標的のうち 9 種類（モノアミントランスポーター、カリウムチャネル、セロトニン 5A 受容体、ソマトスタチン受容体（以下、「SST」）1、2、3 及び 4、並びに L 型カルシウムチャネルのベンゾジアゼピン結合部位及びフェニルアルキルアミン結合部位）について用量反応性が検討され、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.33 、 0.68 、 5.0 、 2.4 、 2.3 、 5.1 、 1.9 、 1.8 及び $2.4\mu\text{mol/L}$ であった。

73 種類の GPCR、トランスポーター、イオンチャネル、核内受容体及び酵素に対する本薬の結合性が、放射性標識リガンドの結合阻害試験等により検討された。その結果、 IC_{50} 値が $5\mu\text{mol/L}$ 未満であった標的は 19 種類であった。当該 19 種類の標的のうち、アデノシン 3 受容体、アドレナリン $\alpha 1A$ 受容体、メラノコルチン 4 受容体、ヒスタミン H2 及び H3 受容体、ニューロキニン 1 受容体、オピオイド κ 受容体及びドパミン D2 受容体に対する本薬の活性化作用及び阻害作用が、カルシウム流入に関する細胞機能試験により検討された。その結果、ドパミン D2 受容体に対する本薬の EC_{50} 値は $6.0\mu\text{mol/L}$ であった。また、その他の受容体に対して、本薬は $10\mu\text{mol/L}$ まで活性化作用及び阻害作用を示さなかった。

上記の 73 種類の標的に対する本薬の結合性の検討において、プレグナン X 受容体（以下、「PXR」）に対する本薬の IC_{50} 値は $4.4\mu\text{mol/L}$ であったことから、ヒト PXR 発現ヒト肝

細胞癌由来 HepG2 細胞株 (DPX-2 細胞株) を用いて、本薬の PXR に依存したシトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A4 誘導作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬 3 μ mol/L により弱い CYP3A4 誘導作用 (最大で 9.8%) が認められた。

ALK と比較して ALK 以外の標的で、本薬の IC₅₀ 値及び EC₅₀ 値はいずれも高値であったこと、並びに PXR に依存した CYP3A4 誘導に対する本薬の作用は弱かったことから、ALK 以外の標的に対する本薬の影響は極めて小さいと考える、と申請者は説明している。

2) *in vivo* (報告書 RD-2013-00413、RD-2010-50507)

インスリン様成長因子-1 受容体 (以下、「IGF-1R」) を恒常的に活性化させたマウス繊維芽細胞由来 NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウスに、腫瘍体積が約 200mm³ に達した時点から、本薬 25、50 及び 100mg/kg が単回経口投与され、腫瘍内の IGF-1R 及び IGF-1R の下流シグナル分子である AKT に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は IGF-1R 及び AKT のリン酸化を阻害しなかった。

マウスに本薬 25、50 及び 100mg/kg QD が 7 日間連日経口投与され、最終投与の 3 時間後にブドウ糖 3g/kg が経口投与された。ブドウ糖投与前並びに投与後 20、40、60 及び 120 分後に血糖値を、また、ブドウ糖投与前に血漿中インスリン濃度を測定した結果、本薬は血糖値及び空腹時血漿中インスリン濃度に有意な影響を及ぼさなかった。

上記の検討結果から、本薬が IGF-1R シグナル伝達経路及びブドウ糖代謝に影響を与える可能性は低いと考えられたものの、臨床試験において、本薬投与による高血糖・糖尿病が認められていること (4. (iii) <審査の概略> (3) 6) 高血糖・糖尿病」の項参照) から、添付文書を用いて高血糖・糖尿病の発現状況について注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 0970415)

ラット (10 例) に本薬 100mg/kg が単回経口投与され、機能観察総合評価、並びに一般状態及び体重に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子カリウム電流に及ぼす影響 (報告書 0970418)

ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬の hERG カリウム電流に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 0.4 μ mol/L であった。

ii) 血圧、心電図等に及ぼす影響 (報告書 0770889 [参考資料]、0970420)

カニクイザル (2 例) に溶媒及び本薬 250mg/kg がそれぞれ 1 及び 2 日目に経口投与され、血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数、体温、心電図、一般状態、体重及び摂餌量に対する影響が検討された。その結果、本薬投与により、飼料混入嘔吐、軟便及び摂餌量減少が認められた。

カニクイザル (4 例) に溶媒並びに本薬 10、30 及び 100mg/kg がそれぞれ 1、8、15 及び 22 日目に経口投与され、血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数、体温、心電図、一般状態、体重及び摂餌量に対する影響が検討された。その結果、本薬 10mg/kg 以上の投与により軟便、30mg/kg 以上の投与により嘔吐、100mg/kg 投与により下痢及び QT 間隔延長が認められた。

上記の結果に加え、臨床試験において、本薬投与によるQT間隔延長が認められていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) QT間隔延長」の項参照）、及び本薬の曝露量とQT間隔延長との間に相関性が示されていること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (5) 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討」の項参照）から、添付文書を用いてQT間隔延長の発現状況について注意喚起する予定である。また、サルを用いた単回及び反復投与毒性試験、並びに臨床試験において、本薬投与による消化器毒性（嘔吐、下痢等）が認められていること（「(iii) <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験」、「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」及び「4. (iii) <審査の概略> (3) 5) 悪心・嘔吐・下痢」の項参照）から、添付文書を用いて消化器毒性の発現状況について注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3) 呼吸系に及ぼす作用（報告書 0970415）

ラット（10例）に本薬100mg/kgが単回経口投与され、1回換気量、呼吸数及び分時呼気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床の観点からは、既存のALK阻害剤（クリゾチニブ及びアレクチニブ）に抵抗性のALK融合遺伝子陽性のNSCLCに対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び既存のALK阻害剤に抵抗性のNSCLCに対する有効性について、以下のように説明している。

ALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者の多くは既存のALK阻害剤に耐性となることが知られており（*N Engl J Med* 2010; 363: 1734-9等）、①クリゾチニブ及び②アレクチニブに対する耐性獲得機序としては、それぞれ①ALK融合遺伝子の耐性変異（L1196M、G1269A、C1156Y、S1206Y、I1171T、G1202R、I1171T、F1174V及びL1152R）、EGFR遺伝子変異等（*New Engl J Med* 2010; 363: 1734-9等）、並びに②ALK融合遺伝子の耐性変異（I1171T/S/N及びG1202R）及びMET遺伝子増幅（*Cancer Res* 2014; 20: 1-11等）が報告されている。

本薬は、ALKキナーゼドメイン内のATP結合部位に結合すること（*J Med Chem* 2013; 56: 5675-90）によりALKのリン酸化を阻害する点は既存のALK阻害剤と同様であるが、上記の耐性変異を有するALK融合タンパクに対しても結合することが報告されている（*J Mol Model* 2015; 21: 175）。また、本薬は、耐性変異（L1196M、G1269A、C1156Y及びI1171T）を有するNSCLC由来細胞株に対して増殖抑制作用を示した（「<提出された資料の概略> (1) 5) 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用」の項参照）。さらに、S1206Y、I1171T/N変異等を有するEML4-ALKに対しても阻害作用を示すことが報告されていること（*Cancer Discov* 2014; 4: 662-73等）を考慮すると、既存のALK阻害剤に抵抗性のNSCLCに対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、EGFR遺伝子変異、MET遺伝子増幅等のALK融合遺伝子の耐性変異以外の機序で既存のALK阻害剤に耐性となったNSCLCに対する本薬の有効性については不明であると考え。既存のALK阻害剤に耐性となる機序と本薬の有効性との関連については情報が限られており、当該情報は、本薬の臨床使用時における有効性の予測の観点から有益となる可能性があるため、引き続き情報収集を行い、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。

(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、マウス、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

雄性マウスに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 20mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬 20mg/kg 経口投与時のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 54.6%であった。

雄性ラットに ¹⁴C 標識した本薬（以下、「¹⁴C 標識体」）10mg/kg を単回静脈内投与、又は ¹⁴C 標識体 25mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度又は放射能の血中及び血漿中濃度が検討された（下表）。¹⁴C 標識体 25mg/kg 経口投与時の本薬の BA は 46.4 及び 50.1%（個別値）であった。

雄性イヌに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 20mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬 20mg/kg 経口投与時の BA は 119%であった。

雄性サルに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与、若しくは本薬 60mg/kg を単回経口投与、又は ¹⁴C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与、若しくは ¹⁴C 標識体 30mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度又は放射能の血中及び血漿中濃度が検討された（下表）。¹⁴C 標識体 10mg/kg 静脈内投与時に対する ¹⁴C 標識体 30mg/kg 経口投与時、及び本薬 5mg/kg 静脈内投与時に対する本薬 60mg/kg 経口投与時の本薬の BA は、それぞれ 43 及び 58%であった。

イヌにおいて、BA がマウス、ラット及びサルと比較して高値を示した理由について、イヌでは摂餌後に本薬が経口投与された一方、マウス、ラット及びサルでは本薬の投与時期が摂餌後ではなかったことを考慮すると、イヌにおいて、食餌により本薬の吸収が増加した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

各動物種における本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	食餌	性別	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
マウス	静脈内	5	非絶食	雄	3	977±284	0.03 ^{*1}	3,140±246	6.2±0.5
	経口	20	非絶食	雄	3	388±17	7.0±0	6,870±548	—
ラット	静脈内	10	非絶食	雄	3	975±139	0.083 ^{*1}	6,950±1,470	9.7±1.2
	経口	25	非絶食	雄	2	312、414 ^{*2}	12.0、12.0 ^{*2}	8,063、8,707 ^{*2}	9.64、16.7 ^{*2}
イヌ	静脈内	5	絶食	雄	2	1,080、1,530 ^{*2}	0.083 ^{*1}	7,150、13,100 ^{*2}	17、25 ^{*2}
	経口	20	摂餌	雄	2	1,010、1,100 ^{*2}	8、8 ^{*2}	67,600、94,500 ^{*2}	44、55 ^{*2}
サル	静脈内	5	絶食	雄	2	1,260、1,560 ^{*2}	0.083 ^{*1}	5,660、7,400 ^{*2}	26、32 ^{*2}
		10	絶食	雄	2	2,820、3,550 ^{*2}	0.083 ^{*1}	24,200、31,400 ^{*2}	14.0、15.0 ^{*2}
	経口	30	絶食	雄	3	881±12.5	18.3±9.81	35,800±3,460	12.1±2.05
		60	絶食	雄	3	947±140	13±9.2	45,300±8,860	16±0.61

算術平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：初回測定時点、*2：個別値

各動物種における放射能の PK パラメータ (単回静脈内又は経口投与)

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	食餌	性別	n	測定試料	C _{max} (ngEq./mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ngEq.·h/mL)	t _{1/2} (h)
ラット	静脈内	10	非絶食	雄	3	血液	2,800±153	0.083* ¹	20,600±3,350	20.7±4.3
						血漿	2,030±242	0.083* ¹	10,200±2,150	15.4±4.0
	経口	25	非絶食	雄	2	血液	779、860* ²	8.0、12.0* ²	19,400、21,300* ²	11.6、13.8* ²
						血漿	317、417* ²	12.0、12.0* ²	8,630、10,300* ²	13.2、14.3* ²
サル	静脈内	10	絶食	雄	2	血液	4,640、6,390* ²	0.083* ¹	51,000、61,900* ²	53.0、70.5* ²
						血漿	3,660、4,510* ²	0.083* ¹	42,600、53,100* ²	70.3、74.0* ²
	経口	30	絶食	雄	3	血液	1,020±127	13.7±9.1	43,000±10,400	15.7±1.7
						血漿	499±19.1	18.3±9.81	22,600±2,460	19.2±4.08

算術平均値±標準偏差、*1: 初回測定時点、*2: 個別値

2) 反復投与

雌雄ラットに非絶食下で本薬 3~20mg/kg QD を 26 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。いずれの測定日においても、検討された用量の範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、用量比を上回って上昇した。また、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に一貫した性差は認められなかった。本薬の曝露量が用量比を上回って上昇した理由について、本薬は P-糖タンパク (以下、「P-gp」) の基質であることを考慮すると (「(5) 3」トランスポーター」の項参照)、投与量の増加に伴い P-gp を介した本薬の輸送が飽和したことで本薬の吸収が増加した可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、20mg/kg 投与群において、投与 1 日目に対する投与 154 日目の C_{max} の比は、雌雄でそれぞれ 1.7 及び 1.4、投与 1 日目に対する投与 154 日目の AUC_{0-24h} の比は、雌雄でそれぞれ 1.7 及び 1.3 であり、反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24h} の明確な増加は認められなかった、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、26 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	1	73.3	59.6	5	5	1,150	759
	28	104	68.7	7	5	1,790	722
	154	205	102	7	7	2,090	1,430
10	1	381	303	10	10	6,280	4,770
	28	443	606	7	7	6,930	10,200
	154	787	707	3	7	10,200	7,940
20	1	947	739	5	10	16,600	13,100
	28	1440	1070	5	3	24,000	18,500
	154	1290	1260	5	10	22,400	21,800

4例/測定時点 (PKパラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出)

雌雄サルに非絶食下で本薬 3~30mg/kg QD を 39 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を上回って上昇し、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな性差は認められなかった。投与 1 日目に対する投与 28 及び 273 日目の AUC_{0-24h} の比は、30mg/kg 投与群では、雄でそれぞれ 2.3 及び 2.3、雌でそれぞれ 1.8 及び 2.2 であった。本薬の反復投与により曝露量が高値を示した理由について、サルにおける本薬の代謝酵素は不明であるものの、ヒトにおいて、本薬の代謝酵素である CYP3A (「(3) 1」*in vitro* 代謝」の項参照) を本薬が阻害 (「(5) 1」酵素阻害」の項参照) することが示唆されていることから、サルにおいても、本薬が代謝酵素を自己阻害した可能性が考えられる、と申請者は説明している。なお、反復投与による本薬の曝露量の増加に種差が認められた理由について、ラットと比較してサルで本薬の

代謝物の生成率が高かったことから（「(3) 代謝」の項参照）、ラットと比較してサルで本薬の消失に対する代謝の寄与が高いことに起因すると考える、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ（雌雄サル、39週間反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	1	4	39.2±16.1	36.0±4.86	5.0±0	4.0±1.2	486±224	437±100
	28	4	44.0±19.6	59.4±5.49	5.0±0	5.5±1.0	539±194	865±113
	273	4	28.8±17.5	56.4±18.7	4.5±1.9	6.5±1.0	422±290	861±266
10	1	4	154±65.7	172±45.6	6.8±2.4	5.0±0	2,540±1,260	2,310±677
	28	4	300±123	267±126	5.0±0	4.5±1.0	4,410±2,110	4,000±2,000
	273	4	213±87.1*	325±230	6.7±3.5*	6.0±2.0	3,530±1,450*	5,430±3,910
30	1	6	597±135	670±198	7.2±1.6	5.5±2.4	10,200±2,560	11,300±3,990
	28	6	1,280±473	1,230±416	5.7±1.0	5.2±2.6	23,300±9,480	20,900±7,860
	273	6	1,350±590	1,340±474	7.5±1.2	7.8±2.8	23,100±9,710	25,100±9,640

算術平均値±標準偏差、*：n=3

3) *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。¹⁴C 標識体 3 及び 14µmol/L における頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app A→B}」）に対する側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数（以下、「P_{app B→A}」）の比（P_{app B→A}/P_{app A→B}、以下、「efflux ratio」）はそれぞれ 182 及び 19.5 であった。また、P-gp 阻害剤である LY335979（1µmol/L）存在下において、¹⁴C 標識体 3 及び 14µmol/L での P_{app A→B} は、それぞれ 1.03×10⁻⁵ 及び 1.57×10⁻⁵cm/min であり、陰性対照である ¹⁴C 標識したマンニトール（3.9µmol/L）及び陽性対照である ³H 標識したプロプラノロール（4.5µmol/L）の P_{app A→B} がそれぞれ 4.0 × 10⁻⁵ 及び 79.2×10⁻⁵cm/min であったことを考慮すると、本薬の受動的膜透過性は低いと考える、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性有色ラット又はアルビノラットに、¹⁴C 標識体 25mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。なお、有色ラットでは投与 1～168 時間後、アルビノラットでは投与 168 時間後における組織中の放射能濃度が測定された。有色ラットにおいて、放射能濃度は、ほとんどの組織で投与 4 時間後に最高値に達した。ほとんどの組織において血液中よりも放射能濃度の AUC_{inf} が高値を示し、特に、腸管壁、脳下垂体、ブドウ膜、胆汁、副腎皮質、ハーダー氏腺、肝臓、脾臓、リンパ節及び肺で高値を示した（血液中放射能濃度の AUC_{inf} に対する組織中放射能濃度の AUC_{inf} の比は、それぞれ 413、211、176、155、72.4、62.8、52.6、47.6、45.1 及び 37.2）。投与 168 時間後においても放射能が測定可能であった組織は、ブドウ膜、ハーダー氏腺、脳下垂体、肝臓、精巣、精巣上部、腎臓、皮膚及び脾臓であった（21.2～8,160ngEq./g）。血液中に対する脳中の放射能濃度の AUC_{inf} の比は 0.148 であり、本薬又は代謝物が血液脳関門を通過することが示唆された。また、投与 168 時間後におけるブドウ膜中の放射能濃度は、アルビノラットでは測定不能であった一方、有色ラットでは 8,160ngEq./g であったことから、本薬又は代謝物がブドウ膜中のメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

雄性アルビノラットに、25 若しくは 50mg/kg QD を、又は 1 回 100mg/kg を週 3 回 4 週間反復投与し、本薬の組織分布が検討された。その結果、いずれの投与群においても、初回投与時における肺、脾臓、肝臓、骨髄及び心臓中の本薬の AUC_{0-96h}（100mg/kg 投与群で

それぞれ 34.4、9.53、8.53、6.51 及び 2.86mg・h/mL) は、血漿中の本薬の AUC_{0-96h} (100mg/kg 投与群で 0.0757mg・h/mL) と比較して高値を示した。

2) 血漿タンパク結合

ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿に ¹⁴C 標識体を 50~10,000ng/mL となるように添加して 37°C で 3 時間インキュベートし、超遠心法により本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても本薬濃度によらず概ね一定であり、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 98.3、98.5、94.6 及び 97.2% であった。また、ヒトの血清に ¹⁴C 標識体を 100 及び 10,000ng/mL となるように添加してインキュベートし、本薬と血清タンパクとの結合を検討した結果、本薬の血清タンパク結合率はそれぞれ 97.6 及び 98.6% であり、血漿タンパク結合率と同程度であった。

3) 血球移行性

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液に ¹⁴C 標識体を 50~10,000ng/mL となるように添加して 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。血液/血漿中放射能濃度比は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 1.72、1.38、2.59 及び 1.35 であった。また、全検討濃度での血球移行率の平均値は、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、67.1、67.6、77.7 及び 58.2% であり、本薬は血球に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4) 胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠ラット (妊娠 16 及び 17 日目) に本薬 10 又は 50mg/kg を単回経口投与し、本薬の胎盤透過性及び胎児移行性が検討された。妊娠 16 日目の投与 3 時間後における母動物の血漿中本薬濃度は 137 及び 648ng/mL (個別値) であり、妊娠 17 日目の投与 3 時間後における胎児の血漿中本薬濃度は、9.23 及び 61.2ng/mL (個別値) であった。

妊娠ウサギ (妊娠 19 及び 20 日目) に本薬 2、10 又は 25mg/kg を単回経口投与し、本薬の胎盤透過性及び胎児移行性が検討された。妊娠 19 日目の投与 3 時間後における母動物の血漿中本薬濃度は 23.7、123 及び 528ng/mL であり、妊娠 20 日目の投与 3 時間後における胎児の血漿中本薬濃度は、1.58、6.50 及び 41.2ng/mL であった。

以上より、本薬は胎盤を通過することが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

¹⁴C 標識体 2.5 及び 12.5µmol/L をラット、サル及びヒトの肝細胞と 37°C で 24 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種においても主に未変化体が検出された。また、ヒト肝細胞を用いた検討において、本薬の代謝物として、主に M27.5 (一酸化体)、M27.6 (一酸化体のグルクロン酸抱合体)、M32.9 (O-脱アルキル化体)、M33.4 (一酸化体) 及び M37.3 (スルホニルプロピル基脱離体) が検出された。

また、ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討結果に加え、CYP1B1 はヒトの正常な肝臓では発現していないこと (Toxicol Sci 2003; 71: 11-9) を考慮すると、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP3A が関与することが考えられる、と申請者は説明している。

- CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A 阻害剤存在下において、¹⁴C 標識体をヒト肝ミクロソームと 37°C で 30 分間インキュベートした結果、CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール及び azamulin 存在下において、本薬の代謝はそれぞれ 90.5 及び 100% 阻害された。一方、その他の CYP 分子種の阻害剤は、本薬の代謝に対して明確な阻害

作用を示さなかった。

- ^{14}C 標識体 $37\mu\text{mol/L}$ を、遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3A、4F3B 及び 4F12) と 37°C で 30 分間インキュベートした結果、本薬は CYP1B1 及び 3A4 発現系において代謝され、CYP1B1 発現系では M35.8 (一酸化体) が、CYP3A4 発現系では M27.5 及び M35.8 が検出された。

2) *in vivo* 代謝

胆管カニューレ未施術又は挿入施術後の雄性ラットに、 ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与、又は 25mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された結果、以下のとおりであった。

- 胆管カニューレ未施術及び挿入施術後の雄性ラットのいずれにおいても、投与 168 時間後までの血漿中には未変化体のみが検出され、代謝物は検出されなかった。
- 胆管カニューレ未施術及び挿入施術後の雄性ラットのいずれにおいても、投与 72 又は 168 時間後までの尿中に検出された放射能は、投与放射能の 2%未満であり、代謝物に関する検討は実施しなかった。
- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットにおいて、投与 72 時間後までの糞中には、主に未変化体が検出され (静脈内及び経口投与でそれぞれ投与放射能の 82.65 及び 80.40%、以下、同様)、主な代謝物として M33.4 (一酸化体) が検出された (7.20 及び 6.13%)。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおいて、投与 72 時間後までの糞中には、主に未変化体が検出され (12.05 及び 51.77%)、主な代謝物として、M23.6 (M32.9 の一酸化体) が検出された (4.56 及び 5.88%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットにおいて、投与 72 時間後までの胆汁中には、主に未変化体が検出され (34.89 及び 9.19%)、検出された代謝物はいずれも投与放射能の 5%未満であった。

雄性サルに、 ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与、又は 30mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿及び糞中代謝物が検討された結果、以下のとおりであった。

- 血漿中において、主に未変化体 (静脈内及び経口投与でそれぞれ、血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の 89.9 及び 84.4%、以下、同様) が認められ、主な代謝物は、M46.1 (一酸化及び脱水素体) (3.0 及び 3.1%)、M21.6 (S-脱アルキル化体) (1.4 及び 3.6%) 及び M27.6 (1.8 及び 2.5%) であった。
- 糞中において、主に未変化体 (静脈内及び経口投与で、それぞれ投与放射能の 55.1 及び 60.2%、以下、同様) が認められ、主な代謝物は M35.8 (17.9 及び 8.7%) であった。

(4) 排泄

1) 胆汁、尿及び糞中排泄

以下の検討結果を基に、本薬は、主に胆汁を介して糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

- 雄性ラットに、 ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与、又は 25mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、静脈内投与時ではそれぞれ 0.24 及び 107%、経口投与時ではそれぞれ 0.18 及び 101%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに、 ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与、又は 25mg/kg を単回経口投与し、放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率が検討された。投与 72 時間後までの放射能の胆汁、尿及び糞中排泄率は、静脈内投与時ではそれぞれ 65.4、0.62 及び 29.8、経口投与時ではそれぞれ 24.3、1.05 及び 65.0%であった。
- 雄性サルに、 ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回静脈内投与、又は 30mg/kg を単回経口投与し、

放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率は、静脈内投与時ではそれぞれ 0.59 及び 105%、経口投与時ではそれぞれ 0.71 及び 92.3%であった。

2) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていないものの、本薬は低分子化合物であり、脂溶性が高いこと (logP 値: 4.6) を考慮すると、乳汁中に移行する可能性は否定できない、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 0.5~100 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質を肝ミクロソームとインキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は、それぞれ、5、2、25 及び 2、2、70、20、30 並びに 0.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP2A6、2B6、2C8、2C9 及び CYP3A に対する本薬の K_i 値は、それぞれ 0.0316、5.34、16.7、0.241 及び 0.161 であった。また、CYP3A に対して、本薬は時間依存的阻害作用を示した (K_i : 1.47 $\mu\text{mol/L}$ 、 K_{inact} : 0.0642 min^{-1})。

上記の検討結果に加え、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に本薬 750mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は 1,440ng/mL (約 2.58 $\mu\text{mol/L}$) であること (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照)、臨床において CYP2A6 の基質 (レトゾール、テガフルール等) と併用される可能性は低いと考えること等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C9 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬 (0.25~2.5 $\mu\text{mol/L}$) を 48 時間処置し、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C9 及び 3A4) の mRNA 及び酵素活性が検討された。その結果、本薬 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 群において、CYP3A4 の mRNA は、溶媒群 (0.1%DMSO 溶液) の 3.24~8.74 倍に増加した一方、本薬処置による CYP3A の酵素活性の明確な増加は認められなかった。本薬投与により CYP3A4 の mRNA は増加した一方で CYP3A の酵素活性に変化が認められなかったことについて、本薬は、CYP3A に対する阻害作用を有するため (「1) 酵素阻害」の項参照)、本薬による酵素活性の増加が認められなかった可能性があると考え、と申請者は説明している。また、検討されたその他の CYP 分子種について、本薬処置による mRNA 及び酵素活性の明確な増加は認められなかった。

ヒト肝細胞に本薬 (0.25~2.5 $\mu\text{mol/L}$) を 48 時間処置し、UDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 分子種 (1A1、1A3、1A4 及び 1A8) の mRNA 発現量が検討された。その結果、検討されたいずれの UGT 分子種についても、本薬処置による mRNA 発現量の増加は認められなかった。

なお、ヒト肝細胞において、本薬 2.5 $\mu\text{mol/L}$ を超える濃度では細胞毒性が認められたことから、本薬による CYP 及び UGT 分子種に対する誘導作用について、本薬 2.5 $\mu\text{mol/L}$ を超える濃度での検討は実施できなかった、と申請者は説明している。上記の検討結果に加え、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に本薬 750mg を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は 1,440ng/mL (約 2.58 $\mu\text{mol/L}$) であること等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 及び UGT 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

以下の検討結果を基に、本薬はP-gpの基質であることが示唆された、と申請者は説明している。

- Caco-2細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体（3及び14 $\mu\text{mol/L}$ ）のP-gp、多剤耐性関連タンパク（以下、「MRP」）2又は乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）を介した輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体3及び14 $\mu\text{mol/L}$ でのefflux ratioは、P-gp、MRP2及びBCRP阻害剤非存在下では182及び19.5であり、P-gp阻害剤（LY335979 1 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下ではそれぞれ5.77及び6.46であった。また、 ^{14}C 標識体3 $\mu\text{mol/L}$ でのefflux ratioは、MRP2阻害剤（MK571 10 $\mu\text{mol/L}$ ）及びBCRP阻害剤（Ko143 1 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下では、それぞれ、41.5及び121であった。
- ヒトP-gpを発現させたブタ腎臓由来LLC-PK1細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体（2及び11 $\mu\text{mol/L}$ ）のP-gpを介した輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体2及び11 $\mu\text{mol/L}$ でのefflux ratioは、P-gp阻害剤（GF120918 4 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下ではそれぞれ1.22及び0.62、非存在下ではそれぞれ45.8及び4.14であった。
- ヒト有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）2、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1若しくは2B1、又はヒト有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1を発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^{14}C 標識体（5.0～6.3 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーター発現細胞株においても、 ^{14}C 標識体の細胞内への取込み活性は、トランスポーター非発現細胞株と比較して明確な差異は認められなかった。

また、以下の検討において、本薬は、P-gp、BCRP、OAT1、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT2 を阻害することが示されたが、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に本薬 750mg QD を反復経口投与した際の本薬の C_{max} は 1,440ng/mL（約 2.58 $\mu\text{mol/L}$ ）であること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照）、本薬の血漿タンパク結合率は 97.2%（「(2) 2) 血漿タンパク結合」の項参照）であること等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OAT1 及び 3、OATP1B1 及び 1B3、並びに OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒトP-gpを発現させたヒト乳癌由来MDA435T0.3細胞株又はCaco-2細胞株を用いて、P-gpを介したRhodamine123（0.1 $\mu\text{mol/L}$ ）及びジゴキシン（0.054 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（0.63～20又は1.0～25 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はRhodamine123及びジゴキシンの輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ4.5及び8.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒトBCRPを発現させたヒト卵巣癌由来IGROV1細胞株又はCaco-2細胞株を用いて、BCRPを介したBodipy FL prazosin（BDP、0.05 $\mu\text{mol/L}$ ）及びエストロン-3-硫酸の輸送に対する本薬（1.3～20又は1.0～25 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はBDP及びエストロン-3-硫酸の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ7.5及び8.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- Caco-2細胞株を用いて、MRP2を介したCDCFDA（1.0 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（1.0～25 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した結果、本薬は検討された最高濃度においても、MRP2に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトOAT1又は3を発現させたHEK293細胞株を用いて、OAT1又は3を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬（0.05～5 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬5 $\mu\text{mol/L}$ において、OAT1の基質の輸送を16.3%阻害した。一方、検討された最高濃度においても、本薬は、OAT3に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒトOATP1B1又は1B3を発現させたHEK293細胞株を用いて、OATP1B1又は1B3を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬（0.01～5 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬5 $\mu\text{mol/L}$ において、OATP1B1及び1B3の基質の輸送をそれぞれ

31.8及び24.1%阻害した。

- ヒトOCT1又は2を発現させたHEK293細胞株を用いて、OCT1又は2を介した各トランスポーター基質*に対する本薬（0.05～5 μ mol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬5 μ mol/Lにおいて、OCT2の基質の輸送を35.4%阻害した一方、検討された最高濃度においても、本薬は、OCT1に対して明確な阻害作用を示さなかった。

*: 各トランスポーターの基質として、OAT1に対しては³H標識したcidofovir（1.4 μ mol/L）、OAT3に対しては³H標識したエストロン-3-硫酸（0.73 μ mol/L）、OATP1B1及び1B3に対しては³H標識したエストラジオール-17 β -D-グルクロニド（1.6 μ mol/L）、OCT1に対しては³H標識したN-メチル-4-フェニルピリジニウム（7.3nmol/L）、OCT2に対しては¹⁴C標識したメトホルミン（11.3nmol/L）が用いられた。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、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は受入れ可能と判断した。

(1) 組織分布について

機構は、本薬又は代謝物のメラニンへの結合が示唆されていることから、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時において安全性上問題となる可能性について説明を求め、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の結果を考慮すると、本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬がメラニン含有組織に蓄積する可能性があると考えられる。しかしながら、下記の点を考慮すると、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布が、臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、本薬投与による眼、皮膚等のメラニン含有組織に対する毒性所見は認められていないこと（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 6) サル 39 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）。
- ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした 2 つの国際共同第 II 相試験（以下、それぞれ「A2201 試験」及び「A2203 試験」）において、眼障害は、A2201 試験及び A2203 試験でそれぞれ 8.6%（12/140 例）及び 8.1%（10/124 例）、皮膚及び皮下組織障害は、A2201 試験及び A2203 試験でそれぞれ 35.7%（50/140 例）及び 29.8%（37/124 例）に認められ、このうち、Grade 3 以上の事象は、A2201 試験で眼の障害 1 例、A2203 試験で発疹、斑状丘疹状皮膚及び光線過敏性反応各 1 例で認められたが、いずれも投与中止に至る事象ではなく、休薬により管理可能であったこと。なお、白人と比較して日本人で発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象は、A2203 試験における斑状丘疹状皮膚及び光線過敏性反応各 1 例のみであった。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、本薬は、主に CYP3A で代謝されることが示されたこと（「<提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）から、本薬と、CYP3A の阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施された（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 薬物相互作用試験」の項参照）。また、*in vitro* 試験の結果、本薬は、CYP2C9、CYP3A、P-gp 及び BCRP を阻害すること、並びに P-gp の基質となること（「<提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」及び「<提出された資料の概略> (5) 3) トランスポーター」の項参照）が示唆された。申請者は、本薬と、CYP2C9、CYP3A、P-gp 及び BCRP の基質、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施について、以下のように説明している。

海外において、本薬と、CYP2C9 基質（ワルファリン）及び CYP3A 基質（ミダゾラム）との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験（CLDK378A2103 試験）を実施する予定である。一方、下記の理由から、本薬と、P-gp 及び BCRP の基質、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験の実施は予定していない。

- 現時点において、本薬と P-gp 又は BCRP 基質との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていないこと。
- ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした A2201 試験及び A2203 試験における全有害事象の発現率は、P-gp 阻害剤併用患者では 100% (6/6 例) 及び 100% (2/2 例) であり、非併用患者では 100% (134/134 例) 及び 99.2% (120/121 例) であった。また、Grade 3 以上の有害事象の発現率は、P-gp 阻害剤併用患者では 33.3% (2/6 例) 及び 50% (1/2 例) であり、非併用患者では 70.1% (94/134 例) 及び 65.3% (79/121 例) であった。以上より、本薬と P-gp 阻害剤を併用した患者数は限られているものの、現時点において、本薬と P-gp 阻害剤を併用した際に薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は示唆されていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP2C9 及び 3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要であると考えことから、CLDK378A2103 試験成績については、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。

また、本薬と P-gp 及び BCRP の基質、並びに P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、現時点までに実施された臨床試験において、当該相互作用に起因すると考えられる安全性上の重大な懸念は認められていないと考える。しかしながら、P-gp 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、本薬の適正使用のために重要であると考えことから、当該情報については、今後も情報収集を行い、有益な情報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。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

in vivo 試験において、特記しない限り、溶媒として 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

サル用量漸増単回経口投与毒性試験（参考資料）

カニクイザル（雄 2 例）に本薬 20、60、120 又は 250mg/kg/日がそれぞれ 1、6、12 及び 19 日目に経口投与された。

試験期間中に死亡は認められなかった。120mg/kg 以上の投与後に下痢、軟便、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びクレアチンキナーゼの高値、並びにコレステロールの低値が認められた。250mg/kg の投与後に飼料混入嘔吐が認められた。

以上より、本試験における概略の致死量は 250mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット（Wistar Hannover、雌雄各 10～16 例/群）に本薬 0（溶媒）、7.5、25 又は 75mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。0 及び 75mg/kg/日群の雌雄各 6 例/群では、投与終了後 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

75mg/kg/日群では、体重及び摂餌量の減少等が認められたことから、投与 9 日目から 4 日間休薬した後、50mg/kg/日に減量して投与が再開された。

試験期間中に死亡は認められなかった。25mg/kg/日以上で、体重増加抑制、好中球数、フィブリノゲン、グロブリン及びインスリンの高値、アルブミン/グロブリン比の低値、肝外胆管のびらん及び過形成、肝外胆管の上皮の炎症性細胞浸潤、壊死及び空胞化、肝内胆管の上皮空胞化、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節へのマクロファージ集簇並びに膵臓間質の炎症性細胞浸潤が認められた。75mg/kg/日群で、単球数、血小板数、AST、ALT及びカリウムの高値、アルブミンの低値、肝外胆管の拡張及び有糸分裂像の増加、脾臓、胸腺、前立腺及び下垂体重量の減少、腸間膜リンパ節の洞組織球症、膵臓の腺房萎縮並びに肺泡マクロファージ及び肝内胆管上皮内の層状構造物が認められた。加えて、リンパ球数、カルシウム及びグルコースの高値並びに網状赤血球数、尿素、マグネシウム及び無機リンの低値が認められたが、当該所見は本薬の投与量を50mg/kg/日に減量した後、回復した。

回復期間終了時において、いずれの所見も回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は7.5mg/kg/日と判断された。

2) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット (Wistar Hannover、雌雄各 10~16 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10 又は 30mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。0 及び 30mg/kg/日群の雌雄各 6 例/群では、投与終了後 8 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

試験期間中に死亡は認められなかった。3mg/kg/日以上で、肝外胆管の変性・壊死、拡張、びらん・潰瘍、過形成、慢性炎症及び上皮空胞化並びに大十二指腸乳頭の変性・壊死及び上皮空胞化が認められた。10mg/kg/日以上で、甲状腺刺激ホルモンの高値及び肝内胆管の上皮空胞化が認められた。30mg/kg/日群で、体重増加抑制、摂餌量の減少、血小板数、フィブリノゲン、総タンパク、カルシウム、トリヨードサイロニン、サイロキシン、コレステロール及びグロブリンの高値、アルブミン、アルブミン/グロブリン比及びトリグリセリドの低値、肝外胆管の腫大、大十二指腸乳頭の慢性炎症、過形成及び内腔拡張、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇並びに腸間膜リンパ節へのマクロファージ集簇が認められた。血小板数、フィブリノゲン及び総タンパクの高値は、病理学的所見の炎症性変化に関連した所見と判断された。また、甲状腺刺激ホルモン、トリヨードサイロニン及びサイロキシンの高値は、甲状腺及び下垂体において重量変化及び病理学的所見は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

回復期間終了時において、いずれの所見も回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は3mg/kg/日未満と判断された。

3) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

ラット (Wistar Hannover、雌雄各 20~30 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10 又は 20mg/kg/日が 26 週間反復経口投与された。0 及び 20mg/kg/日群の雌雄各 10 例/群では、投与終了後 8 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

試験期間中に投与に関連すると考えられる死亡は認められなかった。3mg/kg/日以上の群で、マグネシウム及び無機リンの低値、肝外胆管の変性・壊死、びらん・潰瘍、過形成、慢性炎症及び上皮空胞化、肝門部結合組織の慢性炎症並びに腸間膜リンパ節へのマクロファージ集簇が認められた。10mg/kg/日以上で、グロブリンの高値、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低値、大十二指腸乳頭の変性・壊死、上皮空胞化及び慢性炎症、肝内胆管の上皮空胞化並びに肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇が認められた。20mg/kg/日群で、体重増加抑制、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及びトリグリセリドの低値、肺の退色、肝外胆管の拡張・腫大並びに大十二指腸乳頭の上皮過形成が認められた。

回復期間終了時において、いずれの所見も回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は3mg/kg/日未満と判断された。なお、3mg/kg/日群におけるAUC_{0-24h} (1,760ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約0.07倍であった。

*: 国内第I相試験 (X1101 試験) において、日本人固形癌患者に本薬750mgをQDで経口投与したときのAUC_{0-24h}は26,400ng・h/mLであった。

4) サル4週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各3~5例/群) に本薬0 (溶媒)、3、10又は30mg/kg/日が4週間反復経口投与された。0及び30mg/kg/日群の雌雄各2例/群では、投与終了後4週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

試験期間中に死亡は認められなかった。10mg/kg/日群の雄で、甲状腺の小型化が認められ、10mg/kg/日以上群の雄で、甲状腺重量の低値及び甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化が認められた。甲状腺の変化は雄でのみ認められていること及びサルの甲状腺の重量及び形態は一般的にばらつきが大きいことから、本薬投与との関連性は不明とされた。甲状腺の変化が認められた動物では、体重や一般状態に甲状腺機能低下を示唆する変化は認められていないことから、当該変化の毒性学的意義は低いと判断された。また、10mg/kg/日以上群の雌及び30mg/kg/日群の雄で、腸間膜リンパ節の洞組織球症、30mg/kg/日群で、ALTの上昇、胆膵管膨大部の上皮のびらん、過形成、空胞化及び胆膵管膨大部の粘膜下組織の泡沫状マクロファージ浸潤、胆膵管膨大部及び隣接する十二指腸粘膜の好中球浸潤、膵臓のチモーゲン顆粒の減少並びに胸腺のリンパ球枯渇が認められた。10mg/kg/日群の雌で認められた腸間膜リンパ節の洞組織球症は軽度であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

回復期間終了時において、30mg/kg/日群の雄1例で甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化が認められたが、その他の所見はいずれも回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

5) サル13週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各4~6例/群) に本薬0 (溶媒)、3、10又は30mg/kg/日が13週間反復経口投与された。0及び30mg/kg/日群の雌雄各2例/群では、投与終了後8週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

試験期間中に死亡は認められなかった。3mg/kg/日以上群の雄で、嘔吐が認められた。30mg/kg/日群で、液状便、ALTの高値、肝管、胆嚢管、総胆管及び大十二指腸乳頭における炎症性細胞浸潤、上皮空胞化等、肝内胆管周囲の炎症性細胞浸潤が認められた。嘔吐及び液状便は散発的であり、かつ体重及び摂餌量への影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。ALTの高値は肝臓に関連する病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は低いと判断された。肝管、胆嚢管、総胆管、大十二指腸乳頭及び肝内胆管周囲の病理組織学的変化はいずれも軽度であることから、毒性学的意義は低いと判断された。30mg/kg/日群の雄で、甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺濾胞細胞のびまん性過形成が認められたが、当該所見は雄1/4例のみで認められた変化であることに加え、サル39週間反復経口投与毒性試験 (「(2) 6) サル39週間反復経口投与毒性試験」の項参照) の30mg/kg/日群では甲状腺の変化は認められなかったことから、甲状腺の変化は本薬投与に関連した変化ではないと判断された。

回復期間終了時において、いずれの所見も回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は30mg/kg/日と判断された。

6) サル39週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル (雌雄各4~6例/群) に本薬0 (溶媒)、3、10又は30mg/kg/日が39週間反復経口投与された。0及び30mg/kg/日群の雌雄各2例/群では、投与終了後8週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

10mg/kg/日群の雄 1/4 例に水様便が繰り返し認められ、試験途中で切迫屠殺された以外に、試験期間中に死亡は認められなかった。切迫屠殺例では、胃腸管に単核細胞及び好酸球の浸潤が認められたものの、用量相関性が認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。10mg/kg/日以上群で、大十二指腸乳頭における炎症性細胞浸潤の発現頻度増加及び粘膜固有層のマクロファージ浸潤並びに腸間膜リンパ節の洞組織球症が認められた。30mg/kg/日群で、流涎、体重増加抑制、ALT の高値並びに総胆管及び胆嚢管の炎症性細胞浸潤が認められた。いずれの所見も軽度であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

回復期間終了時において、いずれの所見も回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。なお、30mg/kg/日群における AUC_{0-24h} (24,100ng・h/mL) は、臨床曝露量*の約 0.9 倍であった。

*: 国内第 I 相試験 (X1101 試験) において、日本人固形癌患者に本薬 750mg を QD で経口投与したときの AUC_{0-24h} は 26,400ng・h/mL であった。

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA102 及び TA97a) を用いた復帰突然変異試験において、遺伝子突然変異誘発性は示されなかった。

2) ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、本薬 2.0 μ g/mL 以上の濃度で、代謝活性化系非存在下及び存在下いずれにおいても染色体数的異常 (倍数性) の誘発が認められたものの、染色体構造異常の増加は認められなかった。

3) 小核試験

ヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験 (参考資料) において、2.6 μ g/mL 以上の濃度で弱い小核誘発性が認められたものの、ラットを用いた小核試験 (評価資料) において、臨床推奨用量での曝露量*1 と比較して十分な曝露が推察される用量*2 で小核誘発性が認められなかったことから、本薬が臨床において小核誘発性を示す可能性は低いと判断された。

*1: 国内第 I 相試験 (X1101 試験) において、日本人固形癌患者に本薬 750mg を QD で経口投与したときの AUC_{0-24h} は 26,400ng・h/mL であった。

*2: ラット 4 週間反復経口投与毒性試験における 75mg/kg/日群の投与 1 日目の AUC_{0-24h} は 41,200ng・h/mL であり、ラットを用いた小核試験における 2,000mg/kg 投与時の AUC_{0-24h} は 41,200ng・h/mL を上回ると推定された。

(4) がん原性試験

本薬は進行・再発の NSCLC の治療を目的としているため、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) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は進行・再発の NSCLC の治療を目的としているため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

雌雄受胎能への影響について、ラットを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験及びサルを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験 (「(2) 反復投与毒性試験」の項参照) において、雌雄生殖器に本薬投与に関連した病理組織学的所見が認められなかったことから、本薬が雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) 胚・胎児発生に関する試験

i) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (Wistar Hannover、27～29 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、10 又は 50mg/kg/日 が妊娠 6～17 日目に反復経口投与された。各群 3～5 例ではトキシコキネティクス (以下、「TK」) が検討された。

試験期間中に死亡は認められなかった。母動物では、50mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胚・胎児では、50mg/kg/日群で背景データ (47.9～70.6%) を上回る骨格変異全体の発現頻度の高値 (77.0%) が認められたものの、個別の骨格変異の発現頻度が対照群と同程度であったことから、本薬投与との関連性は低いと判断された。

以上より、本試験における母動物及び胎児に対する無毒性量は、それぞれ 10 及び 50mg/kg/日と判断された。

なお、母動物において投与量の増加に伴う本薬の曝露量の増加が認められ、母動物の血漿中濃度は胎児の血漿中濃度の 7～20 倍であった。また、母動物及び胎児に対する無毒性量 (10 及び 50mg/kg/日) における AUC_{0-24h} (2,940 及び 14,900ng・h/mL) は、それぞれ臨床曝露量*の約 0.1 及び 0.6 倍であった。

*: 国内第 I 相試験 (X1101 試験) において、日本人固形癌患者に本薬 750mg を QD で経口投与したときの AUC_{0-24h} は 26,400ng・h/mL であった。

ii) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト、23～25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、2、10 又は 25mg/kg/日 が妊娠 7～20 日目に反復経口投与された。各群 3～5 例では TK が検討された。

投与過誤が原因と考えられる一般状態不良により、25mg/kg/日群の 1/20 例を妊娠 18 日に切迫殺した以外に、試験期間中に投与に関連すると考えられる死亡は認められなかった。

母動物では、25mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胚・胎児では、2mg/kg/日以上群で胸骨分節の骨格変異の発現頻度の高値 (42.9～51.4%) が認められたものの、用量依存性が認められず、背景データ (22.8～74.0%) の範囲内の変化であったことから、本薬投与との関連性は低いと考えられた。

以上より、本試験における母動物及び胎児に対する無毒性量は、それぞれ 10 及び 25mg/kg/日と判断された。

なお、母動物において投与量の増加に伴う本薬の曝露量の増加が認められ、母動物の血漿中濃度は胎児の血漿中濃度の 12.8～18.9 倍であった。また、母動物及び胎児に対する無毒性量 (10 及び 25mg/kg/日) における AUC_{0-24h} (2,340 及び 11,200ng・h/mL) は、それぞれ臨床曝露量*の約 0.1 及び 0.4 倍であった。

*: 国内第 I 相試験 (X1101 試験) において、日本人固形癌患者に本薬 750mg を QD で経口投与したときの AUC_{0-24h} は 26,400ng・h/mL であった。

なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の高用量における母動物の曝露量は、臨床推奨用量における曝露量と比較して低く (AUC_{0-24h} においてラットで約 0.6 倍、ウサギで約 0.4 倍)、臨床使用において胎児に骨格変異が生じる可能性は否定できないことから、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨、及び妊娠可能な婦人は適切な避妊を行う旨を注意喚起する、と申請者は説明している。

(6) その他の毒性試験

1) 不純物の安全性評価

原薬中に含有される 不純物A* 及び 不純物B* の規格値 (いずれも ■%以下) が「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」(平成 14 年 12 月 16 日付け 医薬審発第 1216001 号) において、安全性の評価が必要とされている閾値を上回っていたことから、当該不純物の安全性が検討された。

不純物A* 及び不純物B* の一般毒性については、ラット及びサル 4 週間反復経口投与毒性試験における高用量投与時の当該不純物の推定投与量が、臨床使用時の当該不純物の最大摂取量*を上回っていた（「(2) 1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験」及び「(2) 4) サル 4 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）ことから、当該不純物の規格値上限までの安全性は確認されているものとする、と申請者は説明している。

不純物A* 及び不純物B* の遺伝毒性については、①復帰突然変異試験において復帰突然変異誘発性が認められなかったこと、②染色体異常試験において染色体数的異常が認められた濃度における当該不純物の濃度は臨床使用時の当該不純物の推定最大曝露量を上回っていたこと（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）、並びに③DEREK (v.4.0.5)、Case Ultra (v.1.5.0.1) 及び Sarah (v.1.1.2) を用いた *in silico* 解析の結果、いずれの不純物についても遺伝毒性を示唆する結果は得られなかったことから、本薬の臨床使用時に当該不純物による遺伝毒性が発現するリスクは低いと考える、と申請者は説明している。

: 不純物A 及び不純物B* の規格値（上限量）を基に、ヒトに本薬 750mg/日を投与した際に含まれ得る不純物A*及び不純物B* の最大量を算出。

2) 光毒性試験

本薬は、■■■■ nm の ■■■■、■■■■ nm に ■■■■ を ■■■■ ことから、本薬の光毒性が検討された。

i) *in vitro* 光毒性試験（参考資料）

マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が 2 回実施され、UV-A 照射下及び非照射下における本薬の細胞毒性が評価された結果、光刺激係数は、それぞれ 5.1 及び 8.1 であり、本薬は光毒性を有することが示唆された。

ii) マウスを用いた *in vivo* 光毒性試験

アルビノマウス（雌 6 例/群）に本薬 0、10、30 又は 100mg/kg/日を経口投与後、紫外線照射する試験が実施された結果、光毒性を示唆する所見は認められなかった。なお、30mg/kg/日以上群で、半眼、100mg/kg/日群で自発運動低下が認められたものの、いずれも一過性の所見であり、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本薬は光毒性を示す可能性は低いと判断された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

甲状腺への影響について

機構は、サル 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験において、甲状腺ホルモンの増加又は甲状腺における病理組織学的変化が認められたことから、当該ホルモンの増加及び病理組織学的変化と本薬投与の関連及び本薬の臨床使用時に甲状腺への影響が認められる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サル 4 週間反復経口投与毒性試験で認められた、甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化について、本薬投与との関連は否定できないと考える。しかしながら、サルの甲状腺の形態は無処置動物においても個体差が大きく、甲状腺の変化が認められた動物では体重や一般状態に甲状腺機能低下を示唆する変化は認められていないことから、当該変化の毒性学的意義は低いと考える。また、サル 13 週間反復経口投与毒性試験で認められた、甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺濾胞細胞の過形成は、30mg/kg/日群の雄 1/4 例のみで認められた変化であることに加え、サル 39 週間反復経口投与毒性試験の 30mg/kg/日群では甲状腺の変化は認められなかったことから、甲状腺の変化は本薬投与に関連した変化で

はないと考える。なお、本薬の臨床試験において、投与に関連すると考えられる甲状腺への影響は認められていない。

以上より、甲状腺の変化と本薬投与の関連性は低いと考えることから、サル4週間及び13週間反復経口投与毒性試験で認められた甲状腺の変化について情報提供する必要性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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>

セリチニブ（以下、「本薬」）の臨床試験で使用された製剤として、カプセル剤（ \blacksquare 、 \blacksquare 及び150mg）及び \blacksquare （ \blacksquare mg）がある（下表）。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用されたカプセル剤150mgと同一の処方である。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	含量	試験名
カプセル剤	\blacksquare 、 \blacksquare 及び150mg	海外第 I 相試験（CLDK378X2101試験）
	\blacksquare 及び150mg	国内第 I 相試験（CLDK378X1101試験）、海外第 I 相試験（CLDK378A2101試験）
	150mg	海外第 I 相試験（CLDK378A2104、CLDK378A2105試験、CLDK378A2106試験及び CLDK378A2108試験）、国際共同第 II 相試験（CLDK378A2201試験及び CLDK378A2203試験）
\blacksquare	\blacksquare mg	海外第 I 相試験（CLDK378A2108試験）

(1) 定量法

海外第 I 相試験（CLDK378A2108 試験）におけるヒト血漿中の本薬の定量は、レーザーダイオード熱脱離・大気圧化学イオン化・タンデム質量分析（LDTD-APCI-MS/MS）法（定量下限：5ng/mL）により行われ、その他の臨床試験におけるヒト血漿中の本薬の定量は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法（定量下限：1ng/mL）により行われた。

(2) 海外第 I 相試験（5.3.1.1-1：CLDK378A2101 試験<20 \blacksquare 年 \blacksquare 月～ \blacksquare 月>）

健康成人 28 例を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 500mg を①絶食下（投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間以上絶食）若しくは低脂肪食（総カロリー約 330kcal、うち脂質約 20%）摂取後、又は②絶食下若しくは高脂肪食（総カロリー約 1,000kcal、うち脂質約 50%）摂取後に単回経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 14 日間とされた。

絶食下、低脂肪食後又は高脂肪食後に本薬を投与した際の本薬の薬物動態（以下、「PK」）パラメータは下表のとおりであった。絶食下投与に対する低脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間（以下、「CI」）]*は、それぞれ 1.43 [1.21, 1.71] 及び 1.58 [1.34, 1.86]、絶食下投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI]*は、それぞれ 1.41 [1.18, 1.68] 及び 1.73 [1.46, 2.05] であり、絶食下と比較して低脂肪又は高脂肪食後投与で、本薬の曝露量が増加することが示された。当該結果が得られた理由について、食事の摂取により胆汁酸等の消化液の分泌が促進されたことにより、本薬の溶解性が上昇し、消化管での本薬の吸収量が増加した可能性があると考え、と申請者は説明している。

*：投与条件、期間及び投与順を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。

絶食下又は食後投与した際の本薬の PK パラメータ

投与条件	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
絶食下	27	159 (43.5)	8.0 (6.0, 12.0)	36.2 (23.9)	6,910 (41.8)
低脂肪食後	14	220 (19.7)	7.0 (3.0, 12.1)	34.6 (11.9)	10,300 (22.6)
高脂肪食後	14	235 (29.4)	10.0 (6.0, 12.0)	34.2 (15.2)	12,700 (31.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、* : 中央値 (範囲)

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-2 : CLDK378A2108 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 12 例を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 750mg (150mg カプセルを 5 カプセル) を絶食下 (投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間以上絶食) 又は軽食 (総カロリー約 118 又は 275kcal、うち脂質約 11 又は 4.6%) 摂取後に単回経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 16 日間とされた。

本薬を絶食下又は軽食摂取後に投与した際の PK パラメータは下表のとおりであった。絶食下投与に対する軽食摂取後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] *は、それぞれ 1.45 [1.15, 1.82] 及び 1.54 [1.19, 1.99] であり、絶食下と比較して、軽食摂取後で曝露量が増加することが示された。

* : 投与条件、期間及び投与順を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。

絶食下又は食後投与した際の本薬の PK パラメータ

投与条件	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
絶食下	213 (71.7)	6.0 (6.0, 10.0)	35.6 (13.0)	9,390 (82.2)
軽食後	308 (39.9)	8.0 (6.0, 10.1)	40.2 (25.2)	14,500 (41.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、n=12、* : 中央値 (範囲)

また、健康成人 12 例を対象に、本薬 750mg (150mg 錠を 5 錠又は 150mg カプセルを 5 カプセル) を絶食下で単回経口投与し、本薬の 150mg カプセルに対する 150mg 錠の相対的バイオアベイラビリティが検討された。その結果、150mg カプセルに対する 150mg 錠の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.03 [0.86, 1.24] 及び 1.04 [0.82, 1.32] であった。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (CLDK378A2101 試験及び CLDK378A2108 試験) の結果、本薬の曝露量は食事摂取により上昇することが示唆された (「<提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」及び「<提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照)。また、国際共同第 II 相試験 (CLDK378A2201 試験、以下「A2201 試験」) では、本薬の投与時期を、試験開始時点では「食事の 2 時間以上前又は食事の 2 時間以上後」と規定し、本薬の有効性及び安全性が示された。なお、当該規定は、試験実施中に、患者の利便性等を考慮し、「食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後」と変更されたものの、当該変更は全ての患者の組入れが終了した後に行われたこと、及び試験実施計画書では毎日同じ時間に本薬を投与することが規定されていたことから、A2201 試験において本薬が投与された患者全例で、本薬は食事の 2 時間以上前又は食事の 2 時間以上後に投与された。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、食事の前後 2 時間以内は本薬の服用を避ける必要がある旨を注意喚起した上で、用法・用量において本薬を空腹時に投与する旨を設定する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響について

申請者は、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）の投与等に伴う胃内pHの上昇が本薬のPKに及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬の溶解度は、pH 1.0の溶液（11.9mg/mL）と比較して、pH 6.8の溶液（0.01mg/mL）で低下することから、低胃酸状態、PPIの投与等に伴う胃内pHの上昇により、本薬の吸収量が減少し、曝露量は低下する可能性があると考えられる。したがって、本薬のPKに及ぼすPPI（エソメプラゾール）の影響を検討することを目的とした臨床試験（CLDK378A2113試験）を実施する予定であり、20■■年■■月に試験成績が得られる予定である。なお、A2201試験において、PPI等の胃内pHを上昇させる薬剤を併用した患者（64/140例）*と併用しなかった患者（73/140例）との間で、本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったことから、現時点では、胃内pHの変動に伴う臨床上的問題は認められていないと考える。

*：胃内pHを上昇させる薬剤を本薬の投与期間の50%以上で併用した患者。なお、併用薬剤の投与開始又は終了日が不明な患者3例については解析から除外した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

胃内pHの上昇により、本薬の曝露量が低下する可能性があることについては、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、今後実施予定であるCLDK378A2113試験については、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>

健康成人及び悪性腫瘍患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール（以下、「KCZ」）又はリファンピシン（以下、「RFP」）との併用投与時について検討された。

(1) 健康成人

海外第I相試験（5.3.3.1-1：CLDK378A2105試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人6例（PK解析対象は6例）を対象に、本薬の代謝物及びマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C標識した本薬750mgを絶食下で単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度、並びに血漿中本薬及び代謝物濃度が検討された。

血漿及び血液における本薬及び放射能のPKパラメータは下表のとおりであった。投与144時間後までに得られた血漿中には、主に未変化体が検出され（血漿中総放射能の81.9%）、検出された血漿中代謝物は血漿中総放射能の2.3%以下であった。また、投与24時間後における放射能の血液/血漿中濃度比は1.65であった。

投与15日後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する%）は、それぞれ1.3及び91.0%であった。糞中には、主に未変化体が検出され（投与放射能の68.0%）、主な糞中代謝物として、M35.8（一酸化体）及びM23.6（脱アルキル化体）が検出された（それぞれ投与放射能の6.5及び3.9%）。

本薬及び放射能の PK パラメータ

測定対象	測定試料	C _{max} (ngEq./mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ngEq.・h/mL)	AUC _{inf} (ngEq.・h/mL)	CL/F (L/h)
放射能	血液	373 (48.7)	6 (6, 10)	—	6,620 (49.0)	—	—
	血漿	244 (57.3)	6 (6, 10)	47.3 (14.4)	—	12,560 (67.7)	—
本薬	血漿	200 (61.2)	8 (6, 12)	40.8 (15.5)	—	9,509 (75.1)	79.0 (75.0)

幾何平均値（幾何変動係数%）、n=6、—：該当せず、*：中央値（範囲）

(2) 悪性腫瘍患者

1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2-4 : CLDK378X1101 試験<2012 年 6 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 8 月 2 日] >)

未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者 19 例（PK 解析対象は 18 例）を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は、用量漸増パート及び拡大パートから構成され、用法・用量は、①用量漸増パートにおいては、本薬 300、450、600 又は 750mg を食事の 2 時間後に単回経口投与し、2 日間休薬後、1 日 1 回（以下、「QD」）、食事の 2 時間後に反復経口投与することとされ、②拡大パートにおいては、本薬 750mg を食事の 2 時間後に単回経口投与し、2 日間休薬後、食事の 2 時間後に QD 反復経口投与することとされた。なお、本薬投与 2 時間後までは食事を摂取しないこととされた。

用量漸増パートにおける本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬 750mg 投与時における、単回投与時に対する反復投与時（第 8 及び 22 日目）の AUC_{0-24h} の比は、それぞれ 8.3 及び 7.3 であり、単回投与時から予測される累積率より高値を示したことから、反復投与により、本薬の曝露量は増加することが示された。当該理由について、本薬はシトクロム P450（以下、「CYP」）3A を時間依存的に阻害することが示唆されていること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 1) 酵素阻害」の項参照）から、本薬の反復投与により、本薬の代謝酵素である CYP3A が阻害されたことに起因すると考える、と申請者は説明している。

単回投与時における本薬の PK パラメータ（用量漸増パート）

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)
300	2 ^{*2}	166、170	4.2、6.0	19.7、24.5	2,730、2,780	42.6、59.2
450	5	48.1 (176)	5.9 (3.0, 24.1)	21.6、30.5 ^{*2*3}	648 (169)	94.0、829 ^{*2*3}
600	4	126 (245)	6.0 (4.0, 6.0)	30.5 (11.6)	2,080 (270)	26.4、893 ^{*2*3}
750	6	192 (46.0)	6.0 (2.9, 72.0)	33.2 (12.9)	3,160 (66.9)	123 ^{*4}

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：個別値、*3：n=2、*4：n=1

反復投与時における本薬の PK パラメータ（用量漸増パート）

投与量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	CL _{ss} /F (L/h)
300	8	3	510 (41.3)	3.0 (3.0, 8.0)	10,000 (47.6)	29.9 (47.6)
	22	2 ^{*2}	825、908	6.0、6.0	—	—
450	8	5	837 (25.1)	4.0 (0, 7.9)	18,100 (22.7) ^{*3}	24.9 (22.7) ^{*3}
	22	5	977 (11.1)	6.0 (4.0, 8.1)	20,600 (20.5) ^{*4}	21.8 (20.5) ^{*4}
600	8	4	880 (87.1)	3.4 (1.0, 4.0)	14,100 (83.7) ^{*4}	42.5 (83.7) ^{*4}
	22	4	1,020 (64.6)	4.9 (3.9, 8.0)	10,600、32,200 ^{*2*5}	18.6、56.6 ^{*2*5}
750	8	6	1,210 (17.3)	7.0 (3.0, 23.8)	25,400 (17.3) ^{*6}	29.6 (17.3) ^{*6}
	22	3	1,440 (25.5)	1.9 (0, 6.0)	22,300、30,500 ^{*2*5}	24.6、33.6 ^{*2*5}

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：該当せず、*1：中央値（範囲）、*2：個別値、*3：n=4、*4：n=3、*5：n=2、*6：n=5

2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2-3 : CLDK378X2101 試験<2011 年 1 月～実施中 [データカットオフ : 2013 年 8 月 2 日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者 304 例 (①用量漸増パート 59 例、②拡大パート 245 例) (PK 解析対象は①59 例、②242 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は、用量漸増パート及び拡大パートから構成され、用法・用量は、①用量漸増パートにおいては、本薬 50～750mg を空腹時 (食事の 2 時間以上前かつ食事の 2 時間以上後) に単回経口投与し、2 日間休薬後、空腹時に QD 反復経口投与することとされ、②拡大パートにおいては、本薬 750mg を空腹時に QD 反復経口投与することとされた。

用量漸増パートにおける単回投与及び 8 日間反復投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。パワーモデルを用いた線形回帰分析を行った結果、単回投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について、検討された用量範囲 (50～750mg) において概ね用量比例性が認められた、と申請者は説明している。

単回投与時における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
50	1	13.1	6.0	19.5	226	126	3,540
100	2 ^{*2}	27.3, 31.5	6.0, 24.0	19.4 ^{*3}	433, 504	116 ^{*3}	3,250 ^{*3}
200	2 ^{*2}	23.5, 68.9	4.2, 6.0	33.2 ^{*3}	487, 1,010	77.5 ^{*3}	3,720 ^{*3}
300	3	198 (41.5)	4.0 (4.0, 6.0)	30.1 (10.0)	3,440 (44.7)	34.6, 57.2 ^{*2*4}	1,340, 2,630 ^{*2*4}
400	12	120 (80.9)	5.0 (3.0, 6.7)	30.7 (39.1) ^{*5}	1,920 (78.0)	95.9 (58.6) ^{*6}	3,470 (74.4) ^{*6}
500	8	153 (86.5)	4.0 (3.0, 23.5)	31.1 (11.1) ^{*7}	2,350 (87.9)	147 (170) ^{*8}	6,230 (218.9) ^{*8}
600	9	212 (59.7)	6.0 (3.0, 24.1)	37.6 (24.6) ^{*9}	3,590 (53.4)	43.2, 49.5 ^{*2*4}	1,930, 2,050 ^{*2*4}
700	4	206 (146)	6.0 (4.0, 25.0)	38.9 (98.4) ^{*8}	3,450 (138)	52.1, 85.2 ^{*2*4}	1,610, 3,400 ^{*2*4}
750	10	186 (127)	6.0 (4.0, 23.8)	40.6 (34.7) ^{*10}	3,390 (121)	88.5 (163) ^{*8}	4,230 (164.4) ^{*8}

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : 個別値、*3 : n=1、*4 : n=2、*5 : n=10、*6 : n=5、*7 : n=7、*8 : n=3、*9 : n=6、*10 : n=9

反復投与時 (投与 8 日目) における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	CL _{ss} /F (L/h)
50	2 ^{*2}	19.4, 32.4	2.0, 2.9	327, 578	86.5, 153
100	2 ^{*2}	66.3, 88.8	3.0, 4.0	1,150, 2,010	49.7, 87.0
200	3	212 (18.0)	3.0 (3.0, 8.0)	4,150 (32.2)	48.2 (32.2)
300	3	381 (168)	4.0 (3.0, 7.2)	2,320, 25,300 ^{*2*3}	11.9, 129 ^{*2*3}
400	13	419 (69.7)	6.1 (3.0, 24.0)	7,680 (77.4) ^{*4}	52.1 (77.4) ^{*4}
500	9	641 (40.0)	4.0 (1.9, 6.0)	12,300 (37.4)	40.7 (37.4)
600	9	688 (68.3)	4.0 (0, 23.6)	14,700 (71.7) ^{*5}	40.8 (71.7) ^{*5}
700	5	1,140 (37.7)	6.0 (2.0, 24.0)	35,000, 35,400 ^{*2*3}	19.8, 20.0 ^{*2*3}
750	8	674 (76.2)	5.0 (3.0, 8.0)	13,900 (74.8)	53.9 (74.8)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : 個別値、*3 : n=2、*4 : n=9、*5 : n=7

また、拡大パートにおける第 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、203ng/mL 及び 3,340ng·h/mL、第 22 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、1,010ng/mL 及び 22,600ng·h/mL であり、第 1 日目に対する第 22 日目の AUC_{0-24h} の比は 6.2 であった。

(4) 薬物相互作用試験

1) KCZ との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : CLDK378A2104 試験<2011 年 1 月～1 月>)

健康成人 19 例を対象に、本薬の PK に及ぼす KCZ (CYP3A 阻害剤) の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された (下表)。用法・用量は、本薬 450mg を

第1及び18日目に経口投与し、KCZ 1回 200mg を第15～28日目に1日2回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対する本薬とKCZとの併用投与時における本薬のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比[90%CI]*は、それぞれ1.22 [1.07, 1.39]及び2.86 [2.46, 3.33]であった。以上より、CYP3A阻害剤との併用により、本薬の曝露量が上昇することが示されたことから、CYP3A阻害剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

*: ケトコナゾール併用の有無を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。

本薬単独又はKCZ併用投与時における本薬のPKパラメータ

	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
本薬単独	18	133 (34.9)	6.0 (6.0, 12.0)	47.7 (32.9)	5,760 (43.4)
KCZ併用	19	164 (40.3)	10.0 (6.0, 11.9)	52.0 (30.1)	16,600 (47.2)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*: 中央値 (範囲)

2) RFPとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2: CLDK378A2106試験<21年 月～ 月>)

健康成人19例(PK解析対象は17例)を対象に、本薬のPKに及ぼすRFP(CYP3A誘導剤)の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された(下表)。用法・用量は、本薬750mgを第1及び21日目に経口投与し、RFP600mgを第15～28日目にQD経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対する本薬とRFPとの併用投与時における本薬のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比[90%CI]*は、それぞれ0.56 [0.41, 0.76]及び0.30 [0.23, 0.39]であった。以上より、CYP3A誘導剤との併用により、本薬の曝露量が低下することが示されたことから、CYP3A誘導剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

*: リファンピシン併用の有無を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。

本薬単独又はRFP併用投与時における本薬のPKパラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
本薬単独	219 (93.6)	8.0 (6.0, 24.0)	38.9 (18.5)	10,600 (72.1)
RFP併用	122 (85.1)	6.0 (4.0, 10.0)	30.3 (23.0)	3,210 (85.4)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、n=17、*: 中央値 (範囲)

(5) 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討

海外第I相試験(CLDK378X2101試験)の成績に基づき、血漿中本薬濃度と、当該試験集団データの線形回帰に基づく補正法で補正したQT間隔(以下、「QTcP」)のベースラインからの変化値との関係について、線形混合効果モデルを用いて解析した結果、血漿中本薬濃度の増加に伴いQTcPが延長することが認められ、血漿中本薬濃度が、本薬750mg反復経口投与時のC_{max}に相当する1,080ng/mLのとき、QTcPのベースラインからの変化値[90%CI](msec)は、13.6 [11.7, 15.5]と予測された。

以上より、本薬はQT間隔延長作用を有する、と申請者は説明している。

(6) 母集団薬物動態(PPK)解析

海外第I相試験(CLDK378X2101試験)から得られた本薬のPKデータ(302例、4,406測定時点)に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態(以下、「PPK」)解析が実施された(使用ソフトウェア:NONMEM ver.7.2.0)。本薬のPKは、ラグタイムの

ある一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。なお、当該モデルに、本薬による代謝酵素の時間依存的阻害の影響が組み入れられた。

本解析では、①CL/F、②V/F 並びに③吸収速度定数（以下、「ka」）及び相対的バイオアベイラビリティ（以下、「F_{rel}」）に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、人種、性別、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（以下、「ECOG PS」）、推定糸球体濾過率（以下、「eGFR」）、アルブミン濃度、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、総ビリルビン、CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤又は P-糖タンパク阻害剤との併用及びクリゾチニブによる治療歴、②性別、体重及び ECOG PS、並びに③ヒスタミン H2 受容体阻害剤又は PPI との併用について検討された。

その結果、CL/F に対する有意な共変量として体重及びアルブミン濃度が、V/F に対する有意な共変量として体重が、ka に対する有意な共変量としてヒスタミン H2 受容体阻害剤又は PPI との併用が選択された。本解析結果について、ヒスタミン H2 受容体阻害剤又は PPI との併用により、本薬の ka が低下することが示唆されたが、ヒスタミン H2 受容体阻害剤又は PPI との併用の有無により、本薬の定常状態における AUC（以下、「AUC_{ss}」）及び C_{max} に明確な差異はないことが推定された、と申請者は説明している。

また、国内第 I 相試験（CLDK378X1101 試験）、海外第 I 相試験（CLDK378X2101 試験）及び国際共同第 II 相試験（CLDK378A2201 試験及び CLDK378A2203 試験）から得られた本薬の PK データ（581 例、6,671 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM ver.7.2.0）。本薬の PK は、ラグタイムのある一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。なお、当該モデルには、本薬による代謝酵素の時間依存的阻害の影響が組み入れられた。

本解析では、CL/F に対する共変量として、体重、性別、民族、アルブミン濃度、ALT、総ビリルビン、eGFR 及びクリゾチニブ治療歴の有無について、V/F に対する共変量として、体重、ECOG PS、民族及び性別について、代謝回転速度（以下、「k_{out}」）に対する共変量として民族、ka 及び F_{rel} に対する共変量として PPI との併用について検討された。

その結果、CL/F に対する有意な共変量として、体重、アルブミン濃度及び ALT が、k_{out} に対する有意な共変量として日本人が選択された。本解析結果について、申請者は以下のように説明している。

- 体重の増加に伴い CL/F が上昇することが示唆されたが、上記 PPK モデルに基づきシミュレーションした結果、本解析における典型的な患者（体重 60～80kg）に対する体重 60kg 未満及び 80kg 超の患者の AUC_{ss} の幾何平均値の比 [90% CI] は、それぞれ 1.15 [1.07, 1.24] 及び 0.86 [0.79, 0.94] と推定されたことから、体重が本薬の PK に及ぼす影響は、臨床的に重要ではないと考える。
- 肝機能正常患者（493 例）と、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）分類による軽度の肝機能障害患者（88 例）との間で、本薬の C_{max} 及び AUC_{ss} に明確な差異はないことが推定された（肝機能正常患者で 1,129ng/mL 及び 25,288ng・h/mL、軽度の肝機能障害患者で 1,156ng/mL 及び 25,913ng・h/mL）ことから、アルブミン濃度及び ALT が本薬に及ぼす影響は、臨床的に重要ではないと考える。
- 上記の PPK モデルに基づきシミュレーションした結果、本薬の AUC_{ss} は、白人と比較して、日本人で 31%高値を示すことが推定された。当該理由について、白人と比較して日本人で体重の平均値が低かったこと（それぞれ 71.6 及び 58.5kg）に起因すると考える。

(7) 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（CLDK378A2105 試験）の結果、本薬及び代謝物の尿中排泄率（投与

放射能に対する%)は、1.3%であり(「(1) 1) 海外第 I 相試験」の項参照)、本薬を経口投与した際の消失に対する腎排泄の寄与は小さいと考えること。

- PPK 解析において、軽度(クレアチニンクリアランス(以下、「CLcr」): 60mL/min 以上 90mL/min 未満)及び中等度(CLcr: 30mL/min 以上 60mL/min 未満)の腎機能障害患者はそれぞれ 208 及び 49 例が解析対象に含まれていたものの、腎機能は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと(「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

(8) 本薬の曝露量と有効性及び安全性の関連

1) 曝露量と有効性との関連

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌(以下、「NSCLC」)患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (CLDK378A2201 試験)の結果を基に、本薬の血漿中トラフ濃度の四分位点で 4 群に分割し、血漿中トラフ濃度と奏効率の関連が検討された。その結果、各群(血漿中トラフ濃度の範囲: 120~876、876~1,120、1,120~1,428 及び 1428~2,435ng/mL)の奏効率はそれぞれ 37.0、29.6、44.4 及び 40.7%であり、血漿中トラフ濃度と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

2) 曝露量と安全性との関連

海外第 I 相試験 (CLDK378X2101 試験)において、胃腸関連事象及び Grade 3 以上の肝機能障害の発現率が高かったこと(「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)、並びに *in vitro* において、本薬はインスリン様成長因子 1 受容体及びインスリン受容体を阻害することが示されていること(「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 1) 各種キナーゼに対するリン酸化阻害作用」及び「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 3) 各種キナーゼ遺伝子導入細胞に対する増殖抑制作用」の項参照)から、CLDK378X2101 試験の結果を基に、血漿中トラフ濃度と有害事象 (Grade 2 以上の ALT 上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)上昇、総ビリルビン上昇及び血糖上昇、並びに Grade 3 以上の胃腸関連事象)の発現率との関連が検討された。その結果、血漿中トラフ濃度の上昇に伴い、Grade 2 以上の ALT 上昇、AST 上昇及び血糖上昇の発現率が増加することが示唆された。

<審査の概略>

(1) PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (CLDK378X1101 試験)(「<提出された資料の概略> (2) 1) 国内第 I 相試験」の項参照)及び海外第 I 相試験 (CLDK378X2101 試験)(「<提出された資料の概略> (2) 2) 海外第 I 相試験」の項参照)で得られた本薬の PK データに基づき、本薬の PK の国内外差について検討した。その結果、本薬 300 及び 600mg を単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、日本人と比較して外国人で高値を示す傾向が認められたが、本薬 750mg を単回及び反復(第 22 日目)経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は日本人と外国人で同程度であった。

また、国際共同第 II 相試験 (CLDK378A2201 試験)において、本薬 750mg を反復投与した際(第 22 日目)の日本人及び外国人の血漿中トラフ濃度(幾何平均値(変動係数))は、それぞれ 1,200ng/mL (37.3%) 及び 960ng/mL (69.9%) であり、明確な国内外差は認められなかった。

以上より、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験成績は得られていない。申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬の代謝にはCYP3Aが関与することが示されていること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro*代謝」の項参照）、及び本薬は主に糞中に排泄されること（「<提出された資料の概略> (1) 海外第 I 相試験」の項参照）から、肝機能障害が本薬のPKに影響を及ぼす可能性があると考ええる。しかしながら、PPK解析の結果、アルブミン濃度及びALTは有意な共変量として選択されたものの、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害患者との間で、本薬の曝露量に明確な差異はないことが推定されたこと（「<提出された資料の概略> (6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）、及び臨床試験において、軽度の肝機能障害患者と肝機能正常患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったことから、軽度の肝機能障害患者において、本薬の用量調節は不要と考える。一方、中等度及び重度の肝機能障害患者への本薬の投与経験はないことを考慮すると、当該患者に対しては、慎重に本薬を投与する必要があると考える。

以上より、添付文書の慎重投与の項において、中等度及び重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与について、注意喚起する予定である。なお、中等度及び重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験 (CLDK378A2110試験) が実施中であり、20██年██に成績が得られる予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、CLDK378A2110 試験については、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。

(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、国際共同第 II 相試験2試験及び海外第 I 相試験6試験の計9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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CLDK378 X1101	I	ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者	19	本薬 300、450、600 又は 750mg を第 1 日目に単回経口投与後、第 4 日目から QD 経口投与	安全性 PK
	国際共同	CLDK378 A2201	II	白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者	140	本薬 750mg QD 経口投与	有効性 安全性
		CLDK378 A2203	II	未治療又は 3 レジメンまでの化学療法 (クリゾチニブを除く) 歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者	124	本薬 750mg QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	CLDK378 X2101	I	ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者	304 ① 59 ② 245	①用量漸増パート：本薬 50、100、200、300、400、500、600、700 又は 750mg を第 1 日目に単回経口投与後、第 4 日目から QD 経口投与 ②投与拡大パート：本薬 750mg QD 経口投与	有効性 安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		CLDK378 A2101	I	健康成人	28	本薬 500mg を空腹時、又は低若しくは高脂肪食後に単回経口投与	安全性 PK
		CLDK378 A2104	I	健康成人	19	本薬 450mg を第 1 及び 18 日目に単回経口投与、並びに KCZ 200mg を第 15 日目から 14 日間 1 日 2 回経口投与	安全性 PK
		CLDK378 A2105	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識した本薬 750mg を単回経口投与	安全性 PK
		CLDK378 A2106	I	健康成人	19	本薬 750mg を第 1 及び 21 日目に単回経口投与、並びに RFP 600mg を第 15 日目から 14 日間 QD 経口投与	安全性 PK
		CLDK378 A2108	I	健康成人	24 ①12 ②12	①本薬 750mg (カプセル剤) を空腹時又は食後に単回経口投与 ②本薬 (カプセル剤又は錠剤) 750mg を空腹時に単回経口投与	安全性 PK

QD：1日1回、PK：薬物動態、KCZ：ケトコナゾール、RFP：リファンピシン

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 等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>

(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 5 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、治験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : CLDK378A2101 試験<2012 年 10 月~12 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : CLDK378A2104 試験<2013 年 6 月~9 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : CLDK378A2105 試験<2013 年 1 月~3 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-2 : CLDK378A2106 試験<2013 年 5 月~7 月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-2 : CLDK378A2108 試験<2014 年 4 月~8 月>)

(2) 国内臨床試験

国内第 I 相試験 (5.3.5.2-4 : CLDK378X1101 試験<2012 年 6 月~実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者 (目標症例数 : 18 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を第 1 日目に単回経口投与し、第 4 日目から QD 経口投与することとされ、用量は 300mg を開始用量として、観察された毒性の発現状況に基づきベイズ流ロジスティック回帰モデル (以下、「BLRM」) により次コホートの用量を決定することとされた。また、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで継続することとされた。

本試験に登録された 19 例 (300mg 群 3 例、450mg 群 6 例、600mg 群 4 例、750mg 群 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始 24 日目までが用量制限毒性 (以下、「DLT」) の評価期間とされ、DLT 評価対象とされた 18 例*について、600mg 群では 1/4 例 (Grade 3 のリパーゼ増加)、750mg

群では 1/6 例 (Grade 3 の薬物性肝障害) に DLT の発現が認められたこと等から、本薬の最大耐用量 (以下、「MTD」) は 750mg を QD 経口投与と決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、450mg 群の 2/6 例 (33.3%) に認められた。死因はいずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

*: 450mg 群のうち 1 例は病勢進行による死亡のため、曝露量の基準及び安全性の評価基準を満たさず、DLT 評価対象から除外された。

(3) 国際共同臨床試験

1) 国際共同第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : CLDK378A2201 試験 <2012 年 11 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する*1 ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 137 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 12 の国・地域、51 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 750mg を QD 経口投与することとされ、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで継続することとされた。

本試験に登録された 140 例全例に本薬が投与され、Full analysis set (以下、「FAS」) として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率*2の結果は、下表のとおりであった。

*1 : クリゾチニブに抵抗性の患者。

*2 : 化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象としたドセタキセル水和物又はペメトレキセドナトリウム水和物の臨床試験成績 (J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103、J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62、J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97) を参考に、閾値奏効率は 25% と設定された。

最良総合判定及び奏効率の結果 (治験責任医師判定、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%) (140 例)
完全奏効 (CR)	3 (2.1)
部分奏効 (PR)	49 (35.0)
安定 (SD)	56 (40.0)
増悪 (PD)	19 (13.6)
評価不能 (NE)	13 (9.3)
奏効 (CR+PR)	52
(奏効率 [95%CI*1]) %	(37.1 [29.1, 45.7])
p 値 (片側) *2	<0.001

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 二項分布に基づく正確検定、有意水準片側 0.025。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、17/140 例 (12.1%) に認められた。病勢進行 (15 例) 以外の死因は、呼吸不全及び肺炎各 1 例であり、このうち、肺炎では、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 国際共同第 II 相試験 (5.3.5.2-2 : CLDK378A2203 試験 <2012 年 12 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

未治療又は 3 レジメンまでの化学療法 (クリゾチニブを除く) 歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 105 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 16 の国・地域、41 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 750mg を QD 経口投与することとされ、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで継続することとされた。

本試験に登録された 124 例全例に本薬が投与され、FAS として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率*の結果は、下表のとおりであった。

*: 進行・再発の NSCLC 患者を対象とした白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 剤併用化学療法の臨床試験成績 (Lancet 2009; 373:1525-31、J Clin Oncol 2012; 30: 3084-92) を参考に、閾値奏効率は 35% と設定された。

最良総合判定及び奏効率の結果 (治験責任医師判定、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%) (124 例)
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	79 (63.7)
安定 (SD)	32 (25.8)
増悪 (PD)	5 (4.0)
評価不能 (NE)	8*1 (6.5)
奏効 (CR+PR)	79
(奏効率 [90%CI*2]) %	(63.7 [57.6, 68.7])
p 値 (片側) *3	<0.001

*1: ベースライン時に測定可能病変がなく、試験の規定に従い non-CR/non-PD と評価された 1 例を含む、*2: Simon 2-stage デザイン (Optimal デザイン) に基づく一様最小分散不偏推定量、*3: Simon 2-stage デザイン (Optimal デザイン) に基づく p 値、有意水準片側 0.05。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、10/124 例 (8.1%) に認められた。病勢進行 (8 例) 以外の死因は、誤嚥性肺炎及び心タンポナーデ各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(4) 海外臨床試験

海外第 I 相試験 (5.3.5.2-3: CLDK378X2101 試験<2011 年 1 月～実施中 [データカットオフ: 20 年 月 日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の進行悪性腫瘍患者 (目標症例数: 用量漸増パートでは 40 例、投与拡大パートでは 310 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 20 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは、本薬を第 1 日目に単回経口投与し、第 4 日目から QD 経口投与することとされ、用量は 50mg を開始用量として、観察された DLT の発現状況に基づき BLRM により次コホートの用量を決定することとされた。また、投与拡大パートでは、用量漸増パートで決定された推奨用量 (以下、「RD」) を QD 経口投与することとされ、いずれも、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで継続することとされた。

本試験に登録された 304 例*1 (用量漸増パート 59 例 (50mg 群 2 例、100mg 群 2 例、200mg 群 3 例、300mg 群 3 例、400mg 群 14 例、500mg 群 10 例、600mg 群 10 例、700mg 群 5 例、750mg 群 10 例)、投与拡大パート 245 例) 全例に本薬が投与され、FAS として、安全性の解析対象とされた。FAS のうち、データカットオフの少なくとも 18 週間前に本薬の投与が開始された NSCLC 患者が有効性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始 24 日目までが DLT の評価期間とされ、DLT の評価対象とされた 54 例*2 について、400mg 群では 2/14 例 (Grade 3 の低リン酸血症及び Grade 3 のトランスアミンアーゼ上昇各 1 例)、600mg 群では 2/10 例 (Grade 3 の下痢及び Grade 3 の脱水各 1 例)、750mg 群では 2/8 例 (Grade 3 の下痢・嘔吐及び Grade 2 の下痢各 1 例) に DLT の発現が認められたこと等から、本薬の MTD 及び RD は 750mg を QD 経口投与と決定された。

有効性について、本薬 750mg を投与された NSCLC 患者における RECIST ver.1.0 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、61.8 [55.4, 67.9] (152/246 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、100mg 群 1/2 例 (50.0%)、200mg 群 1/3 例 (33.3%)、300mg 群 1/3 例 (33.3%)、400mg 群 4/14 例 (28.6%)、500mg 群 2/10 例 (20.0%)、600mg 群 2/10 例 (20.0%)、700mg 群 1/5 例 (20.0%) 及び 750mg 群 38/255 例 (14.9%) に認められた。病勢進行 (100、200、300、500 及び 700mg 群各 1 例、400mg 群 4 例、600mg 群 2 例、750mg 群 24 例) 以外の死因は、500mg 群で呼吸不全 1 例、750mg 群で肺炎 3 例、呼吸不全 2 例、心タンポナーデ、胃出血、安楽死、全身健康状態低下、多臓器不全、肺結核、敗血症、間質性肺疾患及び気胸各 1 例であり、このうち、多臓器不全及び間質性肺疾患では本薬との因果関係が否定されなかった。

*1: 全 304 例のうち、246 例が本薬 750mg の投与を受けた ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 (クリゾチニブによる治療歴を有する患者^{*3}は 163 例) であった。

*2: 100mg 群及び 500mg 群のうちそれぞれ 1 例はいずれも病勢進行による投与中止のため、500mg 群のうち 1 例は呼吸不全による死亡のため、750mg 群のうち 1 例は敗血症のため、1 例は投与の誤りのため、曝露量の基準及び安全性の評価基準を満たさず、DLT 評価対象から除外された。

*3: クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の患者。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (CLDK378A2201 試験、以下、「A2201 試験」) 及び海外第 I 相試験 (CLDK378X2101 試験、以下、「X2101 試験」) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人における有効性及び安全性については、A2201 試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

1) 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、本薬の有効性の評価項目及び評価結果について、以下のように説明している。

進行・再発の NSCLC 患者において、腫瘍量を減少させることにより、呼吸困難、疼痛等の随伴症状の改善が得られたことが報告されており (JAMA 2003; 290: 2149-58、J Thorac Oncol 2008; 3: 30-6)、当該患者において奏効を得られることは、臨床的に意義があると考えられる。

A2201 試験において、化学療法歴を有する進行・再発の NSCLC 患者を対象とした既存治療の奏効率を基に設定された閾値奏効率を有意に上回る奏効率が認められた (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 1) 国際共同第 II 相試験」の項参照)。また、感度分析として実施された RECIST ver.1.1 基準に基づく独立画像判定機関による奏効率 [95%CI] (%) は 34.3 [26.5, 42.8] であり、治験責任医師判定による奏効率の結果を支持するものであった。加えて、Kaplan-Meier 法により推定した本薬投与による奏効期間 (治験責任医師判定に基づく完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) 確定の起点となる日から増悪 (PD) 又は死亡までの期間) [95%CI] (カ月) は 9.2 [5.6, 推定不能] であり、持続性のある奏効が認められた。

また、X2101 試験において本薬 750mg が投与された患者のうち、クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における、RECIST ver.1.0

基準に基づく治験責任医師及び独立画像判定機関判定による奏効率は、それぞれ下表のとおりであった。

最良総合判定及び奏効率の結果 (20 年 月 日データカットオフ)		
	治験責任医師判定 例数 (%) (163 例)	独立画像判定機関 例数 (%) (163 例)
完全奏効 (CR)	3 (1.8)	3 (1.8)
部分奏効 (PR)	89 (54.6)	72 (44.2)
安定 (SD)	29 (17.8)	41 (25.2)
増悪 (PD)	16 (9.8)	18 (11.0)
評価不能 (NE)	26 (16.0)	29 (17.8)
奏効 (CR+PR)	92	75
(奏効率 [95%CI] %)	(56.4 [48.5, 64.2])	(46.0 [38.2, 54.0])

以上より、クリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の一定の有効性が示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントは全生存期間 (以下、「OS」) であると考え。また、奏効率と 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。しかしながら、腫瘍の増悪に起因する随伴症状を改善する等の理由から当該患者における腫瘍の縮小は一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であることから、奏効率の結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

また、本薬は癌細胞の増殖の本体 (Oncogenic driver) を標的とした *ALK* 阻害剤であることを考慮すると、上記の奏効率の結果等から、クリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと総合的に判断した。

2) 日本人の有効性について

A2201 試験の日本人患者集団における RECIST ver.1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、45.8 [25.6, 67.2] (11/24 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人における本薬の有効性の評価には限界があるものの、全体集団と同様に日本人患者集団においても奏効が得られたこと等から、クリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC の日本人患者に対しても、本薬の有効性は期待できると判断した。

(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、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、間質性肺疾患 (以下、「ILD」)、肝機能障害、QT 間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖・糖尿病、徐脈、心膜炎、感染症及び肺炎であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきであると考え。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬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、本薬について得られている安全性情報は極めて限られることから、製造販売後も、

継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切かつ迅速に提供する必要があると考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」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）。

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について、以下のように説明している。

A2201 試験、CLDK378A2203 試験（以下、「A2203 試験」）及び CLDK378X2101 試験（以下、「X2101 試験」）で本薬 750mg QD 投与された患者（以下、「X2101 試験 750mg 群」）における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（A2201試験、A2203試験及びX2101試験750mg群）

	例数 (%)		
	A2201 試験 140 例	A2203 試験 124 例	X2101 試験 750mg 群 255 例*
全有害事象	140 (100)	123 (99.2)	255 (100)
Grade 3 以上の有害事象	96 (68.6)	80 (64.5)	208 (81.6)
死亡に至った有害事象	17 (12.1)	10 (8.1)	38 (14.9)
重篤な有害事象	51 (36.4)	27 (21.8)	121 (47.5)
投与中止に至った有害事象	10 (7.1)	9 (7.3)	26 (10.2)
休薬又は減量に至った有害事象	101 (72.1)	90 (72.6)	198 (77.6)

*：用量漸増パートで本薬 750mg が投与された非 NSCLC 患者 9 例を含む。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群のいずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象（A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	140 (100)	96 (68.6)	123 (99.2)	80 (64.5)	255 (100)	208 (81.6)
胃腸障害						
下痢	112 (80.0)	9 (6.4)	102 (82.3)	4 (3.2)	221 (86.7)	15 (5.9)
悪心	111 (79.3)	9 (6.4)	92 (74.2)	4 (3.2)	211 (82.7)	15 (5.9)
嘔吐	87 (62.1)	6 (4.3)	83 (66.9)	6 (4.8)	157 (61.6)	12 (4.7)
腹痛	43 (30.7)	2 (1.4)	41 (33.1)	0	98 (38.4)	3 (1.2)
便秘	33 (23.6)	3 (2.1)	19 (15.3)	0	79 (31.0)	0
上腹部痛	16 (11.4)	1 (0.7)	11 (8.9)	0	60 (23.5)	2 (0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	46 (32.9)	9 (6.4)	40 (32.3)	7 (5.6)	109 (42.7)	13 (5.1)
発熱	29 (20.7)	4 (2.9)	13 (10.5)	1 (0.8)	42 (16.5)	0
臨床検査						
ALT 増加	56 (40.0)	19 (13.6)	50 (40.3)	19 (15.3)	112 (43.9)	76 (29.8)
AST 増加	42 (30.0)	7 (5.0)	38 (30.6)	9 (7.3)	83 (32.5)	25 (9.8)
体重減少	45 (32.1)	6 (4.3)	36 (29.0)	1 (0.8)	46 (18.0)	5 (2.0)
GGT 増加	25 (17.9)	17 (12.1)	33 (26.6)	23 (18.5)	14 (5.5)	7 (2.7)
血中 ALP 増加	21 (15.0)	4 (2.9)	25 (20.2)	8 (6.5)	45 (17.6)	13 (5.1)
血中クレアチニン増加	20 (14.3)	0	26 (21.0)	0	43 (16.9)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	56 (40.0)	5 (3.6)	61 (49.2)	2 (1.6)	95 (37.3)	4 (1.6)
神経系障害						
頭痛	20 (14.3)	0	11 (8.9)	1 (0.8)	51 (20.0)	4 (1.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
咳嗽	26 (18.6)	0	21 (16.9)	0	73 (28.6)	0
呼吸困難	25 (17.9)	7 (5.0)	17 (13.7)	1 (0.8)	63 (24.7)	11 (4.3)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

発現率が5%以上のGrade 3以上の有害事象は、A2201試験では、ALT増加 (13.6%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「GGT」) 増加 (12.1%)、下痢 (6.4%)、疲労 (6.4%)、悪心 (6.4%)、AST増加 (5.0%) 及び呼吸困難 (5.0%)、A2203試験では、GGT増加 (18.5%)、ALT増加 (15.3%)、AST増加 (7.3%)、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 増加 (6.5%)、疲労 (5.6%) 及び高血糖 (5.6%)、X2101試験750mg群では、ALT増加 (29.8%)、AST増加 (9.8%)、リパーゼ増加 (6.3%)、下痢 (5.9%)、悪心 (5.9%)、高血糖 (5.9%)、疲労 (5.1%)、血中ALP増加 (5.1%) 及び貧血 (5.1%) であった。

発現率が2%以上の重篤な有害事象は、A2201試験では、発熱 (5.0%)、呼吸困難 (4.3%)、肺炎 (3.6%)、腹痛 (2.1%)、無力症 (2.1%)、脱水 (2.1%)、悪心 (2.1%)、非心臓性胸痛 (2.1%)、肺臓炎 (2.1%) 及び嘔吐 (2.1%)、A2203試験では、高血糖 (2.4%)、心膜炎 (2.4%) 及び肺炎 (2.4%)、X2101試験750mg群では、肺炎 (5.5%)、痙攣 (4.3%)、呼吸困難 (3.5%)、肺臓炎 (3.5%)、高血糖 (2.4%)、悪心 (2.4%)、呼吸不全 (2.0%) 及び心嚢液貯留 (2.0%) であった。

発現率が1%以上の投与中止に至った有害事象は、A2201試験では、悪心 (1.4%) 及び肺臓炎 (1.4%)、X2101試験750mg群では、肺炎 (1.2%) であり、A2203試験では認められなかった。

発現率が5%以上の休薬又は減量に至った有害事象は、A2201試験では、嘔吐 (26.4%)、ALT増加 (26.4%)、悪心 (22.9%)、下痢 (17.1%)、AST増加 (14.3%)、腹痛 (5.0%) 及び疲労 (5.0%)、A2203試験では、ALT増加 (29.0%)、嘔吐 (16.1%)、AST増加 (16.1%)、下痢 (11.3%)、悪心 (9.7%)、血中クレアチニン増加 (7.3%)、X2101試験750mg群では、ALT増加 (30.6%)、悪心 (20.8%)、AST増加 (16.5%)、下痢 (18.0%)、嘔吐 (16.1%)、疲労 (9.0%)、腹痛 (7.8%)、食欲減退 (6.7%) 及びリパーゼ増加 (5.1%) であった。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

A2201 試験及び A2203 試験の日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要 (A2201試験及びA2203試験)

	例数 (%)			
	A2201 試験		A2203 試験	
	日本人患者 24 例	外国人患者 116 例	日本人患者 19 例	外国人患者 105 例
全有害事象	24 (100)	116 (100)	19 (100)	104 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	16 (66.7)	80 (69.0)	13 (68.4)	67 (63.8)
死亡に至った有害事象	1 (4.2)	16 (13.8)	0	10 (9.5)
重篤な有害事象	7 (29.2)	44 (37.9)	2 (10.5)	25 (23.8)
投与中止に至った有害事象	2 (8.3)	8 (6.9)	1 (5.3)	8 (7.6)
休薬又は減量に至った有害事象	22 (91.7)	79 (68.1)	19 (100)	71 (67.6)

A2201 試験及び A2203 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 15% 以上高い有害事象は下表のとおりであった。

外国人と比較して日本人で発現率が15%以上高い有害事象 (A2201 試験)

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	日本人 24 例		外国人 116 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (100)	16 (66.7)	116 (100)	80 (69.0)
食欲減退	16 (66.7)	1 (4.2)	40 (34.5)	4 (3.4)
嘔吐	20 (83.3)	1 (4.2)	67 (57.8)	5 (4.3)
ざ瘡様皮膚炎	6 (25.0)	0	0	0
血中 ALP 増加	7 (29.2)	1 (4.2)	14 (12.1)	3 (2.6)
肝機能異常	4 (16.7)	3 (12.5)	0	0
高尿酸血症	4 (16.7)	0	0	0
頸部痛	4 (16.7)	0	1 (0.9)	0

ALP：アルカリホスファターゼ

外国人と比較して日本人で発現率が15%以上高い有害事象 (A2203 試験)

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	日本人 19 例		外国人 105 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	19 (100)	13 (68.4)	104 (99.0)	67 (63.8)
血中 ALP 増加	11 (57.9)	2 (10.5)	14 (13.3)	6 (5.7)
血中クレアチニン増加	9 (47.4)	0	17 (16.2)	0
鼻咽頭炎	6 (31.6)	0	4 (3.8)	0
高尿酸血症	5 (26.3)	0	0	0
食欲減退	13 (68.4)	1 (5.3)	48 (45.7)	1 (1.0)
肝酵素上昇	4 (21.1)	0	0	0
肝機能異常	4 (21.1)	4 (21.1)	0	0
下痢	19 (100)	0	83 (79.0)	4 (3.8)
味覚異常	4 (21.1)	0	1 (1.0)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (1.0)	0
白血球数減少	4 (21.1)	0	2 (1.9)	0
心電図 QT 延長	5 (26.3)	0	10 (9.5)	1 (1.0)

ALP：アルカリホスファターゼ

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高い Grade 3 の有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、A2201 試験では、肝機能異常（12.5%、0%）、低カリウム血症（12.5%、0.9%）、疲労（12.5%、5.2%）、GGT 増加（16.7%、11.2%）、心膜炎（8.3%、0%）及び便秘（8.3%、0.9%）、A2203 試験では、肝機能異常（21.1%、0%）、斑状丘疹状皮疹（5.3%、0%）、GGT 増加（26.3%、17.1%）、好中球数減少（5.3%、0%）、胸膜炎（5.3%、0%）、心膜炎（5.3%、0%）、光線過敏性反応（5.3%、0%）、リンパ球数減少（5.3%、0%）、血尿（5.3%、0%）、低リン酸血症（5.3%、0%）及び非心臓性胸痛（5.3%、0%）であった。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い死亡に至った有害事象は、A2201 試験及び A2203 試験いずれにおいても認められなかった。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高い重篤な有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、A2201 試験では、心膜炎（8.3%、0%）、A2203 試験では、心膜炎（10.5%、1.0%）及び胸膜炎（5.3%、0%）であった。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高い休薬又は減量を要した有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、A2201 試験では、悪心（45.8%、18.1%）、下痢（37.5%、12.9%）及び肝機能異常（16.7%、0%）、A2203 試験では、GGT 増加（21.1%、0%）及び肝機能異常（21.1%、0%）であった。

日本人患者のみに 2 例以上認められた有害事象は、A2201 試験では、ざ瘡様皮膚炎（6 例）、肝機能異常（4 例）、高尿酸血症（4 例）、癌疼痛（3 例）及び処置による疼痛（2 例）、A2203 試験では、高尿酸血症（5 例）、肝酵素上昇（4 例）、肝機能異常（4 例）、ざ瘡様皮膚炎（2 例）、しゃっくり（2 例）、過敏症（2 例）、好中球数減少（2 例）及び胸膜炎（2 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群において、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高いものの、病勢進行以外による死亡に至った有害事象の発現率は低いことから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、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（「(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、本薬は忍容可能と考える。ただし、本薬の臨床試験において発現した有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況等については、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。

また、A2201 試験及び A2203 試験において検討された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、臨床試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象が認められたことから、日本人患者の有害事象の発現状況についても、上記と同様に情報提供する必要があると考える。

機構は、本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブ及びアレクチニブ塩酸塩（以下、「アレクチニブ」）における既知の事象を考慮した上で、以下の項では、A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群で発現した主な有害事象の検討を行った。

2) ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD 関連事象として、MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）の「間質性肺疾患」及び MedDRA 基本語で「急性肺損傷」に該当する事象を集計した。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における、ILD 関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD 関連事象	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.6)	0	12 (4.7)	9 (3.5)
肺臓炎	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	9 (3.5)	7 (2.7)
ILD	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.8)	2 (0.8)
肺浸潤	0	0	0	0	1 (0.4)	0

ILD：間質性肺疾患

死亡に至った ILD 関連事象は、X2101 試験 750mg 群で 1 例（0.4%）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD 関連事象は、A2201 試験で 3 例（2.1%）、X2101 試験 750mg 群で 12 例（4.7%）に認められた。投与中止に至った ILD 関連事象は、A2201 試験で 2 例（1.4%）、A2203 試験で 1 例（0.8%）、X2101 試験 750mg 群で 3 例（1.2%）に認められた。休薬又は減量に至った ILD 関連事象は、A2201 試験で 1 例（0.7%）、A2203 試験で 1 例（0.8%）、X2101 試験 750mg 群で 8 例（3.1%）に認められた。

日本人患者における ILD 関連事象について、A2201 試験及び A2203 試験ではいずれも認められず、国内第 I 相試験（CLDK378X1101 試験、以下、「X1101 試験」）では 1/19 例

(5.3%)に認められた。当該事象は非重篤な Grade 1 の肺臓炎であり、転帰は回復であった。

A2201 試験、A2203 試験、X2101 試験 750mg 群及び X1101 試験において、ILD 関連事象を発現した患者は下表のとおりであった。

ILD 関連事象を発現した患者一覧 (A2201 試験、A2203 試験、X2101 試験 750mg 群及び X1101 試験)

試験名	性別	年齢 (歳)	人種	基本語	最悪 Grade	重篤性	因果関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬に対する処置	治療内容	転帰
A2201	女	5	アジア人	肺臓炎	2	重篤	あり	120	継続	中止	ステロイド	未回復
	男	4	白人	肺臓炎	2	重篤	なし	70	18	休薬	抗菌薬、抗真菌薬	回復
	男	7	白人	肺臓炎	4	重篤	あり	22	13	中止	ステロイド、抗菌薬	回復
A2203	女	5	アジア人	肺臓炎	1	非重篤	あり	142	11	休薬・減量	なし	回復
	男	4	白人	ILD	2	非重篤	あり	155	継続	中止	なし	未回復
	男*1	2	アジア人	肺臓炎	2	重篤	あり	189	44	休薬・減量	ステロイド、抗菌薬	回復
X2101	女	7	アジア人	肺臓炎	2	重篤	あり	200	75	休薬	抗菌薬	回復
	女	7	アジア人	肺臓炎	2	重篤	あり	120	29	休薬・減量	抗菌薬	回復
	男	7	アジア人	肺臓炎	3	重篤	あり	154	16	中止	ステロイド、抗菌薬	回復
	男	7	アジア人	肺臓炎	2	重篤	あり	179	継続	なし*3	抗菌薬	未回復
	女	3	白人	肺臓炎	3	重篤	あり	130	12	休薬・減量	ステロイド、抗菌薬	回復
	女	5	白人	肺臓炎	3	重篤	あり	60	不明	休薬	ステロイド、抗菌薬	回復
	女	5	白人	肺臓炎	4	重篤	なし	85	146	なし*4	ステロイド	未回復*6
	男	6	白人	肺臓炎	3	重篤	あり	36	継続	なし*3	ステロイド、抗菌薬	未回復
	男	5	白人	肺臓炎	3	重篤	あり	162	不明	中止	ステロイド	不明
	男*2	5	白人	ILD	3	重篤	あり	36	26	休薬*5	抗菌薬	回復
男	4	白人	ILD	4	重篤	あり	23	20	中止	ステロイド、抗菌薬	死亡	
女	5	白人	肺浸潤	1	重篤	あり	107	15	休薬・減量	なし	回復	
男	6	黒人	肺臓炎	3	重篤	あり	261	9	休薬・減量	ステロイド、抗菌薬	回復	
X1101	男*1	5	日本人	肺臓炎	1	非重篤	あり	255	不明	休薬	なし	回復

ILD：間質性肺炎患、*1：炎症性筋線維芽細胞腫瘍患者、*2：直腸癌患者、*3：本薬中止後に発現、*4：病勢進行のため本薬中止。当該中止から 8 日後に本薬と AUY922 の併用投与を開始したが、翌日に肺臓炎は Grade 4 に悪化し本薬と AUY922 を中止、*5：本薬休薬後に病勢進行のため中止、*6：本薬の投与中止 22 日後に呼吸不全のため死亡

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者における本薬投与による ILD 関連事象の発現率について、本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブ及びアレクチニブの臨床試験における発現率（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200mg、同 250mg」及び「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20mg、同カプセル 40mg」参照）と比較して、本薬の臨床試験で特段高い傾向は認められなかった。しかしながら、①海外臨床試験において、本薬投与により重篤及び死亡に至った ILD 関連事象が認められていること、②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ていること、及び③クリゾチニブの臨床試験において、外国人と比較して日本人患者で ILD の発現率が高く、また、ILD を発現して死亡に至った患者が認められていること（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200mg、同カプセル 250mg」参照）等を考慮すると、本薬の投与に際しては、ILD の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中も継続的に ILD の発現に注意し、当該事象が発現した場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等により適切に注意喚起する必要があると考える。

3) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のよう説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」に該当する事象を集計した。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における、肝機能障害の発現状況は下表のとおりであった。

肝機能障害の発現状況 (A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群)

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	73 (52.1)	35 (25.0)	75 (60.5)	43 (34.7)	126 (49.4)	82 (32.2)
ALT 増加	56 (40.0)	19 (13.6)	50 (40.3)	19 (15.3)	112 (43.9)	76 (29.8)
AST 増加	42 (30.0)	7 (5.0)	38 (30.6)	9 (7.3)	83 (32.5)	25 (9.8)
GGT 増加	25 (17.9)	17 (12.1)	33 (26.6)	23 (18.5)	14 (5.5)	7 (2.7)
血中ビリルビン増加	0	0	5 (4.0)	0	9 (3.5)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (1.6)	0	9 (3.5)	3 (1.2)
肝機能異常	4 (2.9)	3 (2.1)	4 (3.2)	4 (3.2)	0	0
肝酵素上昇	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (3.2)	0	0	0
肝機能検査異常	2 (1.4)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
腹水	0	0	0	0	2 (0.8)	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝炎	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
アンモニア増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
固定姿勢保持困難	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肝性脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝細胞損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0
虚血性肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0
黄疸	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT : γ -グルタミルトランスフェラーゼ

死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は、A2201 試験で 4 例 (2.9% : 肝細胞損傷、肝機能異常、肝性脳症、ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (重複例あり))、A2203 試験で 1 例 (0.8% : 肝炎)、X2101 試験 750mg 群で 5 例 (2.0% : ALT 増加 4 例、AST 増加 2 例、薬物性肝障害及び胆汁うっ滞性肝炎各 1 例 (重複例あり)) に認められ、A2201 試験の全例、X2101 試験 750mg 群の ALT 増加 2 例、AST 増加、薬物性肝障害及び胆汁うっ滞性肝炎各 1 例 (重複例あり) は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は、A2201 試験で 1 例 (0.7%)、A2203 試験で 1 例 (0.8%)、X2101 試験 750mg 群で 1 例 (0.4%) に認められた。休薬又は減量に至った肝機能障害は、A2201 試験で 45 例 (32.1%)、A2203 試験で 50 例 (40.3%)、X2101 試験 750mg 群で 85 例 (33.3%) に認められた。

なお、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は、X2101 試験 750mg 群において 1 例 (0.4%) に認められた。当該患者において、本薬投与開始 543 日目に Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害 (AST : 基準値上限 (以下、「ULN」) の 3 倍超、ALT : 正常、総ビリルビン : ULN の 2 倍超、ALP : ULN の 2 倍未満) が認められた

が、本薬との因果関係は否定されたことから、本薬の投与が継続され、肝機能障害に対する処置は行われなかったものの、19日後に肝機能に関する臨床検査値は基準値まで回復した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること、休薬又は減量に至った肝機能障害の発現率が高いこと、外国人患者と比較して日本人患者で肝機能異常の発現率が高い（「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）こと等から、本薬の投与による肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に肝機能検査を行い、肝機能障害が発現した場合には適切な対応が行われるよう、臨床試験で設定された肝機能検査の設定及び本薬の休薬等の目安について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

4) QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

QT 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長」に該当する事象を集計した。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における、QT 間隔延長の発現状況は下表のとおりであった。

QT 間隔延長の発現状況（A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群）

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長	9 (6.4)	0	15 (12.1)	1 (0.8)	16 (6.3)	7 (2.7)
心電図 QT 延長	9 (6.4)	0	15 (12.1)	1 (0.8)	10 (3.9)	3 (1.2)
心室性不整脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0
失神	0	0	0	0	4 (1.6)	3 (1.2)
心肺停止	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.4)	0

死亡に至ったQT間隔延長は認められなかった。重篤なQT間隔延長は、X2101試験750mg群で2例（0.8%：意識消失及び心肺停止各1例）に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。投与中止に至ったQT間隔延長は、A2203試験で1例（0.8%）に認められた。休薬又は減量に至ったQT間隔延長は、A2203試験で1例（0.8%）、X2101試験750mg群で4例（1.6%）に認められた。

心電図が評価可能であった患者のうち、QTc間隔が500msを超えた患者、ベースラインから30ms又は60msを超えるQTc間隔延長の発現状況は、下表のとおりであった。

QTcP 値及び QTcF 値の延長の発現頻度 (A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群)

	例数 (%)					
	A2201 試験 136 例		A2203 試験 123 例		X2101 試験 750mg 群 254 例	
	QTcP	QTcF	QTcP	QTcF	QTcP	QTcF
最大値						
>480msec	3 (2.2)	3 (2.2)	6 (4.9)	6 (4.9)	10 (3.9)	7 (2.8)
>500msec	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
ベースラインからの増加 (最大値)						
>30msec	75 (55.1)	75 (55.1)	59 (48.0)	78 (63.4)	106 (41.7)	122 (48.0)
>60msec	7 (5.1)	9 (6.6)	6 (4.9)	12 (9.8)	9 (3.5)	15 (5.9)

QTcP : 線形回帰により補正した QTc、QTcF : Fridericia 補正式を用いた QTc。

海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 12 月 31 日データカットオフ) において、重篤な QT 間隔延長は 32 件 (心電図 QT 延長 15 件、失神及び心停止各 5 件、意識消失 4 件、心室細動、心肺停止及び突然死各 1 件) に認められ、このうち 10 件 (心停止 5 件、意識消失、失神、心室細動、心肺停止及び突然死各 1 件) が死亡に至った。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により一定の頻度で QT 間隔延長が認められていること、海外の製造販売後の使用経験において重篤及び死亡に至った QT 間隔延長が認められていること等から、本薬投与による QT 間隔延長の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況について情報提供するとともに、本薬投与時には、定期的に電解質検査及び心電図検査を行い、QT 間隔延長が発現した場合には適切な対応が行われるよう、臨床試験で設定された心電図検査の設定及び本薬の休薬等の目安について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 悪心・嘔吐・下痢

申請者は、本薬投与による悪心・嘔吐・下痢について、以下のように説明している。

MedDRA 基本語の「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」に該当する事象を集計した。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における、悪心・嘔吐・下痢の発現状況は下表のとおりであった。

悪心・嘔吐・下痢の発現状況 (A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群)

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心・嘔吐・下痢	134 (95.7)	18 (12.9)	118 (95.2)	12 (9.7)	246 (96.5)	34 (13.3)
悪心	111 (79.3)	9 (6.4)	92 (74.2)	4 (3.2)	211 (82.7)	15 (5.9)
嘔吐	87 (62.1)	6 (4.3)	83 (66.9)	6 (4.8)	157 (61.6)	12 (4.7)
下痢	112 (80.0)	9 (6.4)	102 (82.3)	4 (3.2)	221 (86.7)	15 (5.9)

死亡に至った悪心・嘔吐・下痢は認められなかった。重篤な悪心・嘔吐・下痢は、A2201 試験で5例 (3.6% : 悪心及び嘔吐各3例 (重複例あり))、A2203試験で3例 (2.4% : 悪心、嘔吐及び下痢各1例)、X2101試験750mg群で11例 (4.3% : 悪心6例、嘔吐及び下痢各3例 (重複例あり)) に認められ、A2201試験及びA2203試験の全例並びにX2101試験750mg群の悪心、嘔吐及び下痢各2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った悪心・嘔吐・下痢は、A2201試験で2例 (1.4%)、X2101試験750mg群で1例 (0.4%) に認められた。休薬又は減量に至った悪心・嘔吐・下痢は、A2201試験で52例 (37.1%)、A2203試験で30例 (24.2%)、X2101試験750mg群で90例 (35.3%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において本薬投与により一定の頻度で悪心・嘔吐・下痢が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な悪心・嘔吐・下痢が認められていることから、本薬の投与による悪心・嘔吐・下痢の発現に注意が必要であり、臨床試験における悪心・嘔吐・下痢の発現状況について、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。

6) 高血糖・糖尿病

申請者は、本薬投与による高血糖・糖尿病について、以下のように説明している。

高血糖・糖尿病として、MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症」、MedDRA 基本語で「抗 GAD 抗体陽性」、「抗 IA2 抗体陽性」、「抗インスリン抗体増加」、「抗インスリン抗体陽性」、「抗インスリン受容体抗体増加」、「抗インスリン受容体抗体陽性」、「抗膵島細胞抗体陽性」、「抗亜鉛輸送体 8 抗体陽性」、「血中ブドウ糖異常」、「血中ブドウ糖変動」、「血中インスリン異常」、「血中インスリン減少」、「耐糖能低下」、「ブドウ糖負荷試験異常」、「低インスリン血症」、「インスリン分泌障害」、「インスリン必要量の増加」、「インスリン自己免疫症候群」、「インスリン耐性試験異常」に該当する事象を集計した。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における、高血糖・糖尿病の発現状況は下表のとおりであった。

高血糖・糖尿病の発現状況 (A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群)

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血糖・糖尿病	11 (7.9)	5 (3.6)	15 (12.1)	9 (7.3)	32 (12.5)	17 (6.7)
高血糖	6 (4.3)	3 (2.1)	13 (10.5)	7 (5.6)	21 (8.2)	15 (5.9)
糖尿病	3 (2.1)	2 (1.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	10 (3.9)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	0	0	0	2 (0.8)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	1 (0.4)	0
耐糖能障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
2 型糖尿病	1 (0.7)	0	0	0	0	0

死亡に至った高血糖・糖尿病は認められなかった。重篤な高血糖・糖尿病は、A2203 試験で5例 (4.0%: 高血糖3例、糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシス各1例)、X2101 試験750mg 群で7例 (2.7%: 高血糖6例及び糖尿病性ケトアシドーシス1例) に認められ、A2203 試験の高血糖1例、X2101 試験750mg 群の高血糖2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った高血糖・糖尿病は、A2203 試験で1例 (0.8%) に認められた。休薬又は減量に至った高血糖・糖尿病は、A2203 試験で3例 (2.4%)、X2101 試験750mg 群で7例 (2.7%) に認められた。

重篤な高血糖・糖尿病、投与中止に至った高血糖・糖尿病、又は減量若しくは休薬に至った高血糖・糖尿病の発現時期は、A2203 試験で本薬投与 77~279 日、X2101 試験 750mg 群で 22~174 日であった。

機構は、高血糖・糖尿病発現のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

糖尿病又は耐糖能異常の既往歴の有無別における臨床検査値に基づく Grade 3 以上の高血糖発現患者 (既往歴あり、既往歴なし、以下、同順) は、それぞれ A2201 試験で 3/5 例 (60.0%) 及び 12/132 例 (9.1%)、A2203 試験で 3/8 例 (37.5%) 及び 7/114 例 (6.1%)、

X2101 試験 750mg 群で 12/22 例 (54.5%) 及び 24/230 例 (10.4%) であった。当該既往歴のない患者に対する当該既往のある患者における臨床検査値に基づく Grade 3 以上の高血糖発現のリスク比 [95%CI] は、A2201 試験で 6.6 [2.69, 16.17]、A2203 試験で 6.11 [1.94, 19.23]、X2101 試験 750mg 群で 5.23 [3.05, 8.95] であり、糖尿病又は耐糖能異常の既往のある患者で本薬投与により高血糖のリスクが高まる可能性は否定できないと考える。また、副腎皮質ステロイド剤による治療の有無別における臨床検査値に基づく Grade 3 以上の高血糖発現患者 (治療あり、治療なし、以下、同順) は、それぞれ A2201 試験で 8/77 例 (10.4%) 及び 7/60 例 (11.7%)、A2203 試験で 4/56 例 (7.1%) 及び 6/66 例 (9.1%)、X2101 試験 750mg 群で 22/128 例 (17.2%) 及び 14/124 例 (11.3%) であった。当該治療を受けていない患者に対する当該治療を受けている患者の臨床検査値に基づく Grade 3 以上の高血糖発現のリスク比 [95%CI] は、A2201 試験で 0.89 [0.34, 2.32]、A2203 試験で 0.79 [0.23, 2.65] 及び X2101 試験 750mg 群で 1.52 [0.82, 2.84] であり、副腎皮質ステロイド剤による治療により高血糖のリスクが高まる可能性については、明確に結論付けることは困難であると考え。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な高血糖・糖尿病が認められていること等から、臨床試験における高血糖・糖尿病の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬投与時には、血糖値の検査を行い、高血糖・糖尿病が発現した場合には適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7) 徐脈

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。

徐脈関連事象として、MedDRA SMQ の「非特異的徐脈性不整脈用語」、「伝導障害」及び「洞結節機能障害」に該当する PT 並びに PT の「失神」に該当する事象を集計した。

徐脈関連事象は、A2201 試験で 10/140 例 (7.1% : 心電図 QT 延長 9 例、徐脈及び右脚ブロック各 1 例 (重複例あり))、A2203 試験で 17/124 例 (13.7% : 心電図 QT 延長 15 例、洞性徐脈及び房室ブロック各 1 例)、X2101 試験 750mg 群で 21/255 例 (8.2% : 心電図 QT 延長 10 例、徐脈、洞性徐脈及び失神各 4 例 (重複例あり)) に認められた。Grade 3 以上の徐脈関連事象は、A2203 試験で 1 例 (0.8% : 心電図 QT 延長)、X2101 試験 750mg 群で 6 例 (2.4% : 心電図 QT 延長及び失神各 3 例) に認められた。重篤又は死亡に至った徐脈関連事象は認められなかった。投与中止に至った徐脈関連事象は、A2203 試験で 1 例 (0.8% : 心電図 QT 延長) に認められた。休薬又は減量に至った徐脈関連事象は、A2203 試験で 1 例 (0.8%)、X2101 試験 750mg 群で 4 例 (1.6%) に認められた。

また、心電図においてベースラインから 25% を超える心拍数の減少があり、かつ 50 拍/分未満に至った徐脈は、A2201 試験で 6/136 例 (4.4%)、A2203 試験で 6/123 例 (4.9%)、X2101 試験 750mg 群で 8/254 例 (3.1%) に認められた。

申請資料を含む本薬を用いた 11 の臨床試験* (2015 年 4 月 28 日データカットオフ) において、重篤な徐脈関連事象は 6 例 (心電図 QT 延長 4 例、失神 2 例及び結節性調律 1 例 (重複例あり)) に認められ、心電図 QT 延長 4 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った徐脈関連事象は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験 (2015 年 12 月 31 日データカットオフ) において、重篤な徐脈関連事象は 25 件 (心電図 QT 延長 15 件、失神 5 件、徐脈 3 件、心電図 PR 短縮及び結節性調律各 1 件) に認められ、このうち 2 件 (徐脈及び失神各 1 件) が死亡に至った。

*: 検討対象とした試験は、X1101、X2101、X2103、A2109、A2201、A2203、A2301、A2303、A2402、AKR01T 及び AUS10T 試験の計 11 試験。以下、同様。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、一定の頻度で徐脈関連事象が認められているものの、多くは心電図 QT 延長であり、臨床試験において重篤な徐脈関連事象は認められなかった。しかしながら、臨床試験において心拍数が 50 拍/分未満に至った徐脈が認められており、50 拍/分未満の徐脈は失神の可能性を示唆する所見であること（失神の診断・治療ガイドライン 2012 年改訂版、日本循環器学会等）及び本薬と同様に ALK 阻害作用を有するクリゾチニブにおいて注意を要する有害事象であること（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200mg、同 250mg」参照）を踏まえると、当該事象の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、徐脈の発現に関しては引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報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。

8) 心膜炎

申請者は、本薬投与による心膜炎について、以下のように説明している。

心膜炎関連事象として、MedDRA 基本語の「心タンポナーデ」、「ドレスラー症候群」、「心嚢内血栓」、「心膜石灰化」、「心膜疾患」、「心嚢ドレナージ」、「心嚢液貯留」、「心膜線維症」、「心嚢内出血」、「心膜摩擦音」、「心膜炎」、「癒着性心膜炎」、「収縮性心膜炎」、「尿毒症性心膜炎」、「胸膜心膜炎」及び「心膜気腫」に該当する事象を集計した。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における、心膜炎関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

心膜炎関連事象の発現状況 (A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群)

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心膜炎関連事象	9 (6.4)	7 (5.0)	6 (4.8)	3 (2.4)	18 (7.1)	9 (3.5)
心嚢液貯留	5 (3.6)	5 (3.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	10 (3.9)	4 (1.6)
心膜炎	4 (2.9)	2 (1.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	8 (3.1)	3 (1.2)
心タンポナーデ	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)

死亡に至った心膜炎関連事象は、A2203 試験で 1 例 (0.8% : 心タンポナーデ)、X2101 試験 750mg 群で 1 例 (0.4% : 心タンポナーデ) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。重篤な心膜炎関連事象は、A2201 試験で 4 例 (2.9% : 心膜炎及び心嚢液貯留各 2 例)、A2203 試験で 4 例 (3.2% : 心膜炎 3 例及び心タンポナーデ 1 例)、X2101 試験 750mg 群で 10 例 (3.9% : 心嚢液貯留 5 例、心膜炎 4 例及び心タンポナーデ 2 例 (重複例あり)) に認められ、A2201 試験の心膜炎 2 例及び心嚢液貯留 1 例、A2203 試験の心膜炎 3 例、X2101 試験 750mg 群の心膜炎 3 例及び心嚢液貯留 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心膜炎関連事象は、A2203 試験で 2 例 (1.6%)、X2101 試験 750mg 群で 1 例 (0.4%) に認められた。休薬又は減量に至った心膜炎関連事象は、A2201 試験で 5 例 (3.6%)、A2203 試験で 3 例 (2.4%)、X2101 試験 750mg 群で 8 例 (3.1%) に認められた。

申請資料を含む本薬を用いた 11 の臨床試験 (2015 年 4 月 28 日データカットオフ) において、重篤な心膜炎関連事象は 38 例 (心嚢液貯留 20 例、心膜炎 15 例、心タンポナーデ 3 例、心嚢内出血及び胸膜心膜炎各 1 例 (重複例あり)) に認められ、心膜炎 14 例、心嚢液貯留 4 例及び心嚢内出血 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った心膜炎関連事象は 4 例 (心タンポナーデ 2 例、心嚢液貯留及び心嚢内出血各 1 例) に認められ、心嚢内出血 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

海外の製造販売後の使用経験（2015年4月28日データカットオフ）において、重篤な心膜炎関連事象は89件（心嚢液貯留47件、心膜炎31件、心タンポナーデ8件、心嚢内出血、心膜摩擦音及び胸膜心膜炎各1件）に認められ、死亡に至った心膜炎関連事象が6件（心タンポナーデ3件、心嚢液貯留2件及び心嚢内出血1件）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において一定の頻度で心膜炎が認められているものの、NSCLCの合併症として心膜炎が発現する可能性等を考慮すると、現時点において、本薬投与による心膜炎について明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤及び死亡に至った心膜炎関連事象が認められていること等も考慮すると、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供するとともに、心膜炎の発現に関しては引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報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。

9) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA 器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を集計した。

感染症は、A2201試験で57/140例（40.7%）、A2203試験で53/124例（42.7%）、X2101試験750mg群で136/255例（53.3%）に認められた。Grade 3以上の感染症は、A2201試験で14例（10.0%）、A2203試験で9例（7.3%）、X2101試験750mg群で28例（11.0%）に認められた。死亡に至った感染症は、A2201試験で1例（0.7%：肺炎）、X2101試験750mg群で6例（2.4%：肺炎3例、敗血症、肺結核、敗血症性ショック各1例）に認められ、A2201試験の肺炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、A2201試験で13例（9.3%）、A2203試験で10例（8.1%）、X2101試験750mg群で33例（12.9%）に認められ、A2201試験の7例、A2203試験1例、X2101試験750mg群の1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は、A2201試験で2例（1.4%）、A2203試験で1例（0.8%）、X2101試験750mg群4例（1.6%）に認められた。休薬又は減量に至った感染症は、A2201試験で12例（8.6%）、A2203試験で11例（8.9%）、X2101試験750mg群で25例（9.8%）に認められた。

申請資料を含む本薬を用いた11の臨床試験（2015年4月28日データカットオフ）において、重篤な感染症は123例に認められ、12例（肺炎7例、肺感染2例、感染性腸炎、感染、アメーバ赤痢、大腸菌性尿路感染及びサルモネラ性敗血症各1例（重複例あり））は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った感染症は、22例（肺炎14例、気道感染、敗血症性ショック各2例、肺感染、肺結核、肺膿瘍、腹膜炎、クレブシエラ菌性肺炎、クレブシエラ性敗血症及び敗血症各1例（重複例あり））に認められ、肺炎1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

海外の製造販売後の使用経験（2015年12月31日データカットオフ）において、重篤な感染症は315件に認められ、このうち60件（肺炎23件、敗血症7件、敗血症性ショック5件、下気道感染、肺感染、腹膜炎及び気道感染各2件、腹部敗血症、H1N1インフルエンザ、アスペルギルス感染、感染、インフルエンザ、クレブシエラ性敗血症、リステリア症、異型肺炎、細菌性敗血症、腎盂腎炎、軟部組織感染、尿路感染、肺膿瘍、腹部感染、髄膜炎、クレブシエラ菌性肺炎及び肺結核各1件）が死亡に至った。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において一定の頻度で重篤な感染症が認められているものの、NSCLCの合併症として肺炎等の感染症が発現する可能性等を考慮すると、現時点において、本薬投与による感染症について、明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない感染症による死亡例が認められていること等も考慮すると、当

該事象の発現状況については、医療現場に適切に提供するとともに、感染症の発現に関しては引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報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。

10) 膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎関連事象として、MedDRA 基本語の「カレン徴候」、「グレイ・ターナー徴候」、「遺伝性膵炎」、「虚血性膵炎」、「浮腫性膵炎」、「膵膿瘍」、「膵臓出血」、「膵壊死」、「膵フレグモネ」、「膵仮性嚢胞」、「膵仮性嚢胞ドレナージ」、「膵炎」、「急性膵炎」、「出血性膵炎」、「壊死性膵炎」、「再発性膵炎」、「膵腎症候群」、「アミラーゼ異常」、「アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常」、「アミラーゼ増加」、「血中トリプシン増加」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「尿中リパーゼ増加」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」及び「膵酵素増加」に該当する事象を集計した。

A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における、膵炎関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

膵炎関連事象の発現状況 (A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群)

基本語 (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)					
	A2201 試験 140 例		A2203 試験 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎関連事象	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (4.0)	2 (1.6)	31 (12.2)	18 (7.1)
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0	5 (4.0)	2 (1.6)	18 (7.1)	8 (3.1)
リパーゼ増加	0	0	0	0	24 (9.4)	16 (6.3)
膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
高リパーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0

死亡に至った膵炎関連事象は認められなかった。重篤な膵炎関連事象は、A2201 試験で 1 例 (0.7% : 膵炎)、A2203 試験で 1 例 (0.8% : 膵炎) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った膵炎関連事象は認められなかった。休薬又は減量に至った膵炎関連事象は、A2201 試験で 1 例 (0.7%)、A2203 試験で 1 例 (0.8%)、X2101 試験 750mg 群で 17 例 (6.7%) に認められた。

また、A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群における臨床検査値異常としてのアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の発現状況は、下表のとおりであった。

アミラーゼ又はリパーゼ増加の発現状況 (A2201 試験、A2203 試験及び X2101 試験 750mg 群)

臨床検査値異常	例数 (%)					
	A2201 試験* 140 例		A2203 試験* 124 例		X2101 試験 750mg 群 255 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
アミラーゼ増加	41 (29.3)	3 (2.1)	23 (18.5)	4 (3.2)	61 (23.9)	17 (6.7)
リパーゼ増加	—	—	—	—	75 (29.4)	28 (11.0)

*A2201 試験及び A2203 試験においてリパーゼは評価されなかった。

本薬を用いた 11 の臨床試験 (2015 年 4 月 28 日データカットオフ) において、重篤な膵炎関連事象は、6 例 (膵炎 3 例*、リパーゼ増加 3 例及びアミラーゼ増加 2 例 (重複例あり)) に認められ、リパーゼ増加 3 例、アミラーゼ増加 2 例及び膵炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った膵炎関連事象は認められなかった。

*: A2201 試験に登録された 54 歳男性。本薬の投与開始第 523 日目 (申請資料のためのデータカットオフ後) に重篤な膵炎を発現した。膵炎の発現時において、腹痛、アミラーゼ値 1,724U/L (基

準値：30～110U/L）及びリパーゼ値 9,664IU/L（基準値：23～300IU/L）並びに腹部 CT スキャン及び超音波検査において膵頭部に炎症を示す所見が認められた。なお、本薬投与前のアミラーゼ値は、129U/L（基準値：28～100U/L）であった。当該患者は、膵炎が発現した翌日に呼吸不全のため死亡した。膵炎と本薬との因果関係は否定されず、呼吸不全と本薬との因果関係は否定された。

海外の製造販売後の使用経験（2015年12月31日データカットオフ）において、重篤な膵炎関連事象は15件（膵炎9件、リパーゼ増加4件及びアミラーゼ増加2件）に認められ、死亡に至った膵炎関連事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において一定の頻度で臨床検査値異常としてのアミラーゼ又はリパーゼ増加、及び膵炎関連事象が認められたものの、重篤な膵炎を発現した患者は極めて限定的であったことから、本薬投与による膵炎の発現について、明確に結論付けることは困難であると考えられる。しかしながら、因果関係の否定されない重篤な膵炎が報告されていること等を考慮すると、臨床試験における臨床検査値異常及び膵炎関連事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、膵炎関連事象の発現について引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報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。また、本薬投与時には定期的にリパーゼ又はアミラーゼの検査を行い、膵炎関連事象が発現した場合には適切な対応が行われるよう、臨床試験で設定された臨床検査の設定及び本薬の休薬等の目安について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定され、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項等において、A2201 試験及び X2101 試験に組み入れられた患者の前治療歴、治療成績等を情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、申請者が設定した上記の内容を注意喚起する必要があると判断した。

1) 本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について

海外の診療ガイドライン及び国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の記載については、以下の内容であった。なお、EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2015 年版 日本肺癌学会編（日本肺癌学会、2015 年）（以下、「国内ガイドライン」）及び新臨床腫瘍学 改訂第 4 版（南江堂、2015 年）等には本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.7.2015）：クリゾチニブに抵

抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬は推奨される（カテゴリー2A*）。

- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) (2015年9月3日版)：クリゾチニブ抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行 NSCLC 患者に対して、本薬は推奨される。

*：比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, USA) : X2101 試験の結果に基づき、クリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、本薬は治療選択肢の一つである。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象を踏まえ、効能・効果について、以下のよう

に説明している。
現時点における国内外の診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対しては、クリゾチニブの投与が推奨されている。しかしながら、①クリゾチニブによる治療においても 25～35%の患者では奏効が認められず、無増悪生存期間の中央値は 7.7～10.9 カ月に留まること (N Engl J Med 2014; 371: 2167-77, N Engl J Med 2013; 368: 2385-94)、及び②クリゾチニブに不応となった患者に対しては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 剤併用化学療法が推奨されている (国内ガイドライン) もの、当該治療の全生存期間の中央値は 10～13 カ月であること (N Engl J Med 2006; 355: 2542-50, J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51) から、新たな治療薬の開発が望まれている。

以上のような状況において、A2201 試験及び X2101 試験の結果、クリゾチニブによる治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬は当該患者における治療選択肢の一つとして臨床的に意義があると考え

る。また、クリゾチニブ以外の *ALK* 阻害剤であるアレクチニブによる治療歴を有する患者に対する本薬投与について、下記の点等を考慮すると、アレクチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると考えること等から、当該患者に本薬投与は許容可能と考える。

- X1101 試験の用量漸増パート及び拡大パートに組み入れられた、アレクチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者において、3/7 例 (42.9%) で奏効が認められたこと。
- 非臨床試験におけるアレクチニブに耐性の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 細胞株に対して、本薬は増殖抑制作用を示したこと (「3. (i) <審査の概略>本薬の作用機序及び有効性について」の項参照)。

以上より、本薬の効能・効果については、「他の *ALK* 阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。また、本薬の適応患者の選択にあたっては臨床試験成績を熟知する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要がある旨の注意喚起を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における検討結果に基づき、本薬は、クリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる旨の申請者

の説明は受入れ可能と考える。一方、アレクチニブによる治療歴を有する患者に対する本薬の投与について、A2201 試験の対象は、ALK 阻害剤のうち、クリゾチニブによる治療歴を有する患者に限定されていたこと、国内外ガイドラインにおいて、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC にはクリゾチニブが一次治療として推奨されていること等を考慮すると、現時点では、クリゾチニブによる治療歴がなく、かつアレクチニブによる治療歴を有する患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、本薬の効能・効果において、本薬の投与対象がクリゾチニブによる治療歴を有する患者である旨を明確に設定することが適切であると判断した。

また、本薬の検証的な試験である、クリゾチニブ及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬と標準的な化学療法を比較する国際共同第Ⅲ相試験 (CLDK378A2303 試験) が実施中であり、現時点において、本薬の延命効果に関する情報が得られていないことも考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、申請どおり本薬以外の治療法の実施を十分に考慮した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する旨を設定することが適切であると判断した。

2) ALK 融合遺伝子検査について

申請者は、本薬投与時の ALK 融合遺伝子検査の必要性について、以下のように説明している。

A2201 試験の選択基準において、ALK 融合遺伝子の確認には、Break Apart 法を原理とする「Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット」を用いることが規定されていた。本薬の投与対象は、クリゾチニブによる治療後の NSCLC 患者であり、当該患者はクリゾチニブの治療開始前に「Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット」を用いて、ALK 融合遺伝子陽性の診断が行われていることから、新たに ALK 融合遺伝子検査を行うことは不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、当該内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはセリチニブとして 1 回 750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与すること。なお、患者の状態により適宜減量する」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、食事の影響を避けるため本薬を空腹時に投与することが望ましい旨及び副作用発現時の本薬の用量調節に関する基準が設定されていた。

機構は、「(i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」の項、及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「通常、成人にはセリチニブとして 750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響

を避けるため、食事の前後 2 時間以内の服用は避けること。

- 副作用により本薬を休薬、減量又は中止する場合には、以下の基準を考慮すること。
また、1 日 300mg で投与継続が困難な場合は、本薬を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

* : Grade は CTCAE ver.4 に準じる。

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。

海外第 I 相試験 (X2101 試験) の結果、本薬の MTD 及び RD は 750mg QD 経口投与と決定された (「<提出された資料の概略><評価資料> (4) 海外第 I 相試験」の項参照)。また、国内第 I 相試験 (X1101 試験) の結果、X2101 試験と同じ本薬 750mg QD 経口投与が MTD 及び RD と決定された (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 国内第 I 相試験」の項参照)。

当該用法・用量により A2201 試験が実施され、クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 用量調節等について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

A2201 試験では、発現した有害事象の重症度等による本薬の用量調節基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該基準を参考とした用量調節基準を設定した。ただし、用量調節を要する副作用のうち、ILD、肝機能障害及び悪心・嘔吐・下痢については、以下の理由から、A2201 試験における設定を変更し、設定した。

- 臨床試験において、Grade 1 のILDは軽快後に減量して投与を再開することが可能な設定となっていたが、本薬の再開によるILD悪化の可能性を考慮し、用量調節基準ではILDのGradeを問わずに投与を中止することが適切と判断したこと。
- 一般に、Hy's Lawの基準に合致する肝機能障害が発現した場合には、重篤な肝障害の発現率が10%程度となることが報告されている（Food and Drug Administration 2009）こと等から、肝機能障害の発現時の本薬の休薬基準としてHy's Lawの基準を設定することは可能と判断したこと。なお、現時点では、本薬を用いたすべての臨床試験において、Hy's Lawの基準を用いた本薬の用量調節基準を設定している。
- 悪心・嘔吐・下痢については、それぞれの規定をまとめて記載することが適切と判断したこと。

また、高血糖、膵炎及び徐脈については、臨床試験から得られた安全性情報に基づき、新たに用量調節基準を設定することが適切と判断したことから、それぞれ高血糖、リパーゼ又はアミラーゼの増加、及び徐脈の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、肝機能障害については、本薬の臨床的有用性が認められたA2201試験での設定に準じて休薬・減量・中止基準を設定することが適切であると判断した。

(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安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

重点調査項目については、本薬の薬理作用から特に懸念される事象、臨床試験において発現率が高かった事象及び治療継続に影響を及ぼすと考えられる事象を考慮し、肝毒性、QT延長、間質性肺疾患/肺臓炎、高血糖、消化器毒性（悪心、嘔吐、下痢）及び膵炎を設定した。

目標症例数については、重点調査項目に設定した有害事象のうち、X2101試験、X1101試験、A2201試験及びA2203試験の併合解析（以下、「安全性併合解析」）の結果、Grade 3以上の有害事象の発現率が最も低かったQT延長（1.5%（8/525例））を考慮して、220例と設定した。

観察期間については、安全性併合解析の結果、重点調査項目に設定した事象を含めて、有害事象の初回発現は多くの患者で本薬投与開始後1年以内に認められていること、及び本薬投与開始後1年以降に発現率が増加傾向となった有害事象は認められていないことから、1年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に特に注意を要する有害事象である徐脈、心膜炎、感染症及び糖尿病（「(3) 安全性について」の項参照）を追加することが適切であると考えます。

本調査の目標症例数については、現時点までに得られている安全性情報（上記の安全性併合解析の結果）における有害事象の発現状況との比較を行うことも考慮した上で、再検討する必要があると考える。

本調査の観察期間については、新たに重点調査項目に設定する有害事象の発現時期も考慮した上で、再検討する必要があると考える。

(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。

①本邦における本薬の使用経験は限られていること、②既承認の ALK 阻害剤であるクリゾチニブと同様に、本薬投与により重篤又は死亡に至った患者が認められていること、③本薬の第Ⅲ相試験は現在実施中であること等から、ILD 等の発現の懸念に対する製造販売後の安全性を確保するために、追加のリスク最小化活動の一つとして、医薬品の使用条件の設定（医師要件及び施設要件の設定、処方医師による患者又は家族への説明、薬局への協力依頼等）を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、医薬品の使用条件の設定については、安全性定期報告時等の適切な時期において、その時点における最新の情報も踏まえて、適宜継続の要否等を検討することが適切であると考えます。

(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（CLDK378X1101 試験）

有害事象は 19/19 例（100%）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 19/19 例（100%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりである。

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)							
	300mg 群 3 例		450mg 群 6 例		600mg 群 4 例		750mg 群 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
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	5 (83.3)	4 (100)	4 (100)	6 (100)	4 (66.7)
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害								
悪心	3 (100)	0	6 (100)	0	4 (100)	0	5 (83.3)	0
下痢	3 (100)	0	2 (33.3)	0	4 (100)	0	5 (83.3)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	6 (100)	0	4 (100)	0	3 (50.0)	0
腹痛	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)							
	300mg 群 3 例		450mg 群 6 例		600mg 群 4 例		750mg 群 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
便秘	1 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	0	0	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	3 (50.0)	0
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査								
血中クレアチニン 増加	3 (100)	0	4 (66.7)	0	1 (25.0)	0	4 (66.7)	0
体重減少	0	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0	0	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	0	0	3 (50.0)	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (25.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
神経系障害								
頭痛	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	0	0	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0

重篤な有害事象は、300mg 群で 1/3 例 (33.3%)、450mg 群で 5/6 例 (83.3%)、600mg 群で 1/4 例 (25.0%)、750mg 群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、300mg 群で顔面神経障害及び腫瘍疼痛各 1 例 (33.3%)、450mg 群で意識レベルの低下、歩行障害、水頭症、心膜炎、肺炎及び呼吸不全各 1 例 (16.7%)、600mg 群で胆道感染、胆管炎及び化膿性胆管炎各 1 例 (25.0%)、750mg 群で薬物性肝障害及び肝機能異常各 1 例 (16.7%) が発現した。このうち、450mg 群の心膜炎 1 例、750mg 群の薬物性肝障害及び肝機能異常各 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 600mg 群で 1/4 例 (25.0%)、750mg 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、600mg 群の胆管炎、肝酵素上昇各 1 例 (25.0%)、750mg 群の薬物性肝障害 1 例 (16.7%) であった。このうち、薬物性肝障害は本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国際共同第Ⅱ相試験 (CLDK378A2201 試験)

有害事象は 140/140 例 (100%) 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 135/140 例 (96.4%) 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る。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 140 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	140 (100)	96 (68.6)
血液及びリンパ系障害		
貧血	20 (14.3)	3 (2.1)
胃腸障害		
下痢	112 (80.0)	9 (6.4)
悪心	111 (79.3)	9 (6.4)
嘔吐	87 (62.1)	6 (4.3)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)	
	本薬群 140 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
腹痛	43 (30.7)	2 (1.4)
便秘	33 (23.6)	3 (2.1)
上腹部痛	16 (11.4)	1 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	46 (32.9)	9 (6.4)
発熱	29 (20.7)	4 (2.9)
非心臓性胸痛	23 (16.4)	2 (1.4)
無力症	22 (15.7)	6 (4.3)
臨床検査		
ALT 増加	56 (40.0)	19 (13.6)
体重減少	45 (32.1)	6 (4.3)
AST 増加	42 (30.0)	7 (5.0)
GGT 増加	25 (17.9)	17 (12.1)
血中 ALP 増加	21 (15.0)	4 (2.9)
血中クレアチニン増加	20 (14.3)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	56 (40.0)	5 (3.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	18 (12.9)	1 (0.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
非小細胞肺癌	15 (10.7)	15 (10.7)
神経系障害		
頭痛	20 (14.3)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害		
咳嗽	26 (18.6)	0
呼吸困難	25 (17.9)	7 (5.0)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	20 (14.3)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は 51/140 例 (36.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱 7 例 (5.0%)、呼吸困難 6 例 (4.3%)、肺炎 5 例 (3.6%)、腹痛、無力症、脱水、悪心、非心臓性胸痛、肺臓炎及び嘔吐各 3 例 (2.1%)、痙攣、倦怠感、心嚢液貯留、心膜炎、胸水、胸膜炎、呼吸不全及び体重減少各 2 例 (1.4%)、ALT 増加、意識変容状態、失語症、AST 増加、血中クレアチニン増加、骨痛、脳浮腫、便秘、冠動脈疾患、咳嗽、食欲減退、疾患進行、蓄膿、感染性腸炎、糞塊、発熱性好中球減少症、胃腸障害、胃腸毒性、全身健康状態低下、肝性脳症、肝機能異常、肝細胞損傷、水腎症、腸管穿孔、肺障害、肺感染、髄膜炎、肺転移、疼痛、瘰癧、錯感覚、胸膜感染、頻尿、恥骨骨折、肺塞栓症、腎不全、気道感染、敗血症性ショック、脊椎圧迫骨折及びウイルス性心膜炎各 1 例 (0.7%) であった。このうち肺炎 4 例、悪心及び嘔吐各 3 例、腹痛、心膜炎、肺臓炎及び発熱各 2 例、心嚢液貯留、便秘、胃腸障害、胃腸毒性、腸管穿孔、疼痛、肝機能異常、肝細胞損傷、感染性腸炎、肺感染、胸膜感染、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、体重減少、食欲減退、肝性脳症、腎不全、肺障害及び胸膜炎各 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 10/140 例 (7.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、悪心及び肺臓炎各 2 例 (1.4%)、癌疼痛、蓄膿、糞塊、疲

労、GGT 増加、腸管穿孔、肺炎及び嘔吐各 1 例（0.7%）であった。このうち癌疼痛、蓄膿及び糞塊各 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 国際共同第Ⅱ相試験（CLDK378A2203 試験）

有害事象は 123/124 例（99.2%）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 122/124 例（98.4%）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る。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 124 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	123 (99.2)	80 (64.5)
胃腸障害		
下痢	102 (82.3)	4 (3.2)
悪心	92 (74.2)	4 (3.2)
嘔吐	83 (66.9)	6 (4.8)
腹痛	41 (33.1)	0
便秘	19 (15.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	40 (32.3)	7 (5.6)
無力症	18 (14.5)	2 (1.6)
非心臓性胸痛	16 (12.9)	1 (0.8)
発熱	13 (10.5)	1 (0.8)
臨床検査		
ALT 増加	50 (40.3)	19 (15.3)
AST 増加	38 (30.6)	9 (7.3)
体重減少	36 (29.0)	1 (0.8)
GGT 増加	33 (26.6)	23 (18.5)
血中クレアチニン増加	26 (21.0)	0
血中 ALP 増加	25 (20.2)	8 (6.5)
心電図 QT 延長	15 (12.1)	1 (0.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	61 (49.2)	2 (1.6)
高血糖	13 (10.5)	7 (5.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	19 (15.3)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	21 (16.9)	0
呼吸困難	17 (13.7)	1 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	19 (15.3)	1 (0.8)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は 27/124 例（21.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、高血糖、心膜炎及び肺炎各 3 例（2.4%）、意識変容状態、疲労、肺感染及び呼吸不全各 2 例（1.6%）、肛門の炎症、無力症、異型肺炎、骨痛、心タンポナーデ、認知障害、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、下痢、脳症、大腸菌性菌血症、頭痛、肝炎、中枢神経系転移、筋力低下、悪心、好中球減少症、院内感染、食道狭窄、疼痛、膝炎、パーキンソン病、胸膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、誤嚥性肺炎、気胸、処置後感染、肺塞栓症、肺水腫、発熱、放射線性食道炎、気道感染、口内炎、各種物質毒性、気管出血、気管食道

嘔、嘔吐及び体重減少各1例(0.8%)であった。このうち、心膜炎3例、下痢、悪心、嘔吐、無力症、疲労、肺感染、体重減少、高血糖、意識変容状態、胸膜炎及び呼吸不全各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9/124例(7.3%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、AST増加、心タンポナーデ、心電図QT延長、高血糖、間質性肺疾患、パーキンソン病、心膜炎、誤嚥性肺炎及び気道感染各1例(0.8%)であった。このうちAST増加、心電図QT延長、高血糖、間質性肺疾患及び心膜炎各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 (CLDK378X2101 試験)

有害事象は304/304例(100%)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、50mg群で1/2例(50.0%)、100mg群で0/2例、200mg群で3/3例(100%)、300mg群で2/3例(66.7%)、400mg群で14/14例(100%)、500mg群で9/10例(90.0%)、600mg群で10/10例(100%)、700mg群で5/5例(100%)、750mg群で246/255例(96.5%)に認められた。発現率が40%以上の有害事象は下表のとおりである。

いずれかの群で発現率が40%以上の有害事象(50~400mg群)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)									
	50mg 群 2例		100mg 群 2例		200mg 群 3例		300mg 群 3例		400mg 群 14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	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	2 (100)	0	2 (100)	1 (50.0)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	14 (100)	8 (57.1)
胃腸障害										
下痢	0	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (64.3)	1 (7.1)
悪心	0	0	1 (50.0)	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	10 (71.4)	0
嘔吐	0	0	1 (50.0)	0	3 (100)	0	1 (33.3)	0	8 (57.1)	0
消化不良	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態										
疲労	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	0	5 (35.7)	0
無力症	0	0	1 (50.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
疼痛	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査										
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害										
筋痙縮	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頸部痛	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害										
咳嗽	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0	3 (21.4)	0
呼吸困難	2 (100)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	1 (7.1)
湿性咳嗽	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害										
食欲減退	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症										
気管支炎	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)									
	50mg 群 2 例		100mg 群 2 例		200mg 群 3 例		300mg 群 3 例		400mg 群 14 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	全 Grade	Grade 3 以上
気道感染	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腫カンジダ 症	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害										
頭痛	1 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (14.3)	0
良性、悪性及び詳細不 明の新生物(嚢胞及び ポリープを含む)										
胞巣状横紋筋肉腫	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0

いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象 (500~750mg 群)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.0)	例数 (%)							
	500mg 群 10 例		600mg 群 10 例		700mg 群 5 例		750mg 群 255 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
全有害事象	10 (100)	7 (70.0)	10 (100)	8 (80.0)	5 (100)	4 (80.0)	255 (100)	208 (81.6)
胃腸障害								
下痢	7 (70.0)	1 (10.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	4 (80.0)	0	221 (86.7)	15 (5.9)
悪心	9 (90.0)	1 (10.0)	10 (100)	1 (10.0)	5 (100)	0	211 (82.7)	15 (5.9)
嘔吐	6 (60.0)	0	8 (80.0)	1 (10.0)	4 (80.0)	0	157 (61.6)	12 (4.7)
便秘	3 (30.0)	0	4 (40.0)	0	2 (40.0)	0	79 (31.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	4 (40.0)	1 (10.0)	8 (80.0)	0	0	0	109 (42.7)	13 (5.1)
無力症	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	0	3 (60.0)	0	50 (19.6)	2 (0.8)
臨床検査								
ALT 増加	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	112 (43.9)	76 (29.8)
AST 増加	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	3 (60.0)	3 (60.0)	83 (32.5)	25 (9.8)
体重減少	1 (10.0)	0	0	0	3 (60.0)	0	46 (18.0)	5 (2.0)
筋骨格系及び結合組 織障害								
筋肉痛	0	0	0	0	2 (40.0)	0	9 (3.5)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害								
呼吸困難	4 (40.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	63 (24.7)	11 (4.3)
口腔咽頭痛	1 (10.0)	0	2 (20.0)	0	2 (40.0)	0	14 (5.5)	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	3 (30.0)	0	4 (40.0)	1 (10.0)	3 (60.0)	0	95 (37.3)	4 (1.6)
神経系障害								
味覚異常	1 (10.0)	0	0	0	2 (40.0)	0	18 (7.1)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、100mg 群で 1/2 例 (50.0%)、200mg 群で 1/3 例 (33.3%)、300mg 群で 1/3 例 (33.3%)、400mg 群で 7/14 例 (50.0%)、500mg 群で 4/10 例 (40.0%)、600mg 群で 7/10 例 (70.0%)、700mg 群で 3/5 例 (60.0%)、750mg 群で 121/255 例 (47.5%) に

認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、750mg群で肺炎14例(5.5%)、痙攣11例(4.3%)、呼吸困難及び肺臓炎各9例(3.5%)、悪心及び高血糖各6例(2.4%)、心嚢液貯留及び呼吸不全各5例(2.0%)、心膜炎、全身健康状態低下、ALT増加、脱水、頭痛及び気胸各4例(1.6%)、嘔吐、下痢、非心臓性胸痛、発熱、運動失調及び胸水各3例(1.2%)、貧血、心房細動、心タンポナーデ、便秘、腹痛、イレウス、疲労、気管支炎、肺感染、気道感染、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、AST増加、背部痛、対麻痺、不安、肺塞栓症、急性呼吸不全、間質性肺疾患及び誤嚥性肺炎各2例(0.8%)であった。このうち、750mg群の肺臓炎8例、心膜炎3例、嘔吐、下痢、悪心、ALT増加、高血糖及び間質性肺疾患各2例、心嚢液貯留、腹痛、疲労、肺炎、AST増加、呼吸困難、胸水及び呼吸不全各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400mg群で1/14例(7.1%)、600mg群で2/10例(20.0%)、750mg群で26/255例(10.2%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、400mg群で血中ALP増加1例(7.1%)、600mg群で意識レベルの低下、低ナトリウム血症及び四肢痛各1例(10.0%)、750mg群で肺炎3例(1.2%)、肺臓炎、呼吸不全、全身健康状態低下及び食欲減退各2例(0.8%)、呼吸困難、喀血、間質性肺疾患、胸水、胸膜痛、誤嚥性肺炎、気胸、疲労、活動状態低下、敗血症、馬尾症候群、頭蓋内出血、単麻痺、血中ALP増加、ALT増加、AST増加、体重減少、心タンポナーデ、角膜浸潤、悪心、胆汁うっ滞性肝炎、胸部の悪性新生物及び急性腎不全各1例(0.4%)であった。このうち、600mg群の四肢痛1例、750mg群の肺臓炎2例、間質性肺疾患、胆汁うっ滞性肝炎、ALT増加、AST増加、血中ALP増加、胸水、胸膜痛、悪心、角膜浸潤、急性腎不全及び食欲減退各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第I相試験 (CLDK378A2101 試験)

有害事象は17/28例(60.7%)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、9/28例(32.1%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、下痢7例(25.0%)、悪心及び頭痛各4例(14.3%)であり、いずれもGrade1であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1例(3.6%)であり、本薬との因果関係が否定された。

(6) 海外第I相試験 (CLDK378A2104 試験)

有害事象は11/19例(57.9%)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5/19例(26.3%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、腹痛3例(15.8%)、下痢、排便回数減少、悪心及び嘔吐各2例(10.5%)であった。これらの有害事象は、1例に認められたGrade2の悪心を除いて、すべてGrade1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認められなかった。

(7) 海外第I相試験 (CLDK378A2105 試験)

有害事象は6/6例(100%)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、6/6例(100%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、下痢5例(83.3%)、腹部不快感及び悪心各3例(50.0%)、浮動性めまい、皮膚乾燥、鼓腸、頭痛、筋肉痛、鼻漏、副鼻腔炎に伴う頭痛、皮膚異常臭及びくしゃみ各1例(16.7%)であり、いずれもGrade1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認められなかった。

(8) 海外第I相試験 (CLDK378A2106 試験)

有害事象は15/19例(78.9%)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14/19例(73.7%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、悪心10例(52.6%)、

下痢 8 例 (42.1%)、頭痛 7 例 (36.8%)、腹痛及び嘔吐各 3 例 (15.8%)、浮動性めまい 2 例 (10.5%) であり、いずれも 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認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (CLDK378A2108 試験)

有害事象は 17/24 例 (70.8%) 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、14/24 例 (58.3%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、下痢 12 例 (50.0%)、悪心 7 例 (29.2%)、頭痛 4 例 (16.7%)、嘔吐 3 例 (12.5%) であり、このうち下痢 2 例は Grade 3 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認められなかった。

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、5.3.5.2-1において、治験実施計画書に規定された治験薬の投与上の変更の解釈について、治験依頼者の担当者間で齟齬が生じていたため、治験実施計画書からの逸脱が適切な時期に把握されていなかったことが認められた。治験依頼者は、当該変更の解釈について齟齬を生じないよう、適切な治験実施計画書を作成すべきであった。また、モニタリングにおいて、治験薬が当該変更を遵守した用量で投与されていることを確認すべきであった。更に、治験依頼者は本治験が当該変更を遵守して行われることを保証するために、手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを確実に履行し、保持すべきであった。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された承認申請資料に基づき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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (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、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者 (治験依頼者) に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 実施計画書からの逸脱 (併用禁止薬の使用、心電図検査に係る規定の不遵守)

治験依頼者

- 治験実施計画書からの逸脱 (併用禁止薬の使用) に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった。

IV. 総合評価

提出された資料から、クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の未分化リンパ腫キナーゼ (以下、「ALK」) 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は ALK のリン酸化を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。

また、機構は、本薬の効能・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 28 年 2 月 15 日

I. 申請品目

[販売名]	ジカディアカプセル 150mg
[一般名]	セリチニブ
[申請者名]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 24 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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、セリチニブ(以下、「本薬」)は癌細胞の増殖の本体(Oncogenic driver)を標的とした未分化リンパ腫キナーゼ(以下、「ALK」)阻害剤であり、分子的診断による理論的根拠に基づいた薬剤であることを考慮すると、クリゾチニブによる治療歴を有する 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(以下、「NSCLC」)患者を対象とした国際共同第 II 相試験(CLDK378A2201 試験、「以下、A2201 試験」)及び海外第 I 相試験(CLDK378X2101 試験、以下、「X2101 試験」)で認められた奏効率の結果等から、クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと総合的に判断した。

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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、間質性肺疾患(以下、「ILD」)、肝機能障害、QT 間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖・糖尿病、徐脈、心膜炎、感染症及び肺炎であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬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。

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。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬はクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、本薬の効能・効果については、「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、本薬の検証的な試験である、クリゾチニブ及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の

NSCLC 患者を対象に、本薬と標準的な化学療法を比較する国際共同第Ⅲ相試験（CLDK378A2303 試験）が実施中であり、現時点において、本薬の延命効果に関する情報が得られていないこと等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

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。

- X2101 試験におけるクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の奏効率の結果について、前治療のレジメン数別の結果についても医療現場に情報提供することが望ましい。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、前治療のレジメン数別の奏効率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。

X2101 試験において本薬 750mg が投与されたクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 163 例のうち、前治療のレジメン数が 1 及び 2 つ以上の患者における奏効率 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] (%) は、それぞれ 65.4 [44.3, 82.8] (17/26 例) 及び 54.7 [46.0, 63.3] (75/137 例) であった。なお、前治療のレジメン数が 2 つ以上の患者について、白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴の有無別の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 54.1 [45.3, 62.8] (72/133 例) 及び 75.0 [19.4, 99.4] (3/4 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

X2101 試験におけるクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の奏効率の結果に加え、上記の前治療のレジメン数別の結果についても、資材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判断した。

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

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後 2 時間以内の服用は避けること。
- 副作用により本薬を休薬、減量又は中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1 日 300mg で投与継続が困難な場合は、本薬を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

* : Grade は CTCAE) ver.4.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象に、目標症例数を 220 例、観察期間を 1 年間とした全例調査方式の製造販売後調査 (以下、「本調査」) を計画している。また、重点調査項目については、肝毒性、QT 延長、ILD/肺臓炎、高血糖、消化器毒性 (悪心、嘔吐、下痢) 及び膵炎を設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、本薬投与時に特に注意を要する有害事象である徐脈、心膜炎、感染症及び糖尿病を設定することが適切である。
- 目標症例数については、現時点までに得られている本薬の臨床試験での安全性情報との比較を行うことも考慮した上で、再検討する必要がある。
- 観察期間については、新たに重点調査項目に設定する有害事象の臨床試験における発現時期も考慮した上で、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目として、ILD、肝機能障害、QT 間隔延長、悪心・嘔吐・下痢、高血糖（糖尿病を含む）、徐脈、心膜炎、感染症及び膵炎を設定する。
- 目標症例数については、現時点までに得られている ALK 融合遺伝子陽性患者を対象とした本薬の臨床試験（X2101 試験、X1101 試験、A2201 試験及び A2203 試験）において、750mg を 1 日 1 回投与された総症例数と同規模の症例数として、520 例と設定する。
- 観察期間については、重点調査項目に設定する事象の臨床試験における発現時期を考慮し、当初の計画どおり 1 年間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査計画に関する申請者の回答を了承した。ただし、本調査において、新たに検討が必要な事項が認められた場合には、調査症例数の再検討、新たな調査の実施等について検討する必要があると考える。

また、上記の議論及び審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (7) 製造販売後のリスク最小化活動について」の項における検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • QT 間隔延長 • 悪心・嘔吐・下痢 • 高血糖（糖尿病を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> • 徐脈 • 心膜炎 • 感染症 • 膵炎 • CYP3A 阻害剤との併用 • 胚・胎児毒性 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能障害患者における使用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び配布 患者向け資材の作成及び提供 医薬品の使用条件の設定

特定使用成績調査計画の骨子（案）

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

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。本薬は希少疾病用医薬品であることから、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] クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息

切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

[禁忌]

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. 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。
2. 「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]

1. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後2時間以内の服用は避けること。
2. 副作用により本剤を休薬、減量又は中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1日300mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

* : Grade は CTCAEver4.0 に準じる。