# 2.5　臨床に関する概括評価

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 4
略号一覧 ..... 5
1 製品開発の根拠 ..... 7
1.1 目標適応症及び開発の根拠 ..... 7
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 ..... 7
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 ..... 8
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 ..... 9
1.2 臨床開発計画 ..... 10
1.2.1 臨床開発計画の概略 ..... 10
1.2.2 進行中・計画中の臨床試験 ..... 12
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 ..... 13
2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 13
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 ..... 13
2.2 食事の影響 ..... 13
2.3 生物薬剤学の結論 ..... 14
3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 14
3.1 薬物動態 ..... 14
3.1.1 薬物動態試験の概略 ..... 14
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 ..... 15
3.1.3 薬物相互作用 ..... 15
3.1.4 母集団薬物動態解析 ..... 16
3.1.5 民族 ..... 17
3.2 薬力学 ..... 17
3.2.1 薬力学試験の概略 ..... 17
3.2.2 薬力学的データ ..... 17
3.3 臨床薬理の結論 ..... 18
4 有効性の概括評価 ..... 19
4.1 有効性評価の計画 ..... 19
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 19
4.2 目標適応症に対する有効性 ..... 21
4.2.1 被験者の内訳 ..... 21
4.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 22
4.2.3 有効性評価項目（ORR，DCR，DOR，TTR，OIRR，PFS，OS） ..... 23
4.3 X1101 試験の有効性成績 ..... 26

4.4 特別な患者集団での有効性 ..... 27
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 ..... 28
4.6 有効性の結論 ..... 28
5 安全性の概括評価 ..... 29
5.1 安全性評価の計画 ..... 29
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 29
5.1.2 安全性の評価方法 ..... 30
5.2 曝露状況 ..... 30
5.3 有害事象 ..... 31
5.3.1 比較的よくみられる有害事象 ..... 31
5.3.2 死亡 ..... 35
5.3.3 その他の重篤な有害事象 ..... 36
5.3.4 投与中止に至った有害事象 ..... 37
5.3.5 休薬又は減量を要した有害事象 ..... 37
5.3.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 38
5.4 臨床検査及びその他の検査 ..... 40
5.5 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査 ..... 40
5.6 X1101 試験の安全性成績 ..... 40
5.7 特別な患者集団での安全性 ..... 41
5.7.1 部分集団での検討 ..... 41
5.7.2 特別な患者集団での検討 ..... 41
5.8 長期投与時の安全性 ..... 42
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 ..... 42
5.10 安全性に関するその他の事項 ..... 43
5.10.1 過量投与 ..... 43
5.10.2 乱用を誘発する可能性 ..... 43
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 ..... 43
5.10.4 妊娠，出産，及び授乳 ..... 43
5.11 安全性の結論 ..... 43
6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 44
6.1 ベネフィットの要約 ..... 44
6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点 ..... 46
6.3 推奨する使用法 ..... 48
6.4 総合的なベネフィットとリスク ..... 48
7 参考文献 ..... 48

# 表 一 覧

Table 1-1 臨床データパッケージ（評価資料） ..... 11
Table 1-2 進行中・計画中の主な臨床試験 ..... 12
Table 2-1 臨床試験で使用したカプセル剤 ..... 13
Table 3-1 薬物動態に関する臨床試験 ..... 14
Table 4-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料） ..... 19
Table 4-2 奏効に関する評価項目の成績（A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験） ..... 25
Table 4-3 X2101 試験の奏効に関する評価項目の最新アップデート成績 ..... 25
Table 4-4 PFS の成績（A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験） ..... 26
Table 4-5 OS の成績（A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験） ..... 26
Table 5-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料） ..... 29
Table 5-2 PT 別の有害事象発現率（全体の All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上，又は日本人の All grades で 3 名以上あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2201 試験，SAF） ..... 31
Table 5-3 PT 別の有害事象発現率（全体の All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上，又は日本人の All grades で 3 名以上あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2203 試験，SAF） ..... 33
Table 5-4 PT 別の有害事象発現率（5%以上）（X2101 試験，SAF） ..... 34

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| ADME | absorption, distribution, metabolism and excretion | 吸収・分布・代謝・排泄 |
| ALK | anaplastic lymphoma kinase | 未分化リンパ腫キナーゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the drug plasma concentration-time curve | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUCinf | area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity) | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～無限大） |
| BA | bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| BIRC | Blinded Independent Review Committee | 盲検化された独立画像判定機関 |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use | ヒト用医薬品委員会 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CT | computerized tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | common terminology criteria for adverse event | 有害事象共通用語規準 |
| DCR | disease control rate | 病勢コントロール率 |
| DOR | duration of response | 奏効期間 |
| EAS | efficacy analysis set | － |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | － |
| EGFR | epidermal growth factor receptor | 上皮増殖因子受容体 |
| EML-4 | echinoderm microtubule associated protein-like 4 | 微小管会合蛋白質 4 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| EWOC | escalation with overdose control | 過量投与制御を伴う用量漸増原則 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| FISH | Fluorescent in situ hybridization | 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション |
| γ-GTP | gamma-glutamyl-transferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| HR | hazard ratio | ハザード比 |
| IHC | Immunohistochemistry | 免疫組織化学 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology | ICH 国際医薬用語集 |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴映像法 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐容量 |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | － |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NE | not evaluated | － |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| OIRR | overall intracranial response rate | 頭蓋内病変の奏効率 |

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| ORR | overall response rate | 奏効率 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PFS | progression free survival | 無増悪生存期間 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PS | performance status | － |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QD | *quaque die*/once daily | 1 日 1 回 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| RD | Recommended dose | 推奨用量 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの治療効果判定規準 |
| RT-PCR | reverse transcription-polymerase chain reaction | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 |
| SAF | safety analysis population | 安全性解析対象集団 |
| SD | stable disease | 安定 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| T1/2 | elimination half life | 消失半減期 |
| Tmax | the time to reach the maximum drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |
| TTR | time to response | 奏効までの期間 |
| UMVUE | uniformly minimum variance unbiased estimator | 一様最小分散不偏推定量 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

# 1 製品開発の根拠

本書では，「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」を申請予定効能又は効果として，承認取得を目的としたセリチニブの開発計画から得られた臨床試験成績の結果を概括する。

## 1.1 目標適応症及び開発の根拠

### 1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

肺癌は組織学的に小細胞肺癌と非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer, NSCLC）に大別され，肺癌の 80%以上は NSCLC とされている。NSCLC の多く（65%以上）は診断時には既に病期が進行しており，生存期間の中央値は 1 年と予後が悪い（Reck et al. 2013，Rosell et al. 2013）。

肺癌は国内外でがん死亡要因の 1 位であり，2010 年の死亡数は世界的には 150 万人，国内でも 2013 年の統計で約 7 万人である（Reck et al. 2013，厚生労働省 人口動態統計 2013）。また，肺癌の新規罹患者数は今後も継続して増加すると予測されている（国立がんセンターがん対策情報センター がん・統計白書 2012）。

#### *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC

近年，インスリン受容体ファミリーに属する受容体チロシンキナーゼである未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase, ALK）が，*ALK* 遺伝子転座によって恒常的にリガンド非依存性のキナーゼ活性を維持することにより，NSCLC において強力な発がんドライバーとなっていることが明らかにされており（Soda et al. 2007），NSCLC 患者の 2%～5%に *ALK* 融合遺伝子の発現が報告されている（日本肺癌学会バイオマーカー委員会 2011）。国内での 2010 年の肺癌の新規罹患者数は約 11 万人であり，肺癌の 85%が NSCLC とされていることから，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 新規罹患者数は約 2～5 千人と考えられる。

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者は，一般的な NSCLC 患者と比べて若く，非喫煙者であることが多く，組織型は腺癌が最も多い。また，上皮増殖因子受容体（*Epidermal growth factor receptor*，*EGFR*）遺伝子変異や *KRAS* 遺伝子変異とは相互排他的に認められ（Gainor et al. 2013），レトロスペクティブには，*ALK* 融合遺伝子陽性が認められた場合に NSCLC の病期の進行度や予後の悪化に関連があるとの報告がある（Shaw et al. 2009，Lee et al. 2012，Yang et al. 2012，Kim et al. 2012）。

*ALK* 融合遺伝子の検出には，FISH（Fluorescent in situ hybridization）法，免疫組織化学（Immunohistochemistry, IHC）法，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（Reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR）法が開発されており，国内では ALK 阻害剤のコンパニオン診断薬として，FISH 法を用いた Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット，高感度 IHC 法を用いたヒストファイン ALK iAEP キットが承認されている。

### 1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

進行した NSCLC 患者を対象とした従来の標準的な 1 次治療は白金製剤をベースとした化学療法であるが，1 次治療の奏効率（overall response rate, ORR）は 15%～35%，無増悪生存期間（progression free survival，PFS）（中央値）は 5～7 ヵ月，全生存期間（overall survival, OS）（中央値）は 10～13 ヵ月であり，十分な治療成績は得られていない（Sandler et al. 2006，Scagliotti et al. 2008，Ciuleanu et al. 2009，Ettinger et al. 2010，Paz-Ares et al. 2012，Ngyuen et al. 2012）。2 次治療の成績も十分ではなく，ペメトレキセド又はドセタキセルを投与した際の ORR は 10%未満，PFS（中央値）は 2～3 ヵ月，OS（中央値）は 5～8 ヵ月であった（Fossella et al. 2000, Shepherd et al. 2000, Hanna et al. 2004）。

近年，分子生物学の発展により肺癌の発症及び増殖メカニズムが遺伝子レベルで明らかになってきており，治療効果の期待できる患者をあらかじめ特定し，発癌及び増殖に関与する分子を治療標的とすることで，治療成績を向上させることが可能となってきている。たとえば，EGFR を標的とした治療（ゲフィチニブ，エルロチニブ，アファチニブ）では，NSCLC 患者に対する ORR は 56%～85%であり，標準化学療法と比べて有意な PFS 延長や QOL 改善がみとめられている（Gettinger and Lynch 2011, Sequist et al. 2013）。

#### *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対し，化学療法は一つの治療選択肢ではあるが，その成績は一般的な NSCLC 患者に対するものと同様であり，十分とはいえない（Shaw et al. 2009）。白金製剤をベースとした化学療法後の 2 次治療としての ORR［95%信頼区間（confidence interval, CI）］は 20%（14%, 26%），PFS の中央値（95%CI）は 3.0 ヵ月（2.6, 4.3 ヵ月）であり，特に化学療法の中では効果が高いとされるペメトレキセドでも ORR は 29%，PFS の中央値は 4.2 ヵ月であった（Shaw et al. 2013）。

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療は，ALK 及び MET に対する阻害剤であるクリゾチニブの上市により大きく変化した。化学療法による治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者に対し，クリゾチニブの投与により 50%～61%の高い ORR が得られ（Ou 2011），これらの成績を基に日本，米国，EU などの世界各国でクリゾチニブが承認されている。さらに，白金製剤を含む化学療法を 1 ライン受けた *ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者に対する第 III 相臨床試験では，2 次治療としてクリゾチニブは標準化学療法（ペメトレキセド又はドセタキセル）と比べ有意な PFS 延長［クリゾチニブ：7.7 ヵ月，化学療法：3.0 ヵ月，ハザード比（hazard ratio，HR）=0.49，$p < 0.001$］と QOL 改善が認められている（Shaw et al. 2013）。また，最新の報告では，*ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者に対する 1 次治療として，クリゾチニブは標準化学療法（ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用）と比べて有意に PFS を延長することが示された（クリゾチニブ：10.9 ヵ月，化学療法：7.0 ヵ月，HR=0.45，$p < 0.0001$）（Solomon et al. 2014）。なお，国内では，2014 年 7 月にクリゾチニブに続いてアレクチニブが新たな ALK 阻害剤として *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する承認を得てい

るが，承認審査で検討された患者数は極めて限られており，本剤申請時点で臨床的位置づけは十分に評価されていない。

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療薬としては，クリゾチニブが主に用いられ，国内外のガイドライン［NCCN（National Comprehensive Cancer Network） 2015，肺癌診療ガイドライン 2014］で 1 次治療から推奨されてきている。しかしながら，クリゾチニブによる治療でも半数近く（40%～50%）の患者では奏効［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］せず，たとえ奏効しても多くは 1 年以内に耐性を獲得し，再発することが示唆されており（Choi et al. 2010，Ou 2011，Katayama et al. 2012，Doebele et al. 2012，Shaw and Engelman 2013），クリゾチニブに不耐容で投与を継続できない患者も存在する。さらに，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では脳転移のリスクが増加することが示唆されており，脳転移が治療上の大きな課題となっている。脳転移に対しては放射線治療が標準的に行われているがその効果は限定的である。また，クリゾチニブの中枢への移行はほとんどないと考えられることから，脳転移の治療や進展の防止には不十分である可能性が示唆されており（Yang et al. 2012，Camidge and Doebele 2012，Camidge et al. 2012），実際に，クリゾチニブの脳転移病変に対する奏効率は 9%との報告がある（Zimmermann et al. 2014）。

以上より，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療選択肢は限られており，特にクリゾチニブを初めとする他の ALK 阻害剤抵抗性又は不耐容の患者に対して，新たな治療選択肢が求められている。米国ではセリチニブが 2014 年 4 月に迅速承認され，クリゾチニブ治療歴のある患者に対する治療選択肢として投与が推奨されている（NCCN 2015）。また，EU でもセリチニブは 2015 年 5 月に承認されており，国内でもより強力で選択的な ALK 阻害剤が早期に臨床現場に提供されることが望まれている。なお，2015 年の肺癌診療ガイドラインでは，1 次治療及び 2 次治療以降の選択肢として新たにアレクチニブが追加されている。現在，アレクチニブとクリゾチニブを比較する第 III 相試験が進行中であり，この試験の結果に応じて本邦での 1 次治療としてのアレクチニブの位置付けが確立されることが想定される。しかし，アレクチニブで 1 次治療を受けた患者に対してクリゾチニブの有用性を示したデータは限られており，本剤のアレクチニブ治療後の患者に対するニーズが高まる可能性がある。

### 1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

セリチニブは強力かつ選択的な経口 ALK 阻害剤である。セリチニブは，ALK の自己リン酸化を阻害することで下流のシグナル伝達蛋白質のリン酸化を阻害し，*in vitro* 及び *in vivo* で ALK 依存的な癌細胞の増殖を抑制する。非臨床試験の結果，セリチニブの阻害活性は生化学アッセイにおいてクリゾチニブより約 20 倍高いことが示された（ALK 阻害時の IC50 値：セリチニブ; 0.15 nM，クリゾチニブ; 3 nM）。さらに，セリチニブは *in vitro* で *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 細胞株である NCI-H2228 細胞株の増殖を抑制し，NCI-H2228 細胞株を異種移植した NSCLC モデルマウスでは腫瘍増殖を抑制することが示された。また，セリチニブはクリゾチニブと比較して

腫瘍増殖抑制作用が持続するだけでなく，クリゾチニブ耐性 NSCLC モデルマウスに対しても腫瘍増殖を抑制し，クリゾチニブよりも優れた有効性を示すことが期待された。また，アレクチニブ及びクリゾチニブのいずれにも耐性化した ALK 変異型 NSCLC 細胞株に対してセリチニブは増殖抑制を示した[2.6.2-2 項]。なお，クリゾチニブはラットにおいてほとんど脳へ移行しないことが知られているが，放射性標識したセリチニブをラットに経口投与した試験では血中から脳への移行が認められ（放射能の脳／血液 AUCinf 比で約 15%），脳転移に対する効果も期待された[2.6.4-4 項]。

## 1.2 臨床開発計画

### 1.2.1 臨床開発計画の概略

**外国の開発状況**

外国では 2011 年からセリチニブの *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者を対象とした臨床開発が開始された。*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する X2101 試験の予備的な成績を基に，FDA と[redacted]について協議し，20[redacted]年[redacted]月に開催された[redacted]meeting において，[redacted]に合意した。X2101 試験の用量漸増パートでは，最大耐容量（maximum tolerated dose, MTD）は 750 mg 1 日 1 回（QD）投与と決定され，投与拡大パートで 750 mg QD 投与時の有効性及び安全性が検討された。その結果，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して本剤の有効性及び安全性が確認されたため，FDA には 2013 年 12 月に承認申請を行い，2014 年 4 月に「ZYKADIA is a kinase inhibitor 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.」の適応で迅速承認［2013 年 3 月に Breakthrough Therapy（画期的な治療薬）に指定］を得た。また，EU でも，化学療法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 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2201 試験）及びクリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2203 試験）の結果を審査中に提出することを条件として，X2101 試験及び X1101 試験の成績に基づき 2014 年 3 月に承認申請を行い，「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」の適応で 2015 年 5 月に承認を得た。

**国内の開発状況**

国内では，セリチニブの *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する申請戦略について，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面助言を実施し，[redacted]方針について助言を得た（薬機審長発 第[redacted]号）。その後，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした経口

投与による多施設共同，非盲検，用量漸増，第 I 相臨床試験（X1101 試験）にて，用量漸増パートでは外国と同じ MTD（750 mg QD）が得られた。セリチニブの体内からの消失は，複数の代謝経路並びに未変化体の胆汁排泄など複数の経路によること，ヒト肝での主たる代謝酵素の CYP3A4 については代謝活性に民族差を生じる遺伝多型はないことから，セリチニブの薬物動態は民族的要因を受けにくいと考えられた。そこで，同じ用法・用量で実施される国際共同第 II 相試験（A2201 試験及び A2203 試験）に日本からも参加することとした。X2101 試験の成績が明らかになった後，機構との事前面談を実施した結果，[redacted]を助言された。その後，A2201 試験及び A2203 試験の成績が得られセリチニブの高い有用性が確認されたため，[redacted]で相談した上で（受付番号[redacted]番，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），「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」を申請予定効能又は効果として製造販売承認申請することとした。なお，セリチニブは 2015 年 6 月に希少疾病用医薬品指定を受けている。

**Table 1-1　　臨床データパッケージ（評価資料）**

| 相 | 試験番号<br>添付資料番号 | 試験の主な目的 | 試験デザイン | 対象<br>被験者数 | 用法・用量/<br>投与期間 | 国内/<br>外国 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験** | | | | | | |
| II | A2201<br>[5.3.5.2-1] | 有効性<br>安全性 | 非盲検，非対照，多施設，国際共同 | 化学療法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 NSCLC 患者<br>全体：140 名（うち日本人 24 名） | セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 国際共同 |
| II | A2203<br>[5.3.5.2-2] | 有効性<br>安全性 | 非盲検，非対照，Simon 2-stage，多施設，国際共同 | クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者<br>全体：124 名（うち日本人 19 名） | セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 国際共同 |
| ***ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者を対象とした臨床試験** | | | | | | |
| I | X2101<br>[5.3.5.2-3] | MTD/RD<br>薬物動態<br>安全性<br>有効性 | 非盲検，用量漸増，投与拡大パート，多施設 | *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者<br>用量漸増パート: 59 名<br>投与拡大パート: 255 名<br>セリチニブ 750 mg 合計(NSCLC)：246 名 | 用量漸増パート: セリチニブ 50 ～750 mg QD<br>投与拡大パート: セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 外国 |
| I | X1101<br>[5.3.5.2-4] | MTD/RD<br>薬物動態<br>安全性<br>有効性 | 非盲検，用量漸増，投与拡大パート，多施設 | *ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者<br>用量漸増パート: 19 名<br>投与拡大パート: 0 名<br>セリチニブ 750 mg 合計(NSCLC)：5 名 | 用量漸増パート: セリチニブ 300 ～750 mg QD<br>投与拡大パート: セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 国内 |
| **健康被験者を対象とした臨床試験** | | | | | | |
| I | A2101<br>[5.3.1.1-1] | 食事の影響 | 非盲検，ランダム化，3 群 2 期，クロスオーバー | 健康被験者<br>28 名 | セリチニブ 500 mg QD，単回投与<br>経口 | 外国 |

腫瘍増殖抑制作用が持続するだけでなく，クリゾチニブ耐性 NSCLC モデルマウスに対しても腫瘍増殖を抑制し，クリゾチニブよりも優れた有効性を示すことが期待された。また，アレクチニブ及びクリゾチニブのいずれにも耐性化した ALK 変異型 NSCLC 細胞株に対してセリチニブは増殖抑制を示した[2.6.2-2 項]。なお，クリゾチニブはラットにおいてほとんど脳へ移行しないことが知られているが，放射性標識したセリチニブをラットに経口投与した試験では血中から脳への移行が認められ（放射能の脳／血液 AUCinf 比で約 15%），脳転移に対する効果も期待された[2.6.4-4 項]。

## 1.2 臨床開発計画

### 1.2.1 臨床開発計画の概略

**外国の開発状況**

外国では 2011 年からセリチニブの *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者を対象とした臨床開発が開始された。*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する X2101 試験の予備的な成績を基に，FDA と申請戦略について協議し，2013 年 5 月に開催された End of Phase 2 meeting において，X2101 試験を Registration study，X1101 試験を Supportive study として主要な臨床データパッケージを構築することに合意した。X2101 試験の用量漸増パートでは，最大耐容量（maximum tolerated dose, MTD）は 750 mg 1 日 1 回（QD）投与と決定され，投与拡大パートで 750 mg QD 投与時の有効性及び安全性が検討された。その結果，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して本剤の有効性及び安全性が確認されたため，FDA には 2013 年 12 月に承認申請を行い，2014 年 4 月に「ZYKADIA is a kinase inhibitor 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.」の適応で迅速承認［2013 年 3 月に Breakthrough Therapy（画期的な治療薬）に指定］を得た。また，EU でも，化学療法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 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2201 試験）及びクリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2203 試験）の結果を審査中に提出することを条件として，X2101 試験及び X1101 試験の成績に基づき 2014 年 3 月に承認申請を行い，「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」の適応で 2015 年 5 月に承認を得た。

**国内の開発状況**

国内では，セリチニブの *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する申請戦略について，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と 2012 年 12 月 3 日に対面助言を実施し，国内第 I 相試験（X1101 試験）を含む外国と同一の臨床データパッケージにて承認申請する方針について助言を得た（薬機審長発 第 0111002 号）。その後，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象とした経口

投与による多施設共同，非盲検，用量漸増，第 I 相臨床試験（X1101 試験）にて，用量漸増パートでは外国と同じ MTD（750 mg QD）が得られた。セリチニブの体内からの消失は，複数の代謝経路並びに未変化体の胆汁排泄など複数の経路によること，ヒト肝での主たる代謝酵素の CYP3A4 については代謝活性に民族差を生じる遺伝多型はないことから，セリチニブの薬物動態は民族的要因を受けにくいと考えられた。そこで，同じ用法・用量で実施される国際共同第 II 相試験（A2201 試験及び A2203 試験）に日本からも参加することとした。X2101 試験の成績が明らかになった後，機構との事前面談を実施した結果，第 II 相試験を含めた臨床データパッケージを構築することを助言された。その後，A2201 試験及び A2203 試験の成績が得られセリチニブの高い有用性が確認されたため，第 II 相試験成績を含めた臨床データパッケージの妥当性を医薬品申請前相談で相談した上で（受付番号 P3426 番，2014 年 12 月 4 日），「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」を申請予定効能又は効果として製造販売承認申請することとした。なお，セリチニブは 2015 年 6 月に希少疾病用医薬品指定を受けている。

**Table 1-1　　臨床データパッケージ（評価資料）**

| 相 | 試験番号<br>添付資料番号 | 試験の主な目的 | 試験デザイン | 対象<br>被験者数 | 用法・用量/<br>投与期間 | 国内/<br>外国 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験** | | | | | | |
| II | A2201<br>[5.3.5.2-1] | 有効性<br>安全性 | 非盲検，非対照，多施設，国際共同 | 化学療法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 NSCLC 患者<br>全体：140 名（うち日本人 24 名） | セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 国際共同 |
| II | A2203<br>[5.3.5.2-2] | 有効性<br>安全性 | 非盲検，非対照，Simon 2-stage，多施設，国際共同 | クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者<br>全体：124 名（うち日本人 19 名） | セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 国際共同 |
| ***ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者を対象とした臨床試験** | | | | | | |
| I | X2101<br>[5.3.5.2-3] | MTD/RD<br>薬物動態<br>安全性<br>有効性 | 非盲検，用量漸増，投与拡大パート，多施設 | *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者<br>用量漸増パート: 59 名<br>投与拡大パート: 255 名<br>セリチニブ 750 mg 合計(NSCLC)：246 名 | 用量漸増パート: セリチニブ 50 ～750 mg QD<br>投与拡大パート: セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 外国 |
| I | X1101<br>[5.3.5.2-4] | MTD/RD<br>薬物動態<br>安全性<br>有効性 | 非盲検，用量漸増，投与拡大パート，多施設 | *ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者<br>用量漸増パート: 19 名<br>投与拡大パート: 0 名<br>セリチニブ 750 mg 合計(NSCLC)：5 名 | 用量漸増パート: セリチニブ 300 ～750 mg QD<br>投与拡大パート: セリチニブ 750 mg QD<br>経口 | 国内 |
| **健康被験者を対象とした臨床試験** | | | | | | |
| I | A2101<br>[5.3.1.1-1] | 食事の影響 | 非盲検，ランダム化，3 群 2 期，クロスオーバー | 健康被験者<br>28 名 | セリチニブ 500 mg QD，単回投与<br>経口 | 外国 |

| 相 | 試験番号<br>添付資料番号 | 試験の主な目的 | 試験デザイン | 対象<br>被験者数 | 用法・用量/<br>投与期間 | 国内/<br>外国 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験** | | | | | | |
| I | A2104<br>[5.3.3.4-1] | 薬物相互作用(ケトコナゾール) | 非盲検，1 群 2 期 | 健康被験者<br>19 名 | セリチニブ 450 mg QD，単回投与<br>経口 | 外国 |
| I | A2105<br>[5.3.3.1-1] | ADME | 非盲検 | 健康被験者<br>6 名 | [$^{14}$C] セリチニブ 750 mg QD，単回投与<br>経口 | 外国 |
| I | A2106<br>[5.3.3.4-2] | 薬物相互作用(リファンピシン) | 非盲検，1 群 2 期 | 健康被験者<br>19 名 | セリチニブ 750 mg QD，単回投与<br>経口 | 外国 |
| I | A2108<br>[5.3.1.1-2] | 食事の影響（最終製剤）及び試作錠剤との BA 比較 | 非盲検，ランダム化，2 群 2 期，クロスオーバー | 健康被験者<br>24 名 | セリチニブ 750 mg QD，単回投与<br>経口 | 外国 |

MTD (maximum tolerated dose)：最大耐容量, RD (recommended dose)：推奨用量

### 1.2.2 進行中・計画中の臨床試験

A2201 試験，A2203 試験，及び X2101 試験と X1101 試験の投与拡大パートは進行中である。なお，X1101 試験の投与拡大パートでは，治験実施計画書を変更し，対象をアレクチニブ治療後の患者に限定して継続中である。第 III 相試験については，2 つの国際共同試験を実施中であり，いずれも日本から参加している。また，国内ではアレクチニブ治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象に第 II 相試験を実施中である（Table 1-2）。

**Table 1-2 進行中・計画中の主な臨床試験**

| 相 | 試験番号/標題 | 主要評価項目 | 投与量（/日） | 被験者数（目標） | 実施状況 |
|---|---|---|---|---|---|
| III | CLDK378A2301（国際共同試験）<br>未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性，ステージ IIIb 又は IV，非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者を対象に LDK378 経口投与を標準的な化学療法と比較する多施設共同，ランダム化，非盲検，第 III 相試験 | PFS | セリチニブ 750 mg QD | 348 名，うち日本人 10 名 [a)] | 実施中 |
| III | CLDK378A2303（国際共同試験）<br>化学療法（platinum doublet）及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌の成人患者を対象として LDK378 経口投与と標準化学療法を比較する多施設共同，ランダム化，非盲検，第 III 相試験 | PFS | セリチニブ 750 mg QD | 236 名，うち日本人 30 名 [b)] | 実施中 |
| II | CLDK378A2205<br>脳又は軟膜に転移を有する *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした LDK378 の多施設共同，非盲検，5 群，第 II 相試験 | ORR | セリチニブ 750 mg QD | 125 名 | 実施中 |
| II | CLDK378A1201<br>アレクチニブ治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした LDK378 の多施設共同，非盲検，単群，第 II 相試験 | ORR | セリチニブ 750 mg QD | 日本人 20 名 | 実施中 |

| 相 | 試験番号/標題 | 主要評価項目 | 投与量（/日） | 被験者数（目標） | 実施状況 |
|---|---|---|---|---|---|
| I | CLDK378A2110<br>肝機能正常な健康被験者又は肝機能障害被験者を対象に LDK378 の薬物動態を検討する多施設共同，非盲検，単回投与，第 I 相試験 | PK | セリチニブ 750 mg QD<br>単回 | 32 名 | 実施中 |
| I | CLDK378A2103<br>*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を含む進行癌患者を対象にワーファリン及びミダゾラム（同時投与）の薬物動態に及ぼすセリチニブの影響を検討する多施設共同，非盲検，第 I 相，薬物相互作用試験 | PK | セリチニブ 750 mg QD | 35 名 | 実施中 |
| I | CLDK378A2113<br>健康被験者を対象にセリチニブ 750 mg 単回投与時の薬物動態に及ぼすエソメプラゾールの影響を検討する単施設，非盲検，2 期 1 順序，第 I 相試験 | PK | セリチニブ 750 mg QD<br>単回 | 22 名 | 実施中 |

臨床データパッケージを除いた試験を提示した。
a) A2301 試験の登録は完了し，全体で 376 名，日本人は 12 名登録された。
b) A2303 試験の登録は完了し，全体で 231 名，日本人は 29 名登録された。

### 1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

# 2 生物薬剤学に関する概括評価

## 2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

セリチニブの臨床開発ではカプセル剤を使用した。第 I 相試験（A2101，A2104，A2105，A2106，A2108，X1101，及び X2101 試験）では 25 mg，50 mg 又は 150 mg カプセル剤を使用した（Table 2-1）。第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）では 150 mg カプセル剤を使用した。市販用製剤は，150 mg カプセル剤である。処方に関する詳細を[2.7.1-2.1 項]に示した。

**Table 2-1 臨床試験で使用したカプセル剤**

| 含量 | 臨床試験 |
|---|---|
| 25 mg, 50 mg, 150 mg* | X2101 |
| 50 mg, 150 mg* | A2101, X1101 |
| 150 mg* | A2104, A2105, A2106, A2108, A2201, A2203 |

*:市販用製剤は，臨床試験で使用した 150 mg カプセル剤のカプセルの色のみを変更した。

## 2.2 食事の影響

外国人健康被験者を対象にセリチニブ 500 mg（150 mg カプセル剤×3，50 mg カプセル剤×1）を使用し，食事の影響を検討した。空腹時に比べ，低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食後で最高血漿中濃度（Cmax）はそれぞれ 43%及び 41%（幾何平均値）増加し，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUCinf）は 58%及び 73%増加した。最高血漿中濃度到達時間（Tmax）に明らかな影響はみられなかった。

また，外国人健康被験者を対象に 750 mg（150 mg カプセル剤×5）を空腹時と軽食後に投与し，食事の影響を検討した。その結果，上記の試験と同様，Cmax の上昇（45%）と AUCinf の増大（54%）がみられた [2.7.1-2.3.1 項]。

## 2.3 生物薬剤学の結論

- 市販用製剤は 150 mg カプセル剤である。
- 空腹時に比べ，低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食後で Cmax はそれぞれ 43%及び 41%，AUCinf は 58%及び 73%増加した。また，軽食後でも，Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 45%及び 54%増大した。食事の影響を避けるため，セリチニブは空腹時に投与する。

# 3 臨床薬理に関する概括評価

以下に臨床薬理に関する概括を示す。詳細については 2.7.2 臨床薬理試験に示す。

## 3.1 薬物動態

### 3.1.1 薬物動態試験の概略

セリチニブの薬物動態及び薬物相互作用を健康被験者及び患者で検討した（Table 3-1）。さらに患者での血漿中濃度データを用い，薬物動態に及ぼす患者背景の影響（年齢，性別，体重，民族，肝・腎機能など）を検討した。また分布，代謝及び薬物相互作用を検討するため *in vitro* 試験を実施した。

**Table 3-1 薬物動態に関する臨床試験**

| 試験 | 目的 | 投与量 | 例数* |
|---|---|---|---|
| **健康被験者を対象とした試験** | | | |
| A2101（外国試験） | 食事の影響 | 500 mg | 28 |
| A2104（外国試験） | 薬物相互作用（ケトコナゾール） | 450 mg | 19 |
| A2105（外国試験） | 放射性標識体を用いた ADME 試験 | 750 mg | 6 |
| A2106（外国試験） | 薬物相互作用（リファンピシン） | 750 mg | 19 |
| A2108（外国試験） | 食事の影響（最終製剤）及び試作錠剤との BA 比較 a) | 750 mg | 24 |
| **患者を対象とした試験** | | | |
| X1101（国内試験） | 第 I 相試験（*ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者） | 300～750 mg | 19 (19) |
| X2101（外国試験） | 第 I 相試験（*ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者） | 50～750 mg | 304 |
| A2201（国際共同試験） | 第 II 相試験（化学療法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 NSCLC 患者） | 750 mg | 140 (24) |
| A2203（国際共同試験） | 第 II 相試験（クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者） | 750 mg | 124 (19) |

*: 登録例数，括弧内は日本人

a) 錠剤に関する成績は本資料では提示しない。また錠剤は他の試験では使用していない。

### 3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

#### 3.1.2.1 吸収

セリチニブを癌患者に初回経口投与した後，血漿中濃度は概ね 4～6 時間（Tmax）で最高濃度（Cmax）に達し，半減期（T1/2）は 22～41 時間であった[2.7.2-2.3.1 項，2.3.2 項]。健康被験者での単回投与でも同様の血漿中濃度推移が認められた[2.7.2-2.2 項]。

患者での単回経口投与後 Cmax 及び AUC は用量にほぼ比例して増加した。また反復投与開始後 15 日で血漿中濃度はほぼ定常状態に達し，AUC の累積率は約 6～8 倍であった[2.7.2-2.3.1 項，2.3.2 項]。Cmax 及び AUC の個体間変動は，それぞれ 87%及び 93%であった[2.7.1-3.1 項]。

#### 3.1.2.2 分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率は 97.2%で，薬物濃度（50～10000 ng/mL）に依存しなかった。血液／血漿濃度比は 1.35，血球移行率は 0.582 であった[2.7.2-2.1.1 項]。

#### 3.1.2.3 代謝

[$^{14}$C] 標識したセリチニブを健康被験者に単回経口投与したのち，血漿中の主たる成分は未変化体で，放射能関連物質の 82%を占めた。その他，11 種類の代謝物が確認されたが，いずれも放射能関連物質の 2.3%以下とわずかであった[2.7.2-2.2.1 項]。ヒト肝ミクロソームにおけるセリチニブの酸化的代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A であった[2.7.2-2.1.2 項]。

#### 3.1.2.4 排泄

[$^{14}$C] 標識したセリチニブを健康被験者に経口投与したのち，投与した放射能の 91.0%が糞中に排泄され，未変化体は投与した放射能の 68.0%であった。放射能の腎排泄は 1.3%とわずかであった[2.7.2-2.2.1 項]。

### 3.1.3 薬物相互作用

薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターなどを介した薬物相互作用について *in vitro* 試験，*in vivo* 試験，及び *in silico* 予測（モデルを使った予測）による検討を行った。

***In vitro* 試験**

CYP 阻害作用を検討した結果，セリチニブが臨床使用で CYP2A6，CYP2C9，CYP2E1 及び CYP3A を可逆的に阻害する可能性が示唆された。その他の CYP 酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19 及び CYP2D6）は阻害しないと考えられた。CYP3A に対しては時間依存的阻害作用，並びに，誘導作用も示唆された。CYP2A6 及び CYP2E1 に関しては，これらの代謝酵素によって代謝される薬剤とセリチニブを臨床で併用投与する可能性は低く，これらの酵素を介した相互作用のリスクは比較的小さいと考えられる[2.7.2-2.1.2 項]。

セリチニブは P-gp の基質であるが，肝取込みトランスポーター（OAT2，OCT1，OATP1B1，OATP2B1）の基質である可能性は低い。また，セリチニブは BCRP，P-gp，MRP2，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，及び OCT2 を阻害しないと考えられた[2.7.2-2.1.3 項]。

***In vivo* 試験**

3.1.2.3 項で記載したようにセリチニブの代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A であることから，健康被験者を対象に CYP3A の強力な阻害剤（ケトコナゾール）及び誘導剤（リファンピシン）との薬物相互作用試験を実施した。

ケトコナゾールと併用した場合，セリチニブ 450 mg 単回投与時の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍及び 2.9 倍増加した[2.7.2-2.2.2 項]。またリファンピシンと併用した場合，セリチニブ 750 mg 単回投与時の Cmax 及び AUC はそれぞれ 44%及び 70%減少した[2.7.2-2.2.3 項]。

さらに，セリチニブによる CYP3A の時間依存的な阻害作用を考慮した生理学的薬物動態モデルを用い，セリチニブの 1 日 1 回反復投与時（定常状態）の薬物動態に及ぼすケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響を検討した。その結果，セリチニブ 450 mg 及び 750 mg 反復投与時の Cmax は，ケトコナゾール併用でそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍，AUC は 1.4 倍及び 1.2 倍増大すると予想された。またセリチニブ 750 mg 反復投与時の Cmax 及び AUC は，リファンピシン併用で 46%及び 49%減少すると予想された。このように，セリチニブの AUC に対するケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響は，セリチニブ単回投与時に比べ反復投与時で小さくなることが示唆された[2.7.2-3.6.3 項]。

なお，セリチニブの CYP3A 及び CYP2C9 に対する阻害作用を *in vivo* で調べるため，各代謝酵素の感受性基質であるミダゾラム及びワーファリンの薬物動態に及ぼすセリチニブの影響を検討する薬物相互作用試験（A2103 試験）を実施する予定である。

また，セリチニブの溶解度は酸性条件に比べ中性条件で低い[2.7.1-2.2 項]。母集団薬物動態解析の手法を用いて，胃内 pH 上昇作用のある H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤併用のセリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，バイオアベイラビリティに対する統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし，セリチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響をより直接的に検討するため，プロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）との薬物相互作用試験（A2113 試験）を実施する予定である。

### 3.1.4 母集団薬物動態解析

外国第 I 相試験（X2101 試験）で得られた血漿中濃度データを基に，年齢，性別，体重，人種，肝・腎機能，Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG（WHO）］performance status（PS），クリゾチニブ前治療歴，併用薬の影響を検討した。その結果，体重は経口クリアランス（CL/F）及び分布容積（V/F）に関する統計学的に有意な共変量で，定常状態での AUC は，60～80 kg の患者に比べ，60 kg 未満の患者で約 20%大きく，80 kg 超の患者で約 15%小さいと予想されたが，個体間変動の大きさ（CV%で約 90%）を考慮すると，この体重の影響は臨床的に問題ではないと

考えられた。人種は有意な共変量ではなかった。その他の因子についても，統計学的に有意な共変量又は臨床的に重要な共変量ではなかった。さらに，X2101 試験の成績に加え，国内第 I 相試験（X1101 試験）及び国際共同第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）で得られた血漿中濃度を併合し，上記の解析と同様，母集団薬物動態解析を行った結果，定常状態のクリアランスに日本人と外国人で統計学的に有意な差は認められなかった。[2.7.2-3.5.5 項]。

本検討では，肝機能及び腎機能はセリチニブの薬物動態に対する統計学的に有意な共変量又は臨床的に重要な共変量ではなかったが，肝機能に関しては，本解析には，NCI-ODWG 基準（米国 National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group 基準）で肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害患者しか含まれておらず，中等度及び高度肝機能障害患者の成績は得られていない。また腎機能に関しては，腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス CLcr: 90 mL/min 以上），軽度腎機能障害患者（CLcr: 60 mL/min 以上，90 mL/min 未満）及び中等度腎機能障害患者（CLcr: 30 mL/min 以上，60 mL/min 未満）が含まれていたが，高度腎機能障害患者の成績は得られていない。セリチニブは肝臓から代謝・消失すると考えられることから，肝機能障害患者での薬物動態試験（A2110 試験）を実施中である[2.7.2-3.5.6 項]。

### 3.1.5 民族

日本人及び外国人を対象とした第 I 相試験（X1101 及び X2101 試験）で，Cmax，Tmax，AUC，T1/2 及びトラフ値に日本人と外国人で明らかな違いは認められなかった。また国際共同第 II 相試験（A2201 及び A2203 試験）でもトラフ値を測定したが，日本人の成績は全体の成績と同様であった。さらに，母集団薬物動態解析の結果，定常状態のクリアランスに日本人と外国人で統計学的に有意な差は認められなかった。

以上，日本人と外国人で薬物動態に明らかな違いは認められず，セリチニブの薬物動態に民族差はないと考えられた [2.7.2-3.5.4 項]。

## 3.2 薬力学

### 3.2.1 薬力学試験の概略

X2101 試験で患者における血漿中濃度と，奏効率を指標とした有効性，並びに，肝毒性（検査値 ALT，AST，総ビリルビン），消化器毒性（有害事象の胃腸関連事象発生），血糖上昇（血糖値），QT 間隔延長（心拍数の影響を population linear regression で補正した QTcP）を指標とした安全性との関係について探索的に検討した。

### 3.2.2 薬力学的データ

#### 有効性

定常状態の平均トラフ濃度と奏効率の関係をロジスティックモデルで解析した結果，トラフ濃度が高いほど奏効率が高くなる傾向がみられ，トラフ濃度 200 ng/mL（600 mg 投与群と 750 mg

投与群でのトラフ値の差にほぼ相当）の増大に対するオッズ比の増加は 1.13（95%CI: 0.96，1.34）であった[2.7.2-3.7.1 項]。

**安全性**

**肝毒性**： 定常状態のトラフ濃度とセリチニブ投与後に新たに生じた Grade 2 以上の ALT 及び AST 上昇には関連が認められ（トラフ濃度が高いほど ALT 及び AST 上昇リスクが増加），トラフ濃度 200 ng/mL の増大に対しオッズ比の増加はそれぞれ 1.60（95%CI: 1.33，1.91）及び 1.41（95%CI: 1.19，1.68）であった。トラフ濃度と総ビリルビン上昇の間に関連はみられなかった。

**消化器毒性**：同様に定常状態トラフ濃度と Grade 3 以上の消化器毒性の関係を検討したが，関連は認められなかった。

**血糖上昇**：定常状態トラフ濃度とセリチニブ投与後に新たに生じた Grade 2 以上の血糖上昇の間に関連が認められ，トラフ濃度 200 ng/mL の増大に対しオッズ比の増加は 1.28（95%CI: 1.04，1.58）であった。

**QT 間隔延長**：線形混合効果モデルを用い血漿中濃度と QTcP の関係について検討した結果，関連が認められ，750 mg 投与時の定常状態での Cmax（中央値）に相当する 1080 ng/mL でベースラインから平均 13.6 msec（90%CI: 11.7，15.5）の延長が予想された。また定常状態での Cmax の 75 パーセンタイルに相当する 1350 ng/mL でも延長は 20 msec 未満と予想された。血漿中濃度と QT 間隔延長の関係については，A2201 及び A2203 試験でも同様の結果が得られた。[2.7.2-3.7.2 項]。

## 3.3 臨床薬理の結論

- セリチニブ単回経口投与後，Cmax 及び AUC は用量にほぼ比例して増加し，反復投与では 15 日でほぼ定常状態に達すると考えられた（AUC の累積率で約 6～8 倍）。
- 血漿中の主たる成分は未変化体で，ヒト肝ミクロソームでの酸化的代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A である。投与した放射能のほとんどが主に未変化体で糞中に排泄され，腎排泄はわずかであった。
- ケトコナゾールと併用した場合，セリチニブ単回投与時の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍及び 2.9 倍増加した。また，リファンピシンと併用した場合，セリチニブ単回投与時の Cmax 及び AUC はそれぞれ 44%及び 70%減少した。さらに，セリチニブは CYP3A の時間依存的な阻害作用を示し，この阻害作用を考慮した生理学的薬物動態モデルを用いた検討から，ケトコナゾール及びリファンピシン併用の影響は，セリチニブ単回投与時に比べ反復投与時で小さくなることが示唆された。
- セリチニブは臨床使用で CYP2A6，CYP2C9，CYP2E1 及び CYP3A を可逆的に阻害する可能性がある。CYP3A に関しては時間依存的阻害作用，並びに，誘導作用も示唆された。CYP2A6 及び CYP2E1 に関しては，これらの代謝酵素によって代謝される薬剤とセリチニブを臨床で併用投与する可能性は低く，相互作用のリスクは比較的小さいと考えられる。

- セリチニブは P-gp の基質であるが，肝取込みトランスポーター（OAT2，OCT1，OATP1B1，OATP2B1）の基質である可能性は低い。また，セリチニブは，BCRP，P-gp，MRP2，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，及び OCT2 を阻害しないと考えられた。
- 年齢，性別，体重，民族，肝・腎機能などの違いによる薬物動態への影響は，臨床的に問題にならないと考えられた。ただし，中等度及び高度の肝機能障害患者での成績，並びに，高度腎機能障害患者での成績は得られていない。
- 薬物濃度と有効性（奏効率），安全性（肝毒性，血糖上昇，QT 間隔延長）の関連が示唆された。

# 4 有効性の概括評価

## 4.1 有効性評価の計画

### 4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する有効性は，国際共同試験として実施した第 II 相試験である A2201 試験及び A2203 試験，外国で実施した第 I 相試験である X2101 試験の成績から主に評価した。また，国内で実施した第 I 相試験である X1101 試験での有効性は4.3 項に要約し，詳細は CTD 2.7.3 臨床的有効性に示した。4 試験のいずれも現在進行中であり，有効性評価では以下のデータカットオフ日を用いた。

**Table 4-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料）**

| 試験番号 | 対象 | 主要評価項目 | 被験者数（名） | データカットオフ日 |
|---|---|---|---|---|
| A2201<br>(国際共同) | 化学療法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 NSCLC 患者 | ORR | 全体：140<br>日本人：24 | 2[redacted]年[redacted]月[redacted]日：[主解析] a)<br>2[redacted]年[redacted]月[redacted]日：[アップデート解析] a) |
| A2203<br>(国際共同) | クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 | ORR | 全体：124<br>日本人：19 | 2[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| X2101<br>(外国) | *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者 | 用量漸増<br>:MTD/RD<br>有効性: ORR | 用量漸増パート: 59<br>投与拡大パート: 255<br>750 mg 合計(NSCLC)：246 名<br>・ALK 阻害剤による治療歴あり：163 名<br>・ALK 阻害剤による治療歴なし：83 名 | 2013 年 8 月 2 日 b)：[FDA 承認申請時]<br>2[redacted]年[redacted]月[redacted]日 c)：[60 日アップデート]<br>2[redacted]年[redacted]月[redacted]日 d)：[最新アップデート] |
| X1101<br>(国内) | *ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者 | 用量漸増<br>:MTD/RD<br>有効性: ORR | 用量漸増パート: 19<br>投与拡大パート: 0<br>750 mg 合計(NSCLC)：5 名 | 2[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

a) A2201 試験の有効性は主解析の結果を中心に示し，アップデート解析は4.5 項に要約した。
b) 被験者背景の結果を示した。
c) X2101 試験の有効性の評価については，FDA への承認申請後に新たにデータをカットオフし結果を集計した 60 日アップデートを中心に記載した。
d) X2101 試験の ORR, DOR (duration of response), PFS, OS については最新アップデートの結果も併せて示した。

#### 4.1.1.1 試験デザイン

**A2201 試験**

本試験は，化学療法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 NSCLC 患者を対象としたセリチニブ経口投与による多施設共同，非盲検，非対照，第 II 相試験である。主要評価項目は ORR とし，約 137 名の患者を登録することとした。対象患者は，化学療法による治療歴については 3 ラインまで，かつ少なくとも 1 つは白金製剤による治療歴がある患者とし，直近のクリゾチニブ投与で病勢進行が認められた患者のみとした。また，クリゾチニブによる 1 次治療後に化学療法を受け，その後クリゾチニブの再投与を受けた患者も登録可能とした。セリチニブの 750 mg QD 投与は，許容できない毒性の発現，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止，新たな抗腫瘍療法の開始，又は死亡まで継続した。病勢進行が確認された際は，治験責任医師が投与継続のベネフィットがあると判断した場合に限り，セリチニブの投与を継続可能とした。また，主解析は，すべての被験者が 6 サイクル（24 週）の投与を終了するか又は早期に中止した時点で実施することとした。被験者のスクリーニングでは，Vysis ALK Break Apart FISH プローブキットを用いて *ALK* 融合遺伝子を同定した（陽性細胞の割合が 15%以上の場合を陽性と定義）。

**A2203 試験**

本試験は，クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象としたセリチニブ経口投与による多施設共同，非盲検，非対照，Simon 2-stage，第 II 相試験である。対象患者は，化学療法による治療歴のない，あるいは 3 ライン以内の治療歴がある患者とした。本試験では Simon 2-stage デザインを適用し，第 1 ステージでは 43 名の被験者を登録し，6 サイクル（24 週）の投与を終了する前に早期に投与中止したか又は奏効が確定した場合を除き，24 週の投与を終了するまでデータを収集した。奏効が認められた被験者が 17 名以上であった場合は，第 2 ステージに進むこととした。第 2 ステージでは 62 名の被験者を追加登録し，合計 105 名の被験者が 24 週の投与を終了するか又は早期に中止した時点で主解析を行う計画とした。その他の試験デザインは，A2201 試験と同一であった。

**X2101 試験**

本試験は，*ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者を対象とした用量漸増，第 I 相試験であり，安全性，有効性，及び薬物動態を検討した。用量漸増パートで MTD/RD を決定し，投与拡大パートで MTD/RD の有効性及び安全性を検討することとした。セリチニブの投与は，許容できない毒性の発現，病勢進行，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止のいずれかが確認されるまで継続した。ただし，病勢進行が確認された場合でも，治験責任医師が投与継続のベネフィットがあると判断した場合に限り，セリチニブの投与を継続可能とした。

#### 4.1.1.2 有効性の評価方法

**A2201 試験及び A2203 試験**

主要評価項目は，治験責任医師判定に基づく ORR とした。腫瘍評価（CT 又は MRI）は 8 週ごとに実施し，抗腫瘍効果は固形がんの効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）（version 1.1）に基づき評価した。また，CR 又は PR と判定された場合，その判定日から 4 週間以上後に確定のための画像判定を実施した。ORR は，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確認された被験者の割合とした。

副次評価項目として，奏効期間（duration of response，DOR），病勢コントロール率（disease control rate, DCR），奏効までの期間（time to response，TTR），頭蓋内病変の ORR（overall intracranial response rate, OIRR），PFS，OS も評価した。なお，奏効に関連する評価項目のいずれも，盲検化された独立画像判定機関（Blinded Independent Review Committee，BIRC）による評価を実施した。セリチニブを少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者を最大の解析対象集団（full analysis set, FAS）とし，FAS を有効性の解析対象集団として用いた。

**X2101 試験**

有効性の評価項目は，治験責任医師判定に基づく ORR，DOR，TTR，OIRR，PFS，OS とし，奏効に関連する評価項目は BIRC による評価も実施した。なお，抗腫瘍効果は，RECIST ver. 1.0 に基づき，腫瘍評価は 6 週ごとに実施した。*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち，セリチニブ 750 mg QD が投与された被験者を FAS-NSCLC 750 mg 集団とした。また，このうち，データカットオフ日から少なくとも 18 週間以上前にセリチニブの初回投与を受けた被験者を Efficacy analysis set（EAS）-NSCLC として，有効性の解析対象集団として用いた。なお，本試験の有効性解析では，用量漸増パートでセリチニブ 750 mg QD に登録された被験者と投与拡大パートに登録された被験者のうち，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を併合して実施した。

## 4.2 目標適応症に対する有効性

### 4.2.1 被験者の内訳

**A2201 試験**

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，セリチニブを投与された 140 名中 75 名（53.6%）がセリチニブの投与を継続していた。本試験のフォローアップ期間（データカットオフ日−初回投与日）の中央値は，データカットオフ日時点で 8.3 ヵ月であった。また，日本人は 24 名登録された。

**A2203 試験**

第 1 ステージでは 43 名が登録され，29 名（67.4%）で奏効が確認されたため，第 2 ステージに移行し，目標被験者数に達するまで被験者を登録した。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]

日）時点で，セリチニブを投与された 124 名中 91 名（73.4%）がセリチニブの投与を継続していた。本試験のフォローアップ期間（データカットオフ日−初回投与日）の中央値は，データカットオフ日時点で 9.3 ヵ月であった。また，日本人は 19 名登録された。

**X2101 試験**

用量漸増パートでは，合計 59 名（うち 10 名は 750 mg QD）が登録され，MTD は 750 mg QD に決定された[2.7.4-1.2.3 項]。また，MTD での投与拡大パートでは，計 255 名で 750 mg QD 投与時の有効性及び安全性が検討された。本試験でセリチニブを少なくとも 1 回投与された 304 名のうち 290 名が NSCLC 患者であり，うち 246 名が 750 mg QD を投与された。また，ALK 阻害剤による治療歴がある被験者の割合は 66.3%（163 名），未治療の被験者の割合は 33.7%（83 名）であった。この 246 名のうち，データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，128 名（52.0%）がセリチニブの投与を継続していた。有効性解析対象集団（EAS-NSCLC）は，この 246 名のうちデータカットオフ日から少なくとも 18 週間以上前に初回投与を受けた 232 名とした（ALK 阻害剤による治療歴あり 155 名，ALK 阻害剤未治療 77 名）。フォローアップ期間（データカットオフ日−初回投与日）の中央値は，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 6.2 ヵ月，ALK 阻害剤未治療の被験者で 7.4 ヵ月であった。また，最新アップデート（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）でのフォローアップ期間（データカットオフ日−初回投与日）の中央値は，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 7.9 ヵ月，ALK 阻害剤未治療の被験者で 11.1 ヵ月であった。

### 4.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

A2201 試験，A2203 試験，及び X2101 試験に登録された被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は，これまでに報告されている *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者と同様であり，年齢は若く（年齢の中央値：約 50 歳），90%以上が腺癌であった。また，いずれの被験者も進行した状態であり，脳転移が 40%から 71%，骨転移が 39%から 58%，肝転移が 27%から 40%の被験者で認められた。ベースラインで脳転移を有する被験者の割合は，ALK 阻害剤の治療歴のある被験者（59.5%～71.4%）の方が ALK 阻害剤未治療の被験者（31.3%～40.3%）に比べて高かった。さらに，ALK 阻害剤の治療歴の有無にかかわらず，抗悪性腫瘍薬による前治療を複数ライン受けていた被験者が多くを占めた。

以下に ALK 阻害剤治療歴の有無別に結果を示す（ALK 阻害剤の治療歴あり：A2201 試験 140 名及び X2101 試験 163 名，ALK 阻害剤の治療歴なし：A2203 試験 124 名及び X2101 試験 83 名）。

**ALK 阻害剤の治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者（A2201 試験, X2101 試験）**

いずれの試験でも全被験者がクリゾチニブを投与されており，クリゾチニブ以外にも多数の前治療を受けていた。A2201 試験では，全被験者が 2 ライン以上の前治療を受けていた（このうち 1 ラインはクリゾチニブで，かつクリゾチニブは直近の前治療であった）。また，半数以上（56.4%）が抗悪性腫瘍薬による前治療を 3 ライン以上受けていた。X2101 試験では，26 名

（16.0%）の前治療はクリゾチニブのみであり，前治療のライン数（クリゾチニブを含む）は27.6%が 2 ライン，56.4%が 3 ライン以上であった。また，アレクチニブによる治療歴のある被験者については，X2101 試験で 5 名にみられた。いずれの試験でも，クリゾチニブを中止した理由はほとんど（A2201 試験：100%，X2101 試験：92.0%）が病勢進行であった。初回診断からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は A2201 試験で 26.2 ヵ月，X2101 試験で 21.2 ヵ月であった。

A2201 試験の日本人 24 名での年齢の中央値は 45.5 歳であり，A2201 試験全体に比べてやや若かったが，それ以外の人口統計学的特性及びその他の特性は全体と同様であった。

**ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者（A2203 試験, X2101 試験）**

いずれの試験でも全被験者が ALK 阻害剤による前治療を受けていなかった。A2203 試験では大部分の被験者で抗悪性腫瘍薬による前治療が 1 ライン（43.5%）又は 2 ライン（29.8%）であり，前治療歴のない被験者は 2 名（1.6%）のみであった。また，X2101 試験では 19.3%の被験者が前治療なし，45.8%が 1 ライン，34.9%が 2 ライン以上の前治療を受けていた。初回診断からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は，A2203 試験で 13.5 ヵ月，X2101 試験で 8.1 ヵ月であった。

A2203 試験の日本人 19 名での年齢の中央値は 63.0 歳であり，A2203 試験全体に比べてやや高かったが，それ以外の人口統計学的特性及びその他の特性は全体と同様であった。

### 4.2.3 有効性評価項目（ORR，DCR，DOR，TTR，OIRR，PFS，OS）

下記に示す成績からセリチニブ 750 mg QD 投与の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する抗腫瘍効果が確認された（Table 4-2～Table 4-5）。なお，詳細は[2.7.3-3.2 項]に示した。

**ALK 阻害剤の治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する有効性（A2201 試験, X2101 試験）**

- 治験責任医師判定に基づく ORR［95%信頼区間（confidence interval，CI）］は，A2201 試験では 37.1%（29.1～45.7）であり，片側有意水準 2.5%で帰無仮説（ORR≤25%）は棄却され，統計学的に有意な結果が得られた（p<0.001）。また，X2101 試験では 54.8%（46.7～62.8）であり，ALK 阻害剤の治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して奏効が得られた。さらに，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は A2201 試験で 9.2 ヵ月（5.6～NE），X2101 試験で 7.39 ヵ月（5.42～10.12）であり，効果が持続することが示唆された（Table 4-2）。また，X2101 試験の最新アップデート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，DOR の中央値は 8.25 ヵ月であった（Table 4-3）。BIRC 判定に基づく ORR（A2201 試験 34.3%，X2101 試験 45.1%）も治験責任医師判定に基づく ORR と同様であり，主解析の結果が頑健であることが確認された。なお，X2101 試験でアレクチニブによる治療歴のある 5 名のうち 2 名で PR が認められた（それぞれ DOR は 5.4 ヵ月及び 9.9 ヵ月）。
- TTR の中央値（範囲）は A2201 試験では 1.8 ヵ月（1.6～5.6），X2101 試験では 6.1 週（4.6～24.1）であり，奏効が早期に得られた。

- OIRR について，A2201 試験ではベースライン時に測定可能な頭蓋内病変のあった 20 名中 7 名（35.0%），X2101 試験では 10 名中 4 名（40.0%）で奏効が得られた。
- Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95%CI）は A2201 試験では 5.7 ヵ月（5.3～7.4），X2101 試験の最新アップデートでは 6.93 ヵ月（5.55～8.67）であった（Table 4-4）。
- OS について，A2201 試験では OS の中央値（95%CI）は 14.0 ヵ月（10.3～14.0），X2101 試験の最新アップデートでは 16.7 ヵ月（14.78～NE）であった（Table 4-5）。
- A2201 試験の日本人での奏効に関する評価項目（ORR，DCR，DOR，TTR）の結果は全体と同様であった。

**ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する有効性（A2203 試験, X2101 試験）**

- A2203 試験では，Simon 2-stage デザインにおける治験責任医師判定に基づく ORR（90%CI）は 63.7%（57.6～68.7）であり，片側有意水準 5%で帰無仮説（ORR ≤ 35%）は棄却され，統計学的に有意な結果が得られた（p<0.001）。また，X2101 試験では ORR（95%CI）は 68.8%（57.3～78.9）と，ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対しても奏効が得られた。さらに，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は A2203 試験で 9.3 ヵ月（9.1～NE），X2101 試験ではイベント数が少なく DOR の中央値は推定できなかったが，1 年時点の DOR 率は 65.2%であり，効果が持続することが示唆された。また，X2101 試験の最新アップデートでは，DOR の中央値は 17.0 ヵ月であった（Table 4-3）。なお，BIRC 判定に基づく ORR（A2203 試験 58.9%，X2101 試験 61.0%）も同様であり，主解析の結果が頑健であることが確認された。
- TTR の中央値（範囲）は A2203 試験では 1.8 ヵ月（1.6～5.6），X2101 試験では 6.1 週（3.0～24.1）であり，奏効が早期に得られた。
- OIRR について，A2203 試験ではベースライン時に測定可能な頭蓋内病変のあった 10 名中 2 名（20.0%），X2101 試験では 4 名中 3 名（75.0%）で奏効が得られた。
- Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95%CI）は A2203 試験では 11.1 ヵ月（9.3～NE），X2101 試験の最新アップデートでは 18.4 ヵ月（11.1～NE）であった（Table 4-4）。
- OS について，A2203 試験では 124 名中 13 名が死亡し，OS の中央値は推定できなかったが，1 年生存率は 81.5%であった。また，X2101 試験の最新アップデートでは，イベント数が少なく OS の中央値は推定できなかったが，1 年生存率は 83.0%であった（Table 4-5）。
- A2203 試験の日本人での奏効に関する評価項目（ORR，DCR，DOR，TTR）の結果は全体と同様であった。

**Table 4-2 奏効に関する評価項目の成績（A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験）**

| | LDK378 750 mg | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ALK 阻害剤の治療歴あり | | | ALK 阻害剤未治療 | | |
| | A2201 試験 | | X2101 試験 | A2203 試験 | | X2101 試験 |
| | 全体 | 日本人 | | 全体 | 日本人 | |
| | N=140 | N=24 | N=155 | N=124 | N=19 | N=77 |
| **ORR (CR+PR), n (%)** | 52 (37.1)* | 11 (45.8) | 85 (54.8) | 79 (63.7)** c) | 12 (63.2) | 53 (68.8) |
| [95% CI] | [29.1, 45.7] | [25.6, 67.2] | [46.7, 62.8] | [57.6, 68.7] c) | [38.4, 83.7] | [57.3, 78.9] |
| CR | 3 (2.1) | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 1 (1.3) |
| PR | 49 (35.0) | 11 (45.8) | 83 (53.5) | 79 (63.7) | 12 (63.2) | 52 (67.5) |
| SD | 56 (40.0) | 8 (33.3) | 29 (18.7) | 32 (25.8) | 6 (31.6) | 15 (19.5) |
| PD | 19 (13.6) | 3 (12.5) | 16 (10.3) | 5 (4.0) | 1 (5.3) | 0 |
| Non-CR/Non-PD | 0 | 0 | — | 1 (0.8) | 0 | — |
| UNK | 13 (9.3) | 2 (8.3) | 25 (16.1) | 7 (5.6) | 0 | 9 (11.7) |
| **DCR (CR+PR+SD), n (%)** | 108 (77.1) | 19 (79.2) | 114 (73.5%) b) | 111 (89.5) | 18 (94.7) | 68 (88.3%) b) |
| [95% CI] | [69.3, 83.8] | [57.8, 92.9] | — | [82.7, 94.3] | [74.0, 99.9] | — |
| **DOR** a) | | | | | | |
| Median (month) | 9.2 | 9.2 | 7.39 | 9.3 | 7.5 | NE |
| [95% CI] | [5.6, NE] | [4.0, NE] | [5.42, 10.12] | [9.1, NE] | [4.8, 10.8] | [9.59, NE] |

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.1a, Table 14.2-1.3a, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.1aj, Table 14.2-1.3aj, 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.1a2, Table 14.2-1.3a, 5.3.5.3-7-A2203 試験- Table 14.2-1.1a2j, Table 14.2-1.3aj, 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1b, Table 14.2-1.4b

a) CR 又は PR が確定された被験者に基づく

b) 95% CI は未集計

c) Simon 2-stage デザインに基づく ORR（UMVUE：一様最小分散不偏推定量）と 90% CI

* 片側有意水準 0.025 で帰無仮説（ORR ≤ 25%）は棄却され，統計学的に有意であった （p<0.001）

** 片側有意水準 0.05 で帰無仮説（ORR ≤ 35%）は棄却され，統計学的に有意であった （p<0.001）

データカットオフ日：X2101 試験（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

**Table 4-3 X2101 試験の奏効に関する評価項目の最新アップデート成績**

| | LDK378 750 mg | |
|---|---|---|
| | ALK 阻害剤の治療歴あり | ALK 阻害剤未治療 |
| | N=163 | N=83 |
| **ORR (CR+PR), n (%)[95%CI]** | 92 (56.4) [48.5, 64.2] | 60 (72.3) [61.4, 81.6] |
| **DCR (CR+PR+SD), n (%)** | 121 (74.2%) | 74 (89.2%) |
| **DOR Median (month) [95%CI]** | 8.25 [6.80, 9.69] | 17.02 [11.27, NE] |

Source: 5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.1h

データカットオフ日：X2101 試験（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

**Table 4-4　　PFS の成績（A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験）**

| | LDK378 750 mg | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ALK 阻害剤の治療歴あり | | ALK 阻害剤未治療 | |
| | A2201 試験 | X2101 試験 | A2203 試験 | X2101 試験 |
| | N=140 | N=163 | N=124 | N=83 |
| **N of patients with PFS event, n (%)** | **82 (58.6)** | **113 (69.3%)** | **40 (32.3)** | **33 (39.8)** |
| **N of patients censored, n (%)** | **58 (41.4)** | **50 (30.7)** | **84 (67.7)** | **50 (60.2)** |
| **Reasons for censoring** | | | | |
| Ongoing without event | 51 (36.4) | 29 (17.8) | 77 (62.1) | 42 (50.6) |
| Lost to follow-up | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 0 |
| Withdrew consent | 2 (1.4) | 5 (3.1) | 2 ( 1.6) | 1 (1.2) |
| Initiation of new anticancer therapy | 2 (1.4) | 7 (4.3) | 1 ( 0.8) | 3 (3.6) |
| Event documented after ≥ 2 missing tumor assessments | 1 (0.7) | 5 (3.1) | 0 | 2 (2.4) |
| Adequate assessment no longer available | 1 (0.7) | 3 (1.8) | 4 ( 3.2) | 2 (2.4) |
| **Median PFS (months) [95% CI]** | 5.7 [5.3, 7.4] | 6.93 [5.55, 8.67] | 11.1 [9.3, NE] | 18.4 [11.1, NE] |
| 12-month PFS rate [95% CI] | 24.5 [14.4, 35.9] | 27.2 [19.8, 35.1] | 40.3 [19.7, 60.2] | 62.3 [50.0, 72.4] |

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験- Table 14.2-1.6a, Table 14.2-1.7, 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.6a, Table 14.2-1.7, 5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.5h, Table 14.2-1.6f
データカットオフ日：X2101 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

**Table 4-5　　OS の成績（A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験）**

| | LDK378 750 mg | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ALK 阻害剤の治療歴あり | | ALK 阻害剤未治療 | |
| | A2201 試験 | X2101 試験 | A2203 試験 | X2101 試験 |
| | N=140 | N=163 | N=124 | N=83 |
| **N of deaths, n (%)** | **39 (27.9)** | **63 (38.7)** | **13 (10.5)** | **16 (19.3)** |
| **N of patients censored, n (%)** | **101 (72.1)** | **100 (61.3)** | **111 (89.5)** | **67 (80.7)** |
| **Reasons for censoring** | | | | |
| Alive | 100 (71.4) | 73 (44.8) | 110 (88.7) | 58 (69.9) |
| Lost to follow-up | 1 (0.7) | 27 (16.6) | 1 ( 0.8) | 9 (10.8) |
| **Median OS (month) [95%CI]** | **14.0 [10.3, 14.0]** | **16.72 [14.78, NE]** | **NE [NE, NE]** | **NE [19.61, NE]** |
| 12-month OS rate [95% CI] | 54.9 [38.5, 68.6] | 67.2 [58.9, 74.1] | 81.5 [64.8, 90.8] | 83.0 [72.4, 89.8] |

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-1.7, 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-1.7, 5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.6f, Table 14.2-2.1d
データカットオフ日：X2101 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

## 4.3　　X1101 試験の有効性成績

X1101 試験は，*ALK* 融合遺伝子変異を有する日本人の固形癌患者を対象とした用量漸増，第 I 相試験であり，安全性，有効性，及び薬物動態を検討した。用量漸増パートで MTD/RD を決定し，投与拡大パートで MTD/RD の有効性及び安全性を検討することとした。なお，詳細は[2.7.3-3 項]に示した。

用量漸増パートで合計 19 名が登録され，各用量コホートの内訳は 300 mg QD 3 名，450 mg QD 6 名，600 mg QD 4 名，750 mg QD 6 名であった。MTD 及び投与拡大パートの用量は 750 mg QD と決定され[2.7.4-1.2.3 項]，投与拡大パートにはデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で登録はなかった。

セリチニブを少なくとも 1 回投与された被験者の集団を FAS とし，登録された 19 名はすべて FAS に含めた。FAS の 19 名中 18 名は *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者であった。FAS のうち，NSCLC 患者でデータカットオフ日から少なくとも 18 週間以上前に初回投与を受けた 18 名を EAS-NSCLC に含めた。この 18 名の年齢の中央値（範囲）は 44.0 歳（29～68）であり，高頻度にみられた転移部位は，肺（83.3%），骨（50.0%），脳（44.4%）であった。また，約 60%の被験者が 3 ライン以上の抗悪性腫瘍薬による前治療を受けていた。さらに，14 名（77.8%）に ALK 阻害剤の治療歴があり，その内訳はクリゾチニブ（9 名），アレクチニブ（3 名），クリゾチニブ及びアレクチニブ（1 名），クリゾチニブ及び ASP3026（1 名）であった。

EAS-NSCLC での ORR は，55.6%（10/18）であり，750 mg QD の 5 名のうち 2 名で PR が得られた。ALK 阻害剤による前治療別には，クリゾチニブのみによる治療歴のある 9 名中 5 名で PR が，アレクチニブのみによる治療歴のある 3 名中 2 名で PR が得られた。また，クリゾチニブ及びその他の ALK 阻害剤（アレクチニブ又は ASP3026）のいずれの治療歴もある 2 名中 1 名（クリゾチニブ及び ASP3026）で PR が得られた。すなわち，アレクチニブ治療歴のある計 4 名のうち 2 名に PR が得られ，DOR は 1 名が 4.2 ヵ月，もう 1 名は 5.3 ヵ月以上（打ち切り）であった。さらに，ALK 阻害剤未治療の 4 名のうち 2 名で PR が認められた。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に，投与拡大パートでアレクチニブによる治療歴のある被験者 3 名が登録された。このうち 2 名で現時点までに腫瘍評価の結果が得られており，それぞれ SD（Murakami et al. 2014）及び PR であった。以上より，予備的な結果が含まれるものの，X1101 試験全体でアレクチニブ治療歴のある被験者は 7 名（750 mg QD は 4 名）登録され，このうち腫瘍評価の結果が得られている 6 名中 3 名（750 mg QD 3 名中 2 名）で PR が報告された。

## 4.4 特別な患者集団での有効性

部分集団での検討の詳細は[2.7.3-3.3 項]に示した。

### A2201 試験

背景因子別の治験責任医師判定に基づく ORR では，標的病変の数（1 以下，2 以上），及び ECOG (WHO) PS（0，1，2）で部分集団別の ORR に 15%以上の差がみられた。それぞれの ORR（95%CI）は，標的病変の数が 1 以下で 26.7%（16.1～39.7），2 以上で 45.0%（33.8～56.5），ECOG (WHO) PS 0 で 33.3%（19.6～49.5），1 で 42.3%（31.2～54.0），2 で 25.0%（8.7～49.1）であり，95%CI は重なっていた。その他の部分集団では，部分集団間（実施地域，年齢，性別，人種，脳転移の有無，前治療の数，標的病変でのベースライン長径和）で ORR の大きな違いはみられなかった。

**A2203 試験**

背景因子別の治験責任医師判定に基づく ORR では，いずれの部分集団［実施地域，年齢，性別，人種，脳転移の有無，ECOG（WHO）PS，前治療の数，標的病変でのベースライン長径和，標的病変の数］でも，全体の結果と同様であった。

**X2101 試験**

最新アップデート（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での背景因子別の治験責任医師判定に基づく ORR の結果を示す[2.7.3-5.1.2 項]。ALK 阻害剤による治療歴のある被験者での ORR（95%CI）は，実施地域が北米で 54.7%（43.5～65.4），ヨーロッパで 47.2%（30.4～64.5），アジア太平洋で 68.3%（51.9～81.9），ECOG (WHO) PS が 0 で 73.7%（56.9～86.6），1 で 53.8%（43.8～63.7），2 以上で 38.1%（18.1～61.6），前治療の数が 1 で 65.4%（44.3～82.8），2 で 66.7%（51.0～80.0），3 で 51.4%（34.0～68.6），4 以上で 47.4%（34.0～61.0）であり，95%CI は重なっていた。ALK 阻害剤による治療歴のある被験者及び ALK 阻害剤未治療の被験者のいずれも，その他の部分集団（年齢，性別，人種，脳転移の有無，標的病変でのベースライン長径和，*ALK* 融合遺伝子状態，標的病変の数）で ORR に大きな違いはみられなかった。

## 4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

A2201 試験のアップデート（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果，治験責任医師判定に基づく ORR は 38.6%，DOR の中央値は 9.7 ヵ月，PFS の中央値は 5.7 ヵ月，OS の中央値は 14.9 ヵ月であり，セリチニブの有効性結果は主解析時と同様であった[2.7.3-5.1.1 項]。また，X2101 試験の最新アップデート（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果から，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対するセリチニブの抗腫瘍効果は長期に持続することが示唆された（4.2.3 項）。

## 4.6 有効性の結論

評価資料とした臨床試験成績から，セリチニブ 750 mg QD 投与時の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する抗腫瘍効果が確認できた。

- ALK 阻害剤の治療歴のある被験者に対する ORR は A2201 試験で 37.1%，X2101 試験（最新アップデート）で 56.4%（以下同順），DOR（中央値）は 9.2 ヵ月，8.3 ヵ月，PFS（中央値）は 5.7 ヵ月，6.9 ヵ月，OS（中央値）は 14.0 ヵ月，16.7 ヵ月であった。
- アレクチニブによる治療歴のある被験者に対して，被験者数は限定的であるものの，持続する抗腫瘍効果が得られた（X2101 試験及び X1101 試験で腫瘍評価の結果が得られている 11 名中 5 名で PR，DOR はデータカットオフ後のデータを除く 4 名で 4 ヵ月～10 ヵ月）。
- ALK 阻害剤未治療の被験者に対する ORR は A2203 試験で 63.7%，X2101 試験（最新アップデート）で 72.3%（以下同順），DOR（中央値）は 9.3 ヵ月，17.0 ヵ月，PFS（中央値）は

11.1 ヵ月，18.4 ヵ月，OS（中央値）はいずれの試験も推定できなかったが，1 年生存率は約 80%であった。

- 頭蓋内病変を有する被験者に対する OIRR は，A2201 試験で 35.0%，A2203 試験で 20.0%，X2101 試験の ALK 阻害剤の治療歴のある被験者で 40.0%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 75.0%であった。また，ベースラインの脳転移の有無にかかわらず ORR は同様であったことから，脳転移に対してもセリチニブの抗腫瘍効果が期待できると考えられた。
- いずれの試験でも早期（2 ヵ月以内）に奏効が得られた。
- 日本人でも同様の抗腫瘍効果が認められた。
- いずれの部分集団［実施地域，年齢，性別，人種，脳転移の有無，ECOG（WHO） PS，前治療数，標的病変のベースライン長径和，標的病変数］でも，ORR に大きな違いはなかった。

# 5 安全性の概括評価

## 5.1 安全性評価の計画

### 5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

セリチニブの安全性は，セリチニブ 750 mg を投与し，国際共同試験として実施した第 II 相試験である A2201 試験，A2203 試験，外国で実施した第 I 相試験である X2101 試験の成績から主に評価した。また，国内で実施した第 I 相試験である X1101 試験の安全性成績を5.6 項に要約し，詳細は CTD 2.7.4 臨床的安全性に示した。4 試験のいずれも現在進行中であり，安全性評価では以下のデータカットオフ日を用いた。なお，セリチニブの安全性は各試験の結果を個別に評価したが，医薬品リスク管理計画書（案）では評価資料の 4 試験（X2101 試験は最新アップデート）で 750 mg QD を投与された被験者での併合解析結果を用い，解析結果を 5 部に添付した。

**Table 5-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料）**

| 試験番号 | 対象 | 被験者数（名） | データカットオフ日 |
|---|---|---|---|
| A2201<br>(国際共同) | 化学療法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 NSCLC 患者 | 全体：140<br>日本人：24 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [a] 主解析<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [a] アップデート解析 |
| A2203<br>(国際共同) | クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 | 全体：124<br>日本人：19 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| X2101<br>(外国) | *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者 | 合計: 304<br>50-700 mg QD: 49<br>750 mg QD: 255 | 2013 年 8 月 2 日 [b] FDA 承認申請時<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [c] 60 日アップデート<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [d] 最新アップデート |
| X1101<br>(国内) | *ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者 | 合計: 19<br>300-600 mg QD: 13<br>750 mg QD: 6 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

a) A2201 試験の安全性は主解析の結果を中心に示し，長期投与時の安全性についてアップデート解析を5.8 項に示した。
b) 人口統計学的特性及びその他の特性と MTD の評価を示した。
c) X2101 試験の安全性評価については 60 日アップデートの結果を中心に示した。
d) 長期投与時の安全性について，X2101 試験の最新アップデートの結果を5.8 項に示した。

### 5.1.2 安全性の評価方法

いずれの試験も安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図とした。有害事象の定義，収集方法，判定基準などの詳細は，[2.7.4-1.1.2 項]に示した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に従って判定した。

安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）は，「治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」とした。

## 5.2 曝露状況

**A2201 試験**

SAF（N=140）における治験薬の投与期間の中央値は 6.5 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 50.0%（70 名）であり，減量回数 1 回の被験者が 45.7%（32/70）を占めた。また，SAF の 72.9%（102 名）が少なくとも 1 回休薬し，2 回以上休薬した被験者が 60.8%（62/102）を占めた。相対用量強度（中央値）は，85.9%であった。

日本人（N=24）では，治験薬の投与期間の中央値は 8.1 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 79.2%（19 名），少なくとも 1 回休薬を要した被験者の割合は 83.3%（20 名）であった。相対用量強度（中央値）は，65.0%であった。

**A2203 試験**

SAF（N=124）における治験薬の投与期間の中央値は 8.0 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 58.9%（73 名）であり，減量回数 1 回の被験者が 39.7%（29/73）であった。また，SAF の 75.0%（93 名）が少なくとも 1 回休薬し，2 回以上休薬した被験者が 68.8%（64/93）を占めた。相対用量強度（中央値）は，80.9%であった。

日本人（N=19）では，治験薬の投与期間の中央値は 8.6 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 89.5%（17 名），少なくとも 1 回休薬を要した被験者の割合は 100%（19 名）であった。相対用量強度（中央値）は，62.0%であった。

**X2101 試験**

本試験の用量漸増パート及び投与拡大パートに登録された 304 名のうち，用量漸増パートあるいは投与拡大パートでセリチニブ 750 mg QD を投与されたのは 255 名であった。SAF（N=304）における治験薬の投与期間の中央値は 27.3 週であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 54.6%であり，減量回数 1 回の被験者が 64.5%（107/166）を占めた。また，SAF の 67.4%が少なくとも 1 回休薬し，休薬期間の中央値は 7.5 日であった。相対用量強度（中央値）は，87.2%であった。750 mg QD 群（n=255）では，曝露期間（中央値）は 26.9 週であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 58.8%であり，減量回数 1 回の被験者が多く（66.0%, 99/150）を占めた。また，68.6%が少なくとも 1 回休薬し，休薬期間の中央値は 7.7 日であった。相対用量強度（中央値）は，84.8%であった。

## 5.3 有害事象

### 5.3.1 比較的よくみられる有害事象

#### A2201 試験

SAF（N=140）で PT 別に 25%以上発現した事象は，下痢，悪心，嘔吐，ALT 増加，食欲減退，疲労，体重減少，腹痛，AST 増加であった。Grade 3 以上の事象は 67.1%に発現し，5%以上に発現した事象は ALT 増加，γ－GTP 増加，下痢，疲労，悪心，AST 増加，呼吸困難であった。

日本人（N=24）でも高頻度に発現した事象は， 試験全体と同様であった。Grade 3 以上の事象は日本人の 62.5%に発現し，3 名以上に発現した事象は γ－GTP 増加，疲労，肝機能異常，低カリウム血症であった。

**Table 5-2 PT 別の有害事象発現率（全体の All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上，又は日本人の All grades で 3 名以上あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2201 試験，SAF）**

| | LDK378 750 mg | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全体 N=140 | | 日本人 N=24 | |
| Preferred term | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) |
| -Total | 140 (100) | 94 ( 67.1) | 24 (100) | 15 ( 62.5) |
| 下痢 | 112 ( 80.0) | 9 ( 6.4) | 20 ( 83.3) | 0 |
| 悪心 | 111 ( 79.3) | 9 ( 6.4) | 22 ( 91.7) | 1 ( 4.2) |
| 嘔吐 | 87 ( 62.1) | 6 ( 4.3) | 20 ( 83.3) | 1 ( 4.2) |
| ALT 増加 | 56 ( 40.0) | 19 ( 13.6) | 10 ( 41.7) | 2 ( 8.3) |
| 食欲減退 | 56 ( 40.0) | 5 ( 3.6) | 16 ( 66.7) | 1 ( 4.2) |
| 疲労 | 46 ( 32.9) | 9 ( 6.4) | 10 ( 41.7) | 3 ( 12.5) |
| 体重減少 | 45 ( 32.1) | 6 ( 4.3) | 8 ( 33.3) | 0 |
| 腹痛 | 43 ( 30.7) | 2 ( 1.4) | 6 ( 25.0) | 0 |
| AST 増加 | 42 ( 30.0) | 7 ( 5.0) | 10 ( 41.7) | 0 |
| 便秘 | 33 ( 23.6) | 3 ( 2.1) | 5 ( 20.8) | 2 ( 8.3) |
| 発熱 | 29 ( 20.7) | 4 ( 2.9) | 3 ( 12.5) | 0 |
| 咳嗽 | 26 ( 18.6) | 0 | 2 ( 8.3) | 0 |
| 呼吸困難 | 25 ( 17.9) | 7 ( 5.0) | 2 ( 8.3) | 0 |
| γ－GTP 増加 | 25 ( 17.9) | 17 ( 12.1) | 6 ( 25.0) | 4 ( 16.7) |
| 非心臓性胸痛 | 23 ( 16.4) | 2 ( 1.4) | 4 ( 16.7) | 0 |
| 無力症 | 22 ( 15.7) | 6 ( 4.3) | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 21 ( 15.0) | 4 ( 2.9) | 7 ( 29.2) | 1 ( 4.2) |
| 貧血 | 20 ( 14.3) | 3 ( 2.1) | 5 ( 20.8) | 1 ( 4.2) |
| 血中クレアチニン増加 | 20 ( 14.3) | 0 | 3 ( 12.5) | 0 |
| 頭痛 | 20 ( 14.3) | 0 | 5 ( 20.8) | 0 |
| 発疹 | 20 ( 14.3) | 0 | 5 ( 20.8) | 0 |
| 背部痛 | 18 ( 12.9) | 1 ( 0.7) | 1 ( 4.2) | 0 |

| | LDK378 750 mg | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全体 N=140 | | 日本人 N=24 | |
| Preferred term | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) |
| 上腹部痛 | 16 ( 11.4) | 1 ( 0.7) | 4 ( 16.7) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 13 ( 9.3) | 0 | 4 ( 16.7) | 0 |
| 不眠症 | 12 ( 8.6) | 0 | 5 ( 20.8) | 0 |
| 味覚異常 | 10 ( 7.1) | 0 | 4 ( 16.7) | 0 |
| 口内炎 | 10 ( 7.1) | 0 | 3 ( 12.5) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 9 ( 6.4) | 0 | 3 ( 12.5) | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 9 ( 6.4) | 0 | 4 ( 16.7) | 0 |
| 肺炎 | 9 ( 6.4) | 5 ( 3.6) | 1 ( 4.2) | 0 |
| 低カリウム血症 | 8 ( 5.7) | 4 ( 2.9) | 4 ( 16.7) | 3 ( 12.5) |
| 筋骨格痛 | 8 ( 5.7) | 0 | 3 ( 12.5) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 7 ( 5.0) | 1 ( 0.7) | 3 ( 12.5) | 1 ( 4.2) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 6 ( 4.3) | 0 | 6 ( 25.0) | 0 |
| 高血糖 | 6 ( 4.3) | 3 ( 2.1) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 6 ( 4.3) | 0 | 3 ( 12.5) | 0 |
| 頚部痛 | 5 ( 3.6) | 0 | 4 ( 16.7) | 0 |
| 心嚢液貯留 | 5 ( 3.6) | 5 ( 3.6) | 0 | 0 |
| 脱水 | 4 ( 2.9) | 3 ( 2.1) | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 4 ( 2.9) | 3 ( 2.1) | 4 ( 16.7) | 3 ( 12.5) |
| 高尿酸血症 | 4 ( 2.9) | 0 | 4 ( 16.7) | 0 |
| 心膜炎 | 4 ( 2.9) | 2 ( 1.4) | 2 ( 8.3) | 2 ( 8.3) |
| 白血球数減少 | 4 ( 2.9) | 0 | 3 ( 12.5) | 0 |
| 癌疼痛 | 3 ( 2.1) | 1 ( 0.7) | 3 ( 12.5) | 1 ( 4.2) |

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.4, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.4j
全体の All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

### A2203 試験

SAF（N=124）で PT 別に 25%以上発現した事象は，下痢，悪心，嘔吐，食欲減退，ALT 増加，腹痛，疲労，AST 増加，体重減少，γ－GTP 増加であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 64.5%に発現し，5%以上に発現した事象は ALT 増加，γ－GTP 増加，AST 増加，血中アルカリホスファターゼ増加，疲労，高血糖であった。

日本人（N=19）でも高頻度に発現した事象は，試験全体と同様であった。Grade 3 以上の事象は日本人の 68.4%に発現し，3 名以上に発現した事象はγ－GTP 増加及び肝機能異常であった。

**Table 5-3 PT 別の有害事象発現率（全体の All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上，又は日本人の All grades で 3 名以上あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2203 試験，SAF）**

| | LDK378 750 mg | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全体 N=124 | | 日本人 N=19 | |
| Preferred term | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) |
| -Total | 123 (99.2) | 80 (64.5) | 19 (100) | 13 (68.4) |
| 下痢 | 102 (82.3) | 4 (3.2) | 19 (100) | 0 |
| 悪心 | 92 (74.2) | 4 (3.2) | 16 (84.2) | 0 |
| 嘔吐 | 83 (66.9) | 6 (4.8) | 11 (57.9) | 0 |
| 食欲減退 | 61 (49.2) | 2 (1.6) | 13 (68.4) | 1 (5.3) |
| ALT 増加 | 50 (40.3) | 19 (15.3) | 7 (36.8) | 2 (10.5) |
| 腹痛 | 41 (33.1) | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| 疲労 | 40 (32.3) | 7 (5.6) | 5 (26.3) | 0 |
| AST 増加 | 38 (30.6) | 9 (7.3) | 7 (36.8) | 0 |
| 体重減少 | 36 (29.0) | 1 (0.8) | 3 (15.8) | 0 |
| γ－GTP 増加 | 33 (26.6) | 23 (18.5) | 7 (36.8) | 5 (26.3) |
| 血中クレアチニン増加 | 26 (21.0) | 0 | 9 (47.4) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 25 (20.2) | 8 (6.5) | 11 (57.9) | 2 (10.5) |
| 咳嗽 | 21 (16.9) | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| 背部痛 | 19 (15.3) | 1 (0.8) | 3 (15.8) | 0 |
| 便秘 | 19 (15.3) | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| 発疹 | 19 (15.3) | 1 (0.8) | 4 (21.1) | 0 |
| 無力症 | 18 (14.5) | 2 (1.6) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 17 (13.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 16 (12.9) | 1 (0.8) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |
| 心電図 QT 延長 | 15 (12.1) | 1 (0.8) | 5 (26.3) | 0 |
| 高血糖 | 13 (10.5) | 7 (5.6) | 0 | 0 |
| 発熱 | 13 (10.5) | 1 (0.8) | 3 (15.8) | 0 |
| 低カリウム血症 | 11 (8.9) | 5 (4.0) | 2 (10.5) | 1 (5.3) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (8.1) | 0 | 6 (31.6) | 0 |
| 肺炎 | 8 (6.5) | 4 (3.2) | 3 (15.8) | 1 (5.3) |
| 皮膚乾燥 | 7 (5.6) | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| 口内炎 | 7 (5.6) | 1 (0.8) | 3 (15.8) | 0 |
| 白血球数減少 | 6 (4.8) | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 5 (4.0) | 0 | 3 (15.8) | 0 |
| 血中クレアチン増加 | 5 (4.0) | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| 味覚異常 | 5 (4.0) | 0 | 4 (21.1) | 0 |
| 高尿酸血症 | 5 (4.0) | 0 | 5 (26.3) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 5 (4.0) | 1 (0.8) | 4 (21.1) | 1 (5.3) |
| 肝酵素上昇 | 4 (3.2) | 0 | 4 (21.1) | 0 |

| | LDK378 750 mg | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 全体 N=124 | | 日本人 N=19 | |
| Preferred term | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) | All grades n (%) | Grade 3/4 n (%) |
| 肝機能異常 | 4 (3.2) | 4 (3.2) | 4 (21.1) | 4 (21.1) |
| 低ナトリウム血症 | 4 (3.2) | 3 (2.4) | 1 (5.3) | 0 |

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.4, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.4j
全体の All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

### X2101 試験

SAF（N=304）において PT 別で 25%以上に発現した事象は，下痢，悪心，嘔吐，ALT 増加，疲労，腹痛，食欲減退，AST 増加，便秘であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 71.1%に発現し，5%以上に発現した事象は ALT 増加，AST 増加，下痢であった。750 mg QD 群（N=255）でも SAF と同様の傾向がみられた。

**Table 5-4 PT 別の有害事象発現率（5%以上）（X2101 試験，SAF）**

| | LDK378 50-300 mg N=10 | | LDK378 400-700 mg N=39 | | LDK378 750 mg N=255 | | All patients[a)] N=304 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Preferred term | All n (%) | Grade 3/4 n (%) | All n (%) | Grade 3/4 n (%) | All n (%) | Grade 3/4 n (%) | All n (%) | Grade 3/4 n (%) |
| Total | 10 (100) | 5 (50.0) | 39 (100) | 27 (69.2) | 255 (100) | 184 (72.2) | 304 (100) | 216 (71.1) |
| 下痢 | 3 (30.0) | 1 (10.0) | 28 (71.8) | 3 (7.7) | 219 (85.9) | 15 (5.9) | 250 (82.2) | 19 (6.3) |
| 悪心 | 5 (50.0) | 0 | 34 (87.2) | 2 (5.1) | 205 (80.4) | 11 (4.3) | 244 (80.3) | 13 (4.3) |
| 嘔吐 | 5 (50.0) | 0 | 26 (66.7) | 1 (2.6) | 153 (60.0) | 10 (3.9) | 184 (60.5) | 11 (3.6) |
| ALT 増加 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 12 (30.8) | 8 (20.5) | 110 (43.1) | 68 (26.7) | 123 (40.5) | 77 (25.3) |
| 疲労 | 3 (30.0) | 1 (10.0) | 17 (43.6) | 1 (2.6) | 102 (40.0) | 10 (3.9) | 122 (40.1) | 12 (3.9) |
| 腹痛 | 2 (20.0) | 0 | 6 (15.4) | 0 | 91 (35.7) | 3 (1.2) | 99 (32.6) | 3 (1.0) |
| 食欲減退 | 2 (20.0) | 1 (10.0) | 10 (25.6) | 1 (2.6) | 87 (34.1) | 2 (0.8) | 99 (32.6) | 4 (1.3) |
| AST 増加 | 1 (10.0) | 0 | 10 (25.6) | 5 (12.8) | 78 (30.6) | 21 (8.2) | 89 (29.3) | 26 (8.6) |
| 便秘 | 1 (10.0) | 0 | 12 (30.8) | 0 | 73 (28.6) | 0 | 86 (28.3) | 0 |
| 咳嗽 | 2 (20.0) | 0 | 9 (23.1) | 1 (2.6) | 62 (24.3) | 0 | 73 (24.0) | 1 (0.3) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 4 (10.3) | 0 | 58 (22.7) | 2 (0.8) | 62 (20.4) | 2 (0.7) |
| 無力症 | 3 (30.0) | 1 (10.0) | 9 (23.1) | 1 (2.6) | 45 (17.6) | 2 (0.8) | 57 (18.8) | 4 (1.3) |
| 呼吸困難 | 4 (40.0) | 0 | 6 (15.4) | 2 (5.1) | 47 (18.4) | 8 (3.1) | 57 (18.8) | 10 (3.3) |
| 背部痛 | 2 (20.0) | 0 | 7 (17.9) | 1 (2.6) | 43 (16.9) | 1 (0.4) | 52 (17.1) | 2 (0.7) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 4 (10.3) | 2 (5.1) | 45 (17.6) | 13 (5.1) | 49 (16.1) | 15 (4.9) |
| 頭痛 | 2 (20.0) | 0 | 6 (15.4) | 0 | 41 (16.1) | 3 (1.2) | 49 (16.1) | 3 (1.0) |
| 体重減少 | 1 (10.0) | 0 | 9 (23.1) | 0 | 39 (15.3) | 4 (1.6) | 49 (16.1) | 4 (1.3) |
| 発熱 | 1 (10.0) | 0 | 3 (7.7) | 0 | 38 (14.9) | 0 | 42 (13.8) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 0 | 2 (5.1) | 0 | 39 (15.3) | 0 | 41 (13.5) | 0 |
| 発疹 | 1 (10.0) | 0 | 4 (10.3) | 0 | 32 (12.5) | 0 | 37 (12.2) | 0 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 5 (12.8) | 0 | 31 (12.2) | 0 | 36 (11.8) | 0 |

| | LDK378 50-300 mg N=10 | | LDK378 400-700 mg N=39 | | LDK378 750 mg N=255 | | All patients[a)] N=304 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All | Grade 3/4 | All | Grade 3/4 | All | Grade 3/4 | All | Grade 3/4 |
| Preferred term | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 消化不良 | 1 (10.0) | 0 | 6 (15.4) | 0 | 26 (10.2) | 1 (0.4) | 33 (10.9) | 1 (0.3) |
| 筋骨格痛 | 1 (10.0) | 0 | 7 (17.9) | 0 | 25 (9.8) | 0 | 33 (10.9) | 0 |
| 貧血 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 7 (17.9) | 1 (2.6) | 24 (9.4) | 9 (3.5) | 32 (10.5) | 11 (3.6) |
| 低カリウム血症 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 5 (12.8) | 2 (5.1) | 26 (10.2) | 11 (4.3) | 32 (10.5) | 14 (4.6) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 3 (7.7) | 0 | 26 (10.2) | 0 | 29 (9.5) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1 (10.0) | 0 | 4 (10.3) | 0 | 22 (8.6) | 0 | 27 (8.9) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 3 (7.7) | 0 | 24 (9.4) | 0 | 27 (8.9) | 0 |
| 関節痛 | 0 | 0 | 4 (10.3) | 1 (2.6) | 21 (8.2) | 0 | 25 (8.2) | 1 (0.3) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 24 (9.4) | 2 (0.8) | 25 (8.2) | 2 (0.7) |
| 湿性咳嗽 | 1 (10.0) | 0 | 1 (2.6) | 0 | 22 (8.6) | 0 | 24 (7.9) | 0 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 21 (8.2) | 14 (5.5) | 22 (7.2) | 14 (4.6) |
| リパーゼ増加 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 1 (2.6) | 1 (2.6) | 20 (7.8) | 13 (5.1) | 22 (7.2) | 15 (4.9) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 21 (8.2) | 0 | 22 (7.2) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 3 (7.7) | 0 | 17 (6.7) | 0 | 21 (6.9) | 1 (0.3) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (2.6) | 0 | 20 (7.8) | 10 (3.9) | 21 (6.9) | 10 (3.3) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 4 (10.3) | 1 (2.6) | 16 (6.3) | 9 (3.5) | 20 (6.6) | 10 (3.3) |
| 筋痙縮 | 1 (10.0) | 0 | 2 (5.1) | 0 | 17 (6.7) | 0 | 20 (6.6) | 0 |
| そう痒症 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 2 (5.1) | 0 | 17 (6.7) | 1 (0.4) | 20 (6.6) | 2 (0.7) |
| 上気道感染 | 1 (10.0) | 0 | 6 (15.4) | 0 | 13 (5.1) | 0 | 20 (6.6) | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 3 (7.7) | 0 | 16 (6.3) | 0 | 19 (6.3) | 0 |
| 味覚異常 | 1 (10.0) | 0 | 3 (7.7) | 0 | 15 (5.9) | 0 | 19 (6.3) | 0 |
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 4 (10.3) | 2 (5.1) | 15 (5.9) | 7 (2.7) | 19 (6.3) | 9 (3.0) |
| 脱水 | 0 | 0 | 2 (5.1) | 1 (2.6) | 16 (6.3) | 2 (0.8) | 18 (5.9) | 3 (1.0) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 2 (5.1) | 0 | 16 (6.3) | 2 (0.8) | 18 (5.9) | 2 (0.7) |
| 不安 | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 16 (6.3) | 2 (0.8) | 17 (5.6) | 2 (0.7) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 2 (5.1) | 0 | 15 (5.9) | 0 | 17 (5.6) | 0 |
| インフルエンザ | 1 (10.0) | 0 | 1 (2.6) | 0 | 14 (5.5) | 0 | 16 (5.3) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (10.0) | 0 | 5 (12.8) | 0 | 10 (3.9) | 0 | 16 (5.3) | 0 |
| 疼痛 | 2 (20.0) | 0 | 2 (5.1) | 1 (2.6) | 12 (4.7) | 0 | 16 (5.3) | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.3a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
All patients の All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 28 日以内に発現した事象を表示した。

## 5.3.2 死亡

### A2201 試験

SAF の 140 名中 17 名（12.1%）が治験期間中に死亡した。17 名中 15 名は病勢進行による死亡であった。その他の死因は肺炎及び呼吸不全であり，このうち肺炎は治験薬との関連ありと判断された。また，日本人の 24 名中 1 名（4.2%）が病勢進行のため治験期間中に死亡した。

**A2203 試験**

SAF の 124 名中 10 名（8.1%）が治験期間中に死亡した。10 名中 8 名は病勢進行による死亡であった。その他の死因は誤嚥性肺炎及び心タンポナーデであり，いずれも治験薬との関連なしと判断された。なお，日本人で死亡の報告はなかった。

**X2101 試験**

SAF の 304 名中 45 名（14.8%）が治験期間中に死亡し，45 名中 31 名は病勢進行による死亡であった。治験薬と関連ありと判断されたのは間質性肺疾患によって死亡した 1 名のみであった。

### 5.3.3 その他の重篤な有害事象

**A2201 試験**

SAF（N=140）における重篤な有害事象の発現率は 36.4%（51 名）であり，PT 別に 2%以上にみられた事象は，発熱，呼吸困難，肺炎，腹痛，無力症，脱水，悪心，非心臓性胸痛，肺臓炎，嘔吐であった。治験薬と関連ありと判断された事象（副作用）は 25 名（17.9%）にみられ，2 名以上にみられた副作用は肺炎（4 名），悪心，嘔吐（各 3 名），腹痛，心膜炎，肺臓炎，発熱（各 2 名）であった。また，日本人（N=24）における重篤な有害事象の発現率は 29.2%（7 名）であり，2 名以上にみられた事象は心膜炎（2 名，8.3%）のみであった。

**A2203 試験**

SAF（N=124）における重篤な有害事象の発現率は 21.8%（27 名）であり，PT 別に 2%以上にみられた事象は，高血糖，心膜炎，肺炎であった。治験薬と関連ありと判断された事象（副作用）は 10 名（8.1%）にみられ，2 名以上にみられた副作用は心膜炎（3 名）のみであった。日本人（N=19）における重篤な有害事象の発現率は 10.5%（2 名）であった。PT 別に 2 名以上にみられた事象は心膜炎（2 名，10.5%）のみであった。

**X2101 試験**

SAF（N=304）における重篤な有害事象の発現率は 41.4%（126 名）であり，PT 別に 2%以上にみられた事象は，肺炎，痙攣，呼吸困難，肺臓炎，高血糖，呼吸不全であった。治験薬と関連ありと判断された事象（副作用）は 36 名（11.8%）にみられ，2 名以上にみられた副作用は肺臓炎（7 名），嘔吐（5 名），心膜炎（3 名），下痢，悪心，ALT 増加，AST 増加，高血糖，間質性肺疾患（各 2 名）であった。

用量別には，重篤な有害事象の発現率は 400-700 mg QD 群（N=39）で 51.3%，750 mg QD 群（N=255）で 40.4%であった。また，400-700 mg QD 群に比べて 750 mg QD 群で発現率が 2%以上高かった事象は，肺炎，肺臓炎，高血糖，悪心であった。

### 5.3.4 投与中止に至った有害事象

**A2201 試験**

SAF（N=140）における投与中止に至った有害事象の発現率は 7.1%（10 名）であった。2 名以上に発現した事象は，悪心，肺臓炎（各 2 名）であった。また，日本人（N=24）における投与中止に至った有害事象の発現率は 8.3%（2 名）であり，PT 別に癌疼痛及び疲労が各 1 名（4.2%）に発現した。

**A2203 試験**

SAF（N=124）における投与中止に至った有害事象の発現率は 7.3%（9 名）であった。2 名以上に発現した事象はみられなかった。日本人（N=19）における投与中止に至った有害事象の発現率は 5.3%（1 名）であり，PT 別に心膜炎（1 名）が発現した。

**X2101 試験**

SAF（N=304）における投与中止に至った有害事象の発現率は 9.5%（29 名）であった。2 名以上に発現した事象は，肺炎（3 名），血中アルカリホスファターゼ増加，食欲減退，全身健康状態低下，肺臓炎，呼吸不全（各 2 名）であった。

用量別には，投与中止に至った有害事象の発現率は 400-700 mg QD 群（N=39）で 7.7%，750 mg QD 群（N=255）で 10.2%であった。

### 5.3.5 休薬又は減量を要した有害事象

**A2201 試験**

SAF（N=140）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 72.1%（101 名）であった。5%以上に発現した事象は，嘔吐，ALT 増加，悪心，下痢，AST 増加，腹痛，疲労であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 39.3%に発現し，3%以上に発現した事象は ALT 増加，下痢，AST 増加，悪心，嘔吐であった。また，日本人（N=24）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 91.7%（22 名）であった。3 名以上に発現した事象は，悪心，下痢，嘔吐，ALT 増加，肝機能異常，AST 増加，食欲減退であった。

**A2203 試験**

SAF（N=124）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 72.6%（90 名）であった。5%以上に発現した事象は，ALT 増加，嘔吐，AST 増加，下痢，悪心，血中クレアチニン増加であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 48.4%に発現し，3%以上に発現した事象は ALT 増加，AST 増加，嘔吐，下痢，悪心，疲労，肝機能異常であった。日本人（N=19）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 100%（19 名）であった。3 名以上に発現した事象は，ALT 増加，嘔吐，肝機能異常，γ－GTP 増加，下痢，肺炎，AST 増加，血中アルカリホスファターゼ増加であった。

**X2101 試験**

SAF（N=304）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 70.7%（215 名）であった。5%以上に発現した事象は，ALT 増加，悪心，AST 増加，嘔吐，下痢，疲労，腹痛であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 48.4%に発現し，3%以上に発現した事象は ALT 増加，AST 増加，下痢，リパーゼ増加，嘔吐，悪心であった。

用量別には，休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 400-700 mg QD 群（N=39）で 61.5%，750 mg QD 群（N=255）で 74.1%であった。また，400-700 mg QD 群に比べて 750 mg QD 群で発現率が 3%以上高かった事象は，ALT 増加，悪心，下痢，腹痛，食欲減退，上腹部痛であった。さらに，Grade 3 以上の事象について，400-700 mg QD 群に比べて 750 mg QD 群で発現率が 3%以上高かった事象は，ALT 増加及び悪心であった。

## 5.3.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

セリチニブに関連した安全性の問題やリスクを検討するため，有害事象，臨床検査，心電図の結果を包括的に評価した。セリチニブに特有のリスクと考えられた肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，QT 間隔延長，高血糖，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢），徐脈について，関連する有害事象を「臨床的に注目すべき事象」としてグループ化し評価した結果を本項に示した。その他に，セリチニブの非臨床試験及び臨床試験で認められた所見，あるいは ALK 阻害剤であるクリゾチニブで認められた副作用に基づき，リパーゼ増加，急性腎不全，ニューロパチー，光線過敏症，視覚異常，浮腫，腎嚢胞，白血球減少症を「その他の注目すべき事象」として評価し，その詳細は[2.7.4-2.6 項]に示した。なお，消化器毒性及び急性腎不全は，第 I 相試験（X2101 及び X1101 試験）を用いた FDA 承認申請後に新たに追加されたため，第 I 相試験では個別の事象（PT）で評価した。

### 5.3.6.1 肝毒性

セリチニブ 750 mg QD 投与時の肝毒性に関する事象の発現率は 47%～61%（A2201 52.1%, A2203 60.5%, X2101 47.1%, 以下同順）であり，Grade 3 以上は 25%～35%（25.0%, 34.7%, 29.0%）であった。PT 別に高頻度に発現した事象は ALT 増加及び AST 増加であり，Grade 3 以上の事象の発現率は ALT 増加が 13.6%，15.3%，26.7%，AST 増加が 5.0%，7.3%，8.2%であった。また，臨床検査値の変動について，新たにトランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）を発現した被験者の割合は 34.3%，43.5%，44.3%であった。しかし，肝毒性に関する事象により死亡した被験者はなく，これらの大部分の事象は一過性で臨床症状を伴わず，肝毒性に関する事象により投与中止に至った被験者もわずか（1%未満）であったため，セリチニブの休薬又は減量によって管理可能と考えられた。また，有害事象（PT）として薬物性肝障害は A2201 試験及び A2203 試験ではみられず，X2101 試験で 1 名に発現したが，Hy's law の基準に合致した被験者はいなかった。

日本人（A2201 試験及び A2203 試験）では，セリチニブ 750 mg QD 投与時の肝毒性に関する事象の発現率は A2201 試験で 66.7%（Grade 3 以上：29.2%，以下同），A2203 試験で 84.2%

（47.4%）であり，各第 II 相試験の全体あるいは X2101 試験と比べてやや高い傾向がみられた。しかしながら，投与中止に至った事象はなく，休薬又は減量によって管理可能と考えられた。

#### 5.3.6.2 間質性肺疾患／肺臓炎

セリチニブ 750 mg QD 投与時の間質性肺疾患／肺臓炎の発現率は 2%～4%（A2201 2.1%, A2203 1.6%, X2101 4.3%, 以下同順）であり，Grade 3 以上は 0%～3%（0.7%, 0%, 3.1%）であった。ほとんどの被験者が重篤と判断されたが，これらの大部分の事象は，セリチニブの休薬又は減量，抗菌薬やステロイドによる治療で改善又は消失した。また，間質性肺疾患／肺臓炎により投与中止に至った被験者の割合は約 1%であり（1.4%, 0.8%, 1.2%），間質性肺疾患／肺臓炎による死亡は X2101 試験の 1 名のみに認められた。

日本人（A2201 試験及び A2203 試験）では，肺臓炎は発現しなかった。

#### 5.3.6.3 QT 間隔延長

QTc の変化と PK の解析結果から，Cmax における QTcP のベースラインからの平均変化量は 13.6 msec と推定されたが，Cmax の 75 パーセンタイルに相当する濃度での QTcP のベースラインからの平均変化量の 90%CI 上限は 20 msec 未満であった。また，心電図の評価では，セリチニブ 750 mg QD 投与時に QTcP が 500 msec を超えた被験者は A2201 試験で 0 名，A2203 試験で 1 名（0.8%），X2101 試験で 0 名，ベースラインから 60 msec を超える QTcP 延長がみられた被験者は A2201 試験で 7 名（5.1%），A2203 試験で 6 名（4.9%），X2101 試験で 7 名（2.8%）と少なかった。セリチニブ 750 mg QD 投与時の QT 間隔延長に関する事象の発現率は 6%～12%（A2201 6.4%, A2203 12.1%, X2101 6.3%, 以下同順）であり，Grade 3 以上は 0%～3%（0%, 0.8%, 2.7%）であった。PT 別に高頻度に発現した事象は心電図 QT 延長であったが，ほとんどは Grade 1 又は 2 であった。失神は X2101 試験の 4 名に発現したが，いずれの被験者にも顕著な心電図の変化は認められず，治験薬の休薬又は減量は要さなかった。QT 間隔延長に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく（0%, 0.8%, 1.6%），投与中止に至った被験者はほとんどみられなかった（A2203 試験で 1 名のみ）。

日本人（A2201 試験及び A2203 試験）でも QT 間隔延長に関する事象のプロファイル（種類，発現率，重症度）に大きな違いはなかった。

#### 5.3.6.4 高血糖

臨床検査値の変動について，ベースライン以降に血糖上昇を発現した被験者は 42%～50%にみられたが，多くは Grade 1 又は 2 であった（Grade 3 以上は A2201 10.0%, A2203 8.1%, X2101 11.8%，以下同順）。また，高血糖に関する事象の発現率は 8%～12%（7.9%, 12.1%, 12.2%）と低く，Grade 3 以上は 4%～7%（3.6%, 7.3%, 6.3%）であった。薬力学の解析から Grade 2 以上の血糖上昇の発現とセリチニブの曝露との間に関連が認められたが（3.2.2 項），高血糖に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく（0%～3%），投与中止に至った被験者もほとんどみ

られなかった（A2203 試験で 1 名のみ）。なお，いずれの試験でも，高血糖の副作用があるステロイドによる治療を受けていた被験者が 45%～55%を占めた。

日本人（A2201 試験及び A2203 試験）では，セリチニブ 750 mg QD 投与時の高血糖に関する事象の発現は A2201 試験で 1 名（Grade 3 以上 1 名）のみであり，高血糖に関する事象で重篤な事象や投与中止に至ったものはなかった。

#### 5.3.6.5 消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）

第 II 相試験（A2201 試験及び A2203 試験）でセリチニブ 750 mg QD 投与時の消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）の発現率は 95%～96%であり（A2201 95.7%, A2203 95.2%），ほとんどが Grade 1 又は 2 であった（Grade 3 以上は A2201 12.9%, A2203 9.7%）。消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）により休薬又は減量を要した被験者は 24%～37%にみられたが（A2201 37.1%, A2203 24.2%），投与中止に至った被験者は 0～1%と少なかった（A2201 1.4%, A2203 0%）。また，X2101 試験の消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）のプロファイルは第 II 相試験と同様であった。

日本人（A2201 試験及び A2203 試験）でも消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）のプロファイル（種類，発現率，重症度）に大きな違いはなかった。

#### 5.3.6.6 徐脈

徐脈は 2%未満（A2201 0.7%, A2203 0%, X2101 1.6%，以下同順），洞性徐脈も 2%未満に発現したが（0%, 0.8%, 1.6%），いずれの事象も重篤ではなく，休薬又は減量は要せず，投与中止にも至らなかった。

日本人（A2201 試験及び A2203 試験）でも徐脈に関する事象のプロファイル（種類，発現率，重症度）に大きな違いはなかった。

### 5.4 臨床検査及びその他の検査

血液学的検査及び血液生化学的検査で認められた異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の臨床検査値異常でよくみられたのは，ALT 上昇，AST 上昇，血糖上昇であり，これらの詳細は，5.3.6 項及び [2.7.4-2.6 項] に記載した。

### 5.5 バイタルサイン，体重，心電図，及び身体的検査

体温，血圧（坐位），脈拍数（坐位）について臨床的に意味のある変化はみられなかった。心電図の異常については，5.3.6.3 項及び[2.7.4-2.6 項] に記載した。

### 5.6 X1101 試験の安全性成績

X1101 試験の成績を以下に要約し，詳細は[2.7.4-2 項]に示した。

用量漸増パートに登録された 19 名のうち，セリチニブ 750 mg QD を投与されたのは 6 名であった。投与拡大パートにはデータカットオフ日時点で登録はなかった。

SAF の 19 名中 450 mg QD を投与された 2 名が病勢進行のために死亡した。また，9 名（47.4%）に重篤な有害事象が発現したが，PT 別に 2 名以上に発現した事象はみられなかった。SAF の 19 名で発現率の高かった有害事象は，悪心（94.7%），下痢（73.7%），嘔吐（73.7%），血中クレアチニン増加（63.2%），食欲減退（52.6%），疲労（36.8%），腹痛（31.6%）であり，750 mg QD コホートでも同様の傾向がみられた。また，Grade 3 以上で 2 名以上に発現した事象は，ALT 増加（2 名，600 mg QD 及び 750 mg QD コホート各 1 名）及び腫瘍疼痛（2 名，300 mg QD 及び 450 mg QD コホート各 1 名）であった。休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 63.2%であり，2 名以上に発現した事象は，肝機能異常（3 名），ALT 増加，インフルエンザ，悪心（各 2 名）であった。しかし，SAF の 19 名で投与中止に至った有害事象の発現率は 10.5%と低く，これらの有害事象の多くは，治験薬の休薬又は減量，あるいは適切な処置を行うことで管理可能であった。

SAF における肝毒性に関する事象の発現率は 57.9%（11 名）であり，Grade 3 以上の事象は 31.6%に発現した。750 mg QD コホートでは，肝毒性に関する事象の発現率は 83.3%（5/6 名）であり，Grade 3 以上の事象は 50.0%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，ALT 増加及び AST 増加（各 21.1%）であった。肝毒性により休薬又は減量を要した被験者は 7 名（36.8%）にみられた。また，重篤な肝毒性に関する事象（肝機能異常，薬物性肝障害）は各 1 名に発現し，いずれの被験者もセリチニブの投与を中止した。SAF における間質性肺疾患／肺臓炎の発現は 1 名（5.3%）のみであった。本被験者は 750 mg QD コホートであり，Grade 1 の肺臓炎を発現し休薬したものの，投与再開後に肺臓炎は消失した。SAF における QT 間隔延長に関する事象の発現は 1 名（5.3%）のみであった。本被験者は 600 mg QD コホートであり，Grade 2 の心電図 QT 延長が発現した。本事象のために休薬又は減量は要せず，治験薬の投与中に消失した。

## 5.7 特別な患者集団での安全性

### 5.7.1 部分集団での検討

A2201 試験及び A2203 試験では，部分集団間［実施地域，年齢，性別，人種，脳転移の有無，ECOG（WHO）PS，前治療の数，標的病変でのベースライン長径和，標的病変の数］の有害事象の発現状況は概ね全体と同様であり，臨床的に意味のある違いはみられなかった。X2101 試験では，Grade 3 以上の肝毒性の発現率が，年齢別の 65 歳以上の集団で高かったが（< 65 歳 27.1%，≥ 65 歳 38.5%），その他の部分集団［実施地域，性別，人種，脳転移の有無，ECOG（WHO）PS］では臨床的に意味のある違いはみられなかった。

### 5.7.2 特別な患者集団での検討

#### 肝機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果，肝機能はセリチニブの曝露量に対する臨床的に重要な共変量ではなかったが，非臨床試験及びヒトでの ADME 試験（A2105 試験）の結果から，セリチニブは主

に肝で代謝・消失されると考えられる。肝機能障害患者に対する臨床試験は現在実施中である（A2110 試験）。

**腎機能障害患者**

腎機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。ヒトでの ADME 試験（A2105 試験）の結果から，腎での排泄はほとんどなく，腎機能障害がセリチニブの薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられた。また，母集団薬物動態解析の結果，腎機能はセリチニブの曝露量に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

**小児**

小児に対するセリチニブの有効性及び安全性は確立していない。外国で小児を対象としたセリチニブの臨床試験を現在実施中である。

**高齢者**

臨床試験で 65 歳以上の高齢者の被験者数は限られていたものの，高齢者に特有の安全性上の懸念はみられなかった。

## 5.8 長期投与時の安全性

A2201 試験のアップデート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果，投与期間の中央値は 8.8 ヵ月であり（主解析時は 6.5 ヵ月），主解析時と比べ新たな安全性の懸念は認められなかった [2.7.4-6.2.1 項]。発現頻度の高かった事象（25%以上）は，消化器毒性（下痢，悪心，嘔吐），トランスアミナーゼの上昇（ALT 増加，AST 増加），食欲減退，疲労，体重減少，腹痛，便秘であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，投与中止に至った事象は少なく，セリチニブの休薬又は減量によって管理可能であった。また，X2101 試験の最新アップデート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の主な結果は [2.7.4-6.2.2 項] に示した。最新アップデートでの治験薬の投与期間の中央値は 37.9 週であり，60 日アップデートより 10.6 週長かった。本剤の安全性プロファイルは最新アップデートと 60 日アップデートで同様であり，長期投与に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

## 5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

**市販後の使用経験**

セリチニブは，*ALK* 融合遺伝子陽性の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌の治療薬として 2014 年 4 月 29 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され，2015 年 11 月末現在，世界 15 ヵ国及び EU で承認されている。

市販後の使用経験として収集された安全性情報が，2014 年 4 月 29 日から 2015 年 10 月 28 日までに PSUR 1～3 として報告されており，推定使用患者数は 696 人・年であった。PSUR 2 の発行

（2015 年 6 月）と同時に RMP が改訂され（Version 3.0），膵炎が重要な特定されたリスクに追加された。最新の RMP Version 3.0（2015 年 6 月 16 日改訂）では肝毒性，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），膵炎が重要な特定されたリスクとして，徐脈が重要な潜在的リスクとして定められている。

PSUR 1～3 の期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

## 5.10 安全性に関するその他の事項

### 5.10.1 過量投与

臨床試験でセリチニブの過量投与に関する報告はない。

### 5.10.2 乱用を誘発する可能性

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。

### 5.10.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。

### 5.10.4 妊娠，出産，及び授乳

臨床試験で妊娠例の報告はない。妊娠ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では，胚・胎児毒性並びに催奇形性は認められなかった。

セリチニブがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。

## 5.11 安全性の結論

*ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する患者に対して，4 つの臨床試験でセリチニブ 750 mg QD は計 525 名（うち日本人 49 名）に投与され，忍容性は概して良好であった。

- A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験で，発現頻度の高かった事象は，消化器毒性［下痢（80%～86%），悪心（74%～80%），嘔吐（60%～67%）］，トランスアミナーゼの上昇［ALT 増加（40%～43%），AST 増加（30%～31%）］，食欲減退（34%～49%），疲労（32%～40%），便秘（15%～29%）であった。
- これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，投与中止に至った事象は少なく（1%以下），セリチニブの休薬又は減量あるいは適切な処置を行うことによって管理可能であった。
- Grade 3 以上の事象で発現率の高かった事象は，トランスアミナーゼの上昇［ALT 増加（14%～27%），AST 増加（5%～8%）］，γ－GTP 増加（3%～19%），疲労（4%～6%），下痢（3%～6%）であった。
- 死亡はいずれの試験でも約 10%の報告であったが，ほとんどは病勢進行によるものであり，治験薬と関連ありと判断されたのは肺炎及び間質性肺疾患による死亡が各 1 名のみであった。

- 投与中止に至った有害事象の発現率は 7%～10%と低かった。
- セリチニブの重要な特定されたリスクとして，肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，QT 間隔延長，高血糖，消化器毒性，膵炎を，重要な潜在的なリスクとして徐脈を特定した[1.11.1]。
- 日本人（計 49 名）では，各第 II 相試験の全体又は X2101 試験と比べ悪心の発現率が高かったが，休薬・減量により管理可能であり投与中止に至った被験者はみられなかった。トランスアミナーゼの上昇などの肝毒性に関する事象の発現率も日本人でやや高かったが，Grade 3 以上の事象の発現率は全体と大きな違いはなかった。また，肝毒性に関する事象で投与中止に至ることはほとんどなく（2%，1 名），休薬・減量により管理可能と考えられた。その他の安全性プロファイルは全体と日本人で大きな違いはなかった。

# 6 ベネフィットとリスクに関する結論

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療薬としては，現在クリゾチニブが 1 次治療から第 1 選択薬として用いられているが，クリゾチニブによる治療でも半数近くの患者は奏効せず，たとえ奏効しても多くは 1 年以内に耐性を獲得し再発する。また，クリゾチニブに不耐容で投与を継続できない患者も存在することに加え，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では，脳転移が治療上の大きな課題となっている。国内では，2014 年 7 月にアレクチニブが *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療薬として承認されているが，現時点で臨床的位置づけは十分に評価されていない。したがって，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療選択肢は限られており，特にクリゾチニブをはじめとする ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の患者に対しては化学療法を除いて治療薬はなく，新たな治療選択肢としてより強力で選択的な ALK 阻害剤が早期に臨床現場に提供されることが望まれている。

## 6.1 ベネフィットの要約

評価資料とした臨床試験成績から，セリチニブ 750 mg QD 投与の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対するベネフィットが認められた。

**セリチニブは，ALK 阻害剤の治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して抗腫瘍効果を早期に示し，その効果は長期にわたる。**

- A2201 試験及び X2101 試験では，ほとんどの被験者（A2201 試験：100%，X2101 試験：約 90%）が ALK 阻害剤（主にクリゾチニブ）の投与後に病勢進行していたにもかかわらず，ORR は A2201 試験では 37.1%と統計学的に有意な結果が認められ，X2101 試験では 56.4%であった。また，DOR（中央値）は A2201 試験で 9.2 ヵ月，X2101 試験で 8.3 ヵ月（以下同順），PFS（中央値）は 5.7 ヵ月，6.9 ヵ月，OS（中央値）は 14.0 ヵ月，16.7 ヵ月であった。これは，これまでに報告されている NSCLC に対する 2 次治療としての標準化学療法の成績［ORR（10%未満～20%），DOR（6 ヵ月），PFS（2～3 ヵ月），OS（5～8 ヵ月）］と比べて優れている結果であり（Fossella et al. 2000, Shepherd et al. 2000, Hanna et al. 2004, Shaw et al.

2013），その臨床的意義は高いと考えられた。また，上記のうち，特に *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する 2 次治療としての標準化学療法の成績については，ORR が 20%（95%CI：14%, 26%），PFS（中央値）が 3.0 ヵ月（95%CI：2.6, 4.3 ヵ月）と報告されているが（Shaw et al. 2013），A2201 試験及び X2101 試験の ORR 及び PFS（中央値）はいずれも標準化学療法での ORR 及び PFS（中央値）の 95%CI 上限を上回っており，高い有用性が示唆された。

- 早期（2 ヵ月以内）に奏効が得られた（TTR の中央値：A2201 試験 1.8 ヵ月，X2101 試験 6.1 週）。
- X1101 試験の用量漸増パートにおいて，クリゾチニブのみによる治療歴のある 9 名中 5 名で奏効（PR）が，アレクチニブ治療後の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 4 名のうち 2 名で奏効（PR）が得られた。また，データカットオフ日（2013 年 8 月 2 日）以降に投与拡大パートでアレクチニブによる治療歴のある被験者 3 名が登録され，このうち 2 名で現時点までに腫瘍評価の結果が得られており，それぞれ SD 及び PR であった。
- X2101 試験でアレクチニブによる治療歴のある 5 名のうち 2 名で奏効（PR）が認められた。また，予備的な結果が含まれるものの，X1101 試験全体でアレクチニブ治療歴のある被験者は 7 名登録され，このうち腫瘍評価の結果が得られている 6 名中 3 名で PR が報告された。
- 日本人に対する ORR は 45.8%（11/24），PFS（中央値）は 6.6 ヵ月であり，全体と同様であった（A2201 試験）。

**セリチニブは，ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対しても高い抗腫瘍効果を早期に示し，その効果は長期にわたる。**

- ALK 阻害剤未治療の被験者に対する ORR は A2203 試験では 63.7%と統計学的に有意な結果が認められ，X2101 試験では 72.3%であった。また，DOR（中央値）は A2203 試験で 9.3 ヵ月，X2101 試験で 17.0 ヵ月（以下同順），PFS（中央値）は 11.1 ヵ月，18.4 ヵ月，OS（中央値）はいずれの試験も推定できなかったが，1 年生存率は約 80%であった。A2203 試験では打ち切り数が多くデータが成熟してないものの，これまでに報告されている化学療法の治療歴を有する集団でのクリゾチニブの成績［ORR（50%～65%），DOR（7.4～11.2 ヵ月），PFS（7.7～9.7 ヵ月）］と比べて少なくとも同程度以上と考えられた（Ou 2011, Shaw et al. 2013）。
- 早期（2 ヵ月以内）に奏効が得られた（TTR の中央値：A2203 試験 1.8 ヵ月，X2101 試験 6.1 週）。
- 日本人に対する ORR は 63.2%（12/19），PFS（中央値）は 9.2 ヵ月であり，全体と同様であった（A2203 試験）。

**セリチニブの投与により，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の脳転移に対して抗腫瘍効果が期待できる。**

- *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では特にクリゾチニブ投与後に生じる脳転移が治療上の大きな課題となっており（Yang et al. 2012, Camidge and Doebele 2012, Camidge et al. 2012），クリゾチニブの脳転移病変に対する奏効率は 9%との報告がある（Zimmermann et al. 2014）。セリチニブの脳転移を有する被験者に対する OIRR は，A2201 試験で 35.0%（7/20），A2203 試験で 20.0%（2/10），X2101 試験の ALK 阻害剤の治療歴のある被験者で 40.0%（4/10），ALK 阻害剤未治療の被験者で 75.0%（3/4）であり，脳転移に対してもセリチニブの抗腫瘍効果が期待できると考えられた。

セリチニブは強力かつ選択的な経口 ALK 阻害剤であり，*in vitro* 生化学アッセイにおけるその阻害活性はクリゾチニブの約 20 倍である。クリゾチニブで PFS の延長に寄与した代替エンドポイントである ORR と DOR を用いて評価を行った結果（Shaw et al. 2013，Solomon et al. 2014），セリチニブ 750 mg QD 投与により，高い ORR が早期にみられ，かつ長期に持続した。また，セリチニブは脳転移に対しても抗腫瘍効果を発揮することに加え，PFS の延長も期待できると考えられた。

## 6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

評価資料とした臨床試験成績から，セリチニブ 750 mg QD 投与は *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して忍容性があり，かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された。発現頻度の高かった事象は，消化器毒性（悪心，下痢，嘔吐）及びトランスアミナーゼの上昇（ALT 増加，AST 増加），食欲減退，疲労，便秘であったが，これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 で投与中止に至った事象は少なく（各事象 1.4%以下），セリチニブの休薬又は減量，あるいは適切な処置を行うことによって管理可能であった。

本項ではセリチニブを投与する際に特に注意が必要と考えられる重要な特定されたリスク（肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，QT 間隔延長，高血糖，消化器毒性）を示した。また，セリチニブのリスク管理方法は医薬品リスク管理計画書（案）に示した[1.11.1]。なお，最新の RMP Version 3.0（2015 年 6 月 16 日改訂）では膵炎が重要な特定されたリスクとして追加された。

### 肝毒性

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験でセリチニブ 750 mg QD 投与時の肝毒性に関する事象の発現率は 47%～61%で，Grade 3 以上の事象の発現率は 25%～35%であった。臨床検査値の変動について，新たにトランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）を発現した被験者の割合は 34%～44%であったが，これらの大部分は一過性で臨床症状を伴わず，肝毒性に関する事象により投与中止に至った被験者もほとんどいなかったため（1%未満），セリチニブの休薬又は減量によって管理可能と考えられた。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）では，セリチニブ 750 mg QD

投与時の肝毒性に関する事象の発現率は 67%～84%と各第 II 相試験あるいは X2101 試験と比べやや高かったが，Grade 3 以上の事象の発現率は同様であり，投与中止に至ることはほとんどなく，休薬又は減量により管理可能と考えられた。なお，薬物性肝障害は X2101 試験及び X1101 試験で各 1 名に発現したが，Hy's law の基準に合致した被験者はみられず，肝毒性により死亡した被験者もいなかった。

**間質性肺疾患／肺臓炎**

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験でセリチニブ 750 mg QD 投与時の間質性肺疾患／肺臓炎の発現率は 2%～4%であり，ほとんどの被験者が重篤と判断されたが，これらの大部分の事象は，セリチニブの休薬又は減量，抗菌薬やステロイドによる治療で改善又は消失した。また，間質性肺疾患／肺臓炎により投与中止に至った被験者の割合は約 1%であり，間質性肺疾患／肺臓炎による死亡は X2101 試験の 1 名のみであった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）では，X1101 試験の 1 名に Grade 1 の肺臓炎が発現し休薬したが，セリチニブの投与再開後に消失した。

**QT 間隔延長**

QTc の変化において臨床上大きな問題となる事象はみられず，これまでにトルサード ド ポアントも認められていない。A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験でセリチニブ 750 mg QD 投与時の QT 間隔延長に関する事象の発現率は 6%～12%であり，ほとんどは Grade 1 又は 2 であった。また，QT 間隔延長に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく，投与中止に至った被験者はほとんどみられなかった（A2203 試験で 1 名のみ）。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも QT 間隔延長に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

**高血糖**

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，臨床検査値の変動で血糖上昇を発現した被験者は 42%～50%にみられたが，多くは Grade 1 又は 2 であり，高血糖に関する事象の発現率は 8%～12%であった。また，これらの事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく（0%～3%），投与中止に至った被験者もほとんどみられなかった（A2203 試験で 1 名のみ）。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）では，セリチニブ 750 mg QD 投与時の高血糖に関する事象の発現は A2201 試験で 1 名，A2203 試験で 0 名，X1101 試験で 2 名であり，重篤な事象や投与中止に至ったものはなかった。

**消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）**

第 II 相試験でセリチニブ 750 mg QD 投与時の消化器毒性の発現率は 95%～96%であり，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった（Grade 3 以上は 10%～13%）。消化器毒性により休薬又は減量を要した被験者は 24%～37%にみられたが，投与中止に至った被験者は 0%～1%と少なかった。また，

X2101 試験の消化器毒性のプロファイルは第 II 相試験と同様であった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも消化器毒性のプロファイルに大きな違いはなかった。

## 6.3 推奨する使用法

本剤の申請効能又は効果（案）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」とした。また，効能又は効果に関連する使用上の注意の項において，「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」，「臨床成績の項を参照の上，適応患者の選択を行う」旨の注意を喚起することとした。また，本剤の申請用法及び用量（案）は，「通常，成人にはセリチニブとして 1 回 750 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。」とした。効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）の設定根拠の詳細は[1.8.2]に示す。

## 6.4 総合的なベネフィットとリスク

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療のアンメットニーズは依然として高く，より強力で選択的な ALK 阻害剤が求められている。このような状況下で，セリチニブを投与することで *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対し高い ORR が早期に得られ，長期に持続した。特に ALK 阻害剤の治療歴のある患者に対して効果が得られたことの臨床的意義は高いと考えられる。また，セリチニブの忍容性は概して良好であり，比較的よくみられた消化器毒性やトランスアミナーゼの上昇は休薬又は減量によって管理可能であったことから，セリチニブの投与によって得られるベネフィットは，本剤に伴うリスクを確実に上回るものと考えられた。国内でも公表されたセリチニブの臨床試験成績や外国での使用実績から，本剤に対する期待が高まり，日本肺癌学会からセリチニブの早期承認を求める要望書が提出されている。なお，セリチニブは 2015 年 6 月に希少疾病用医薬品指定を受けている。

# 7 参考文献

[Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. (2012)] Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol; 13:1011-9.

[Camidge DR and Doebele RC (2012)] Treating ALK-positive lung cancer – early successes and future challenges. Nat Rev Clin Oncol; 9:268-77.

[Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. (2010)] *EML4-ALK* Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors. N Engl J Med; 363:1734-9.

[Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. (2009)] Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. Lancet; 374:1432-40.

[Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. (2012)] Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with *ALK* Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res; 18:1472-82.

[Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. (2010)] Non-Small Cell Lung Cancer. J Natl Compr Canc Netw; 8:740-801.

[Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000)] Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. J Clin Oncol; 18:2354–62.

[Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. (2013)] *ALK* Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in *EGFR* or *KRAS*: An Analysis of 1,683 Patients with Non–Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res; 19(15):4273-81.

[Gettinger S and Lynch T (2011)] A Decade of Advances in Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Chest Med; 32:839-51.

[Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004)] Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol; 22:1589–97.

[Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. (2012)] Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in ALK-Rearranged Lung Cancers. Sci Transl Med; 4(120):120ra17.

[Katayama R, Friboulet L, Koike S, et al. (2014)] Two Novel ALK Mutations Mediate Acquired Resistance to the Next-Generation ALK Inhibitor Alectinib. Clin Cancer Res; 20(22):1-11.

[Kim HR, Shim HS, Chung JH, et al. (2012)] Distinct Clinical Features and Outcomes in Never-Smokers With Nonsmall Cell Lung Cancer Who Harbor *EGFR* or *KRAS* Mutations or *ALK* Rearrangement. Cancer; 118(3):729-39.

[Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. (2012)] Comparative Analyses of Overall Survival in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive and Matched Wild-Type Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. Cancer; 118:3579-86.

[Murakami H, Seto T, Takahashi T, et al. (2014)] Phase I Study for Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with *ALK* Genetic Alterations. Ann Oncol; 25 (suppl 4):iv456.

[Nguyen KSH, Sanford RA, Huberman MS, et al. (2012)] Patterns of Care for Non-Small-Cell Lung Cancer at an Academic Institution Affiliated With a National Cancer Institute-Designated Cancer Center. J Oncol Pract; 8:57-62.

[Ou SH (2011)] Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. Drug Des Devel Ther; 5:471-85.

[Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. (2012)] Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Gemcitabine/Cisplatin Alone or With Sorafenib for the First-Line Treatment of Advanced, Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 30:3084-92.

[Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. (2013)] Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet; 382:709-19.

[Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N (2013)] Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. Lancet; 382:720-31.

[Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. (2006)] Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 355:2542-50.

[Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008)] Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 26:3543-51.

[Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. (2013)] Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. J Clin Oncol; 31:3327-34.

[Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. (2009)] Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. J Clin Oncol; 27:4247-53.

[Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. (2013)] Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 368:2385-94.

[Shaw AT and Engelman JA (2013)] *ALK* in Lung Cancer: Past, Present, and Future. J Clin Oncol; 31:1105-11.

[Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000)] Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol; 18:2095-103.

[Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. (2007)] Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature; 448:561-6.

[Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. (2014)] First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK*-Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 371:2167-77.

[Yang P, Kulig K, Boland JM, et al. (2012)] Worse Disease-Free Survival in Never-Smokers with *ALK*+ Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol; 7(1):90-7.

[Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S (2014)] Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. Cancer Treat Rev; 40:716-22.

厚生労働省　人口動態統計 (2013) 平成 25 年（2013）人口動態統計の概況 (Internet) Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai13/dl/h6.pdf> (last accessed on 27-May-2015) (available upon request)

国立がんセンターがん対策情報センター（2012） がん・統計白書 2012－データに基づくがん対策のために（篠原出版新社）(Internet) Available from: <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> (last accessed on 27-May-2015) (available upon request)

日本肺癌学会バイオマーカー委員会（2011）肺がん患者における ALK 遺伝子検査の手引き (Internet) Available from: <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/366.pdf> (last accessed on 27-May-2015) (available upon request)