2.7.3　臨床的有効性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 6
1 背景及び概観 7
1.1 有効性評価の計画 7
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 7
1.2 有効性の評価方法 9
1.2.1 評価項目 9
1.2.2 解析対象 11
1.2.3 統計方法 11
1.2.4 部分集団の検討 13
1.2.5 被験者数の設定根拠 14
2 個々の試験の要約 15
3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1 試験対象集団 17
3.1.1 選択・除外基準の比較 17
3.1.2 解析対象集団 18
3.1.3 被験者の内訳 20
3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 23
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 40
3.2.1 奏効に関する評価項目（ORR，DOR，TTR） 40
3.2.2 BIRC 判定に基づく ORR 及び DOR 54
3.2.3 PFS 62
3.2.4 頭蓋内病変の奏効率（OIRR） 65
3.2.5 OS 66
3.2.6 PRO 67
3.3 部分集団における結果の比較 68
3.3.1 A2201 試験 68
3.3.2 A2203 試験 69
3.3.3 X2101 試験 70
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 72
4.1 用法・用量の検討 72
4.1.1 MTD の決定 72
4.1.2 用量－反応関係 73

4.1.3 血中濃度－反応関係 74
4.1.4 部分集団での検討 74
5 効果の持続，耐薬性 75
5.1 効果の持続 75
5.1.1 A2201 試験のアップデート 75
5.1.2 X2101 試験の最新アップデート 75
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 79

表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料） 7
Table 3-1 解析対象集団（A2201 試験） 18
Table 3-2 解析対象集団（A2203 試験） 19
Table 3-3 解析対象集団（X2101 試験，FAS-NSCLC 750 mg) 20
Table 3-4 被験者の内訳（A2201 試験，FAS） 20
Table 3-5 被験者の内訳（A2203 試験，FAS） 21
Table 3-6 被験者の内訳（X2101 試験，FAS-NSCLC 750 mg) 22
Table 3-7 人口統計学的特性（A2201 試験，FAS） 23
Table 3-8 疾患特性（A2201 試験，FAS） 24
Table 3-9 前治療（A2201 試験，FAS） 27
Table 3-10 クリゾチニブによる前治療（A2201 試験，FAS） 29
Table 3-11 人口統計学的特性（A2203 試験，FAS） 30
Table 3-12 疾患特性（A2203 試験，FAS） 31
Table 3-13 前治療（A2203 試験，FAS） 33
Table 3-14 人口統計学的特性 （X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg） 35
Table 3-15 疾患特性 （X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg） 36
Table 3-16 前治療 （X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg） 38
Table 3-17 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR （A2201 試験，FAS） 41
Table 3-18 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（A2201 試験， FAS– Confirmed CR or PR） 44
Table 3-19 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR（A2203 試験，FAS） 45
Table 3-20 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（A2203 試験， FAS– Confirmed CR or PR） 48
Table 3-21 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR （X2101 試験，EAS-NSCLC 750 mg） 49

Table 3-22 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（X2101 試験， EAS-NSCLC 750 mg– Confirmed CR or PR） 51
Table 3-23 用量別の ORR，DOR，TTR（X2101 試験， EAS-NSCLC） 52
Table 3-24 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR（X1101 試験, EAS – NSCLC） 53
Table 3-25 BIRC 判定に基づく最良総合効果及び ORR （A2201 試験，FAS） 54
Table 3-26 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（A2201 試験, FAS– Confirmed CR or PR） 56
Table 3-27 BIRC 判定に基づく最良総合効果及び ORR（A2203 試験，FAS） 57
Table 3-28 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（A2203 試験, FAS– Confirmed CR or PR） 60
Table 3-29 BIRC 判定に基づく最良総合効果及び ORR（X2101 試験，CEAS-NSCLC 750 mg） 60
Table 3-30 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（X2101 試験, CEAS-NSCLC 750 mg– Confirmed CR or PR） 61
Table 3-31 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS（A2201 試験，FAS） 63
Table 3-32 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS（A2203 試験，FAS） 63
Table 3-33 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS（X2101 試験，EAS-NSCLC 750 mg） 65
Table 3-34 ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR, DOR, PFS（A2201 試験, FAS） 69
Table 3-35 ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR, DOR, PFS（A2203 試験, FAS） 70
Table 3-36 ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR, DOR, PFS（X2101 試験, EAS-NSCLC 750 mg） 72
Table 5-1 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率 （最新アップデート）（X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg） 76
Table 5-2 ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR, DOR, PFS（X2101 試験, FAS-NSCLC 750 mg） 79

図 一 覧

Figure 3-1 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験，FAS） 42
Figure 3-2 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験日本人，FAS） 43
Figure 3-3 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験，FAS） 46

Figure 3-4 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験日本人，FAS） 47
Figure 3-5 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot （X2101 試験， EAS-NSCLC 750 mg） 50
Figure 3-6 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化（X1101 試験，EAS – NSCLC） 53
Figure 3-7 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験，FAS） 55
Figure 3-8 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験日本人，FAS） 56
Figure 3-9 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験，FAS） 58
Figure 3-10 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験日本人，FAS） 59
Figure 3-11 部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験，FAS） 69
Figure 3-12 部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（A2203 試験，FAS） 70
Figure 3-13 部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（X2101 試験， EAS-NSCLC 750 mg） 71
Figure 5-1 部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（最新アップデート）（X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg） 78

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)
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検化された独立画像判定機関
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
CEAS	central efficacy analysis set	—
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
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	—
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-Core 30	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	Fluorescent in situ hybridization	蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale	—
MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
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 ORR
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—
QD	*quaque diem*/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
SD	stable disease	安定
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

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本書では，未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase, *ALK*）融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者に対するセリチニブの有効性を示す。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，国内で実施した第 I 相試験である X1101 試験を評価資料とした。A2201 試験については，主解析時（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を中心に記載し，アップデート（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果は5 項に要約した。また，X2101 試験については，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 日アップデートの結果を中心に評価し，最新アップデートの結果も示した。

Table 1-1 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	開発の相/デザイン	対象	治験薬/投与量/投与経路	有効性解析対象（名）	投与期間	主要評価項目
A2201 (国際共同) (5.3.5.2-1)	第 II 相 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	LDK378 750 mg QD 経口	140 [24] [a]	固定せず [b]	ORR
A2203 (国際共同) (5.3.5.2-2)	第 II 相 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	LDK378 750 mg QD 経口	124 [19] [a]	固定せず [b]	ORR
X2101 (外国) (5.3.5.2-3)	第 I 相 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癌患者	用量漸増パート：LDK378 50 ～ 750 mg QD 投与拡大パート：LDK378 750 mg QD 経口	用量漸増パート：59 (NSCLC: 53) 投与拡大パート：245 (NSCLC:237) 750 mg 合計 [c]:255 (NSCLC:246)	固定せず [d]	MTD
X1101 (国内) (5.3.5.2-4)	第 I 相 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	用量漸増パート：LDK378 300 ～ 750 mg QD 投与拡大パート：LDK378 750 mg QD 経口	用量漸増パート：19 (NSCLC: 18) 投与拡大パート: 0 750 mg 合計:6 (NSCLC:5)	固定せず [d]	MTD

データカットオフ日：A2201 (2[redacted]年[redacted]月[redacted]日：主解析時，2[redacted]年[redacted]月[redacted]日：アップデート解析時)，A2203 (2[redacted]年[redacted]月[redacted]日)，X2101（2013 年 8 月 2 日：FDA 承認申請時，2[redacted]年[redacted]月[redacted]日：60 日アップデート，2[redacted]年[redacted]月[redacted]日：最新アップデート），及び X1101 (2[redacted]年[redacted]月[redacted]日)

a) [ ] 全体のうちの日本人の被験者数

b) 許容できない毒性が発現，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止，新たな抗腫瘍療法が開始，又は死亡のいずれか早い時点まで投与を継続

c) 用量漸増パート又は投与拡大パートで 750 mg QD を投与された被験者の合計
d) 許容できない毒性が発現，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早い時点まで投与を継続
MTD (maximum tolerated dose): 最大耐容量, ORR (overall response rate): 奏効率， QD (*quaque diem*/once daily): 1 日 1 回

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。主要評価項目は治験責任医師判定に基づく奏効率（overall response rate, ORR）とし，約 137 名の患者を登録することとした。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を対象とした。また，クリゾチニブによる一次治療後に化学療法を受け，その後さらに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 1 日 1 回（quaque diem/once daily, QD）投与は，1 Cycle を 28 日間とし，許容できない毒性が発現，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止，新たな抗腫瘍療法が開始，又は死亡するまで継続した。病勢進行が確認された際は，治験責任（分担）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，各被験者について最大 3 回までの減量を許容し（600 mg QD，450 mg QD，300 mg QD），セリチニブの毒性により減量した場合には再増量はできない計画とした。主解析は，すべての被験者が 24 週時の評価を完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，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（Fluorescent in situ hybridization，FISH）法を用いて *ALK* 融合遺伝子を同定した（陽性の定義：陽性細胞の割合が 15%以上）。抗腫瘍効果は，固形がんの治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST）（version 1.1）[5.3.5.2-1-A2201 試験-Appendix 16.1.1] に基づき，腫瘍評価は 8 週ごとに実施した。

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。化学療法による治療歴（3 ラインまで）のある患者に加え，未治療の患者も登録可能とした。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，24 週の投与を終了する前に早期に投与中止するか又は奏効の確定が観察される場合を除き，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 名の被験者が早期に投与中止するか又は 24 週の投与を終了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 試験及び X1101 試験

いずれの試験も *ALK* 融合遺伝子変異を有する腫瘍（X1101 は固形癌のみ）の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。用量漸増パートで最大耐容量（maximum tolerated dose, MTD）/推奨用量（recommended dose, RD）を決定し，MTD/RD での拡大投与パートで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，1 Cycle を 21 日間とし，許容できない毒性が発現，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。X2101 試験は外国で，X1101 試験は国内で実施された。なお，抗腫瘍効果は，X2101 試験では RECIST ver. 1.0 [5.3.5.2-3-X2101 試験-Appendix 16.1.1]，X1101 試験では RECIST ver. 1.1 に基づき，いずれの試験も腫瘍評価は 6 週ごとに実施した。

1.2 有効性の評価方法

本項では，有効性の評価の上で重要な試験である第 II 相試験（A2201 及び A2203）の有効性の評価方法を示す。X2101 試験については，評価項目，解析対象，統計方法，部分集団の検討を本項に示し，X1101 試験の評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.2.1 評価項目

1.2.1.1 A2201 試験，A2203 試験

腫瘍評価については，コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴映像法（MRI）による画像判定を Cycle 1 Day 1 から 8 週ごとに実施し，RECIST ver. 1.1 に基づき評価した。また，完全奏効（complete response, CR）又は部分奏効（partial response, 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。

主要評価項目は治験責任医師の判定に基づく ORR 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），無増悪生存期間（progression free survival，PFS），全生存期間（overall survival，OS）を評価した。なお，OS を除く奏効に関連する評価項目のいずれでも，盲検化された独立画像判定機関（Blinded Independent Review Committee，BIRC）による評価も実施した。探索評価項目としては，患者報告アウトカム（patient reported outcome，PRO）を評価した。

1.2.1.1.1 主要評価項目

主要評価項目は，治験責任医師判定に基づく ORR とした。ORR は，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で奏効（CR 又は PR）が確定された被験者の割合とした。

1.2.1.1.2 副次評価項目

OS を除く有効性のすべての副次評価項目（DOR，DCR, TTR，OIRR，PFS）は，治験責任医師と BIRC に基づく評価のいずれも実施した。また，奏効に関連する評価項目のいずれも，確定した奏効（CR 又は PR）に基づき評価した。なお，主要評価項目である ORR，及び副次評価項目のうち DOR のみ BIRC に基づく評価結果を本書に記載し，その他の副次評価項目の BIRC に基づく評価はいずれも第 5 部の試験総括報告書に提示した。

奏効期間（DOR）

奏効（CR 又は PR）が確定された被験者を対象とし，奏効が最初に得られた日から，進行（progressive disease, PD）が初めて確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。

奏効までの期間（TTR）

奏効（CR 又は PR）が確定された被験者を対象とし，セリチニブの初回投与日から奏効（CR 又は PR）が最初に得られた日までの期間とした。

頭蓋内病変の奏効率（OIRR）

ベースラインで測定可能な脳転移（脳内に少なくとも 1 つ以上の標的病変）を有する被験者を対象とし，脳の腫瘍評価に基づき OIRR を算出した。OIRR は，脳内の標的及び非標的病変に基づく ORR とし，脳内の最良総合効果で奏効（CR 又は PR）が確定された被験者の割合とした。

無増悪生存期間（PFS）

セリチニブの初回投与日から RECIST に基づく最良総合効果で PD が最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。

また，PFS のデータの取扱いは以下のとおりとした。

- データカットオフ日又は新たな抗腫瘍療法を開始した日で PD 又は死亡が確認されていない被験者は，データカットオフ日又は新たな抗腫瘍療法を開始した日以前で最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとする。
- 規定の評価を 1 回欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，実際の発現日を PFS イベントの発現日とする。
- 規定の評価を 2 回以上欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，欠測前の最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとする。
- ベースライン評価がない場合はセリチニブの初回投与日をもって打ち切りとする。

全生存期間（OS）

セリチニブの初回投与日から死亡日（死因は問わない）までの期間とした。死亡が確認されない被験者は，最終生存確認日で打ち切りとした。

1.2.1.1.3 探索評価項目

患者報告アウトカム（PRO）

肺癌患者の生活の質（quality of life, QOL）を評価するため，患者の症状・身体機能及び QOL の指標として European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）及びその肺癌用の質問票（LC13），並びに Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）を用いて，PRO を評価した。

1.2.1.2 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。腫瘍評価は，CT 又は MRI による画像判定を 6 週ごとに実施し，RECIST ver. 1.0 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。なお，ORR 及び DOR のみ BIRC に基づく評価結果を本書に記載し，その他の項目の BIRC に基づく評価はいずれも第 5 部の試験総括報告書に提示した。

1.2.2 解析対象

1.2.2.1 A2201 試験，A2203 試験

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）と定義し，FAS を有効性の主要解析対象集団として用いた。

1.2.2.2 X2101 試験

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者のうち，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 と定義し，かつ，EAS-NSCLC のうち，セリチニブ 750 mg QD が投与された集団を有効性の主要解析対象集団として用いた。

1.2.3 統計方法

1.2.3.1 A2201 試験，A2203 試験

1.2.3.1.1 主要評価項目：ORR

A2201 試験

A2201 試験の対象集団での期待奏効率を 38%，有効性が不十分であると考えられる閾値奏効率を 25%とし，二項分布（正確確率）に基づく有意水準 0.025 の片側検定を用いて，以下の統計的仮説を検証した。仮説検定に必要な 137 名の被験者のうち，45 名以上に奏効が認められた場合（ORR の推定値 = 32.8%）に，帰無仮説が棄却される計画とした。

H_0: ORR ≤ 25% vs. H_1: ORR > 25%

本解析では，有効性の解析対象集団である FAS を対象に，治験責任医師判定に基づく ORR の点推定値と正確な 95%信頼区間（confidence interval, CI）を算出した。

A2203 試験

A2203 試験の対象集団での期待奏効率を 50%，有効性が不十分であると考えられる閾値奏効率を 35%とし，期待値最小化規準による Simon 2-stage デザインに基づく有意水準 0.05 の片側検定を用いて，以下の統計的仮説を検証した。仮説検定に必要な計 105 名のうち，45 名以上に奏効が認められた場合（ORR の推定値 = 42.9%）に，帰無仮説が棄却される計画とした。

H_0: ORR ≤ 35% vs. H_1: ORR > 35%

本解析では，有効性の解析対象集団である FAS を対象に，治験責任医師判定に基づく ORR の点推定値と正確な 90%CI 及び 95%CI を算出した。また，一様最小分散不偏推定量（uniformly minimum variance unbiased estimator, UMVUE）と 90%CI も算出した。

1.2.3.1.2 副次評価項目

DOR

Kaplan-Meier 法を用いて DOR を図示するとともに，DOR の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の DOR 率，並びにそれぞれの 95%CI を表に示した。

TTR

奏効（CR 又は PR）が確定された被験者を対象に，TTR の記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）を算出し，TTR の期間別の頻度を示した。

OIRR

OIRR の点推定値と 正確な 95%CI を算出した。

PFS

Kaplan-Meier 法を用いて PFS を図示するとともに，PFS の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の PFS 率，並びにそれぞれの 95% CI を表に示した。また，打ち切りの理由を要約した。

OS

Kaplan-Meier 法を用いて OS を図示するとともに，OS の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の OS 率，並びにそれぞれの 95% CI を表に示した。また，打ち切りの理由を要約した。

PRO

EORTC QLQ-C30 では各尺度のうち全般的健康状態/QOL，身体機能，社会機能を時点ごとに記述統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量も要約した。また，LCSS では total score［肺癌の主要な症状（食欲不振，疲労，咳嗽，呼吸困難，喀血，疼痛），苦痛，正常な活動状態，全体的 QOL の全 9 項目の平均］，症状負荷指数［主要な 6 つの症状（食欲不振，疲労，咳嗽，呼吸困難，喀血，疼痛）のスコアの平均］，及び個々の症状尺度（疼痛，咳嗽，呼吸困難）の各尺度を時点ごとに記述統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量も要約した。さらに，EORTC QLQ-C30 及び LCSS のベースラインからの平均変化量を図示し，被験者ごとの最大変化量を waterfall plot に示した。

1.2.3.2 X2101 試験

ORR を推定し，正確な 95% CI とともに提示した。

Kaplan-Meier 法を用いて DOR を図示するとともに，DOR の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の DOR 率，並びにそれぞれの 95% CI を表に示した。PFS 及び OS についても，DOR と同様に，Kaplan-Meier 法を用いて記述した。また，PFS 及び OS のそれぞれについて，打ち切りの理由を要約した。

奏効が確定された被験者を対象に，TTR の記述統計量を示した。

1.2.4 部分集団の検討

1.2.4.1 A2201 試験，A2203 試験

主解析で有意な結果が得られた場合に，以下の背景因子別に治験責任医師判定に基づく ORR の点推定値と正確な 95% CI を算出した。なお，BIRC 判定に基づく ORR，治験責任医師判定及び BIRC に基づく DOR，PFS についても，同様に部分集団別の解析を実施し，その結果は第 5 部の試験総括報告書に提示した。

- 実施地域（北米，ヨーロッパ，アジア太平洋）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（白人，黒人，アジア人，その他）
- スクリーニング時の脳転移の有無
- Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG（WHO）］performance status（PS）（0，1，2 以上）
- 前治療の数（A2201 試験：1，2，3，4 以上，A2203 試験：0, 1, 2, 3, 4 以上）

- 治験責任医師判定及び BIRC 判定に基づく標的病変でのベースライン長径和（< 中央値, ≥ 中央値）
- 治験責任医師判定及び BIRC 判定に基づく標的病変の数（A2201 試験：1，2，3，4，5 及び 1 以下，2 以上，A2203 試験：0, 1, 2, 3, 4, 5 及び 1 以下，2 以上）

日本人の部分集団解析

日本の治験実施施設で登録された被験者を対象に，ORR，DOR，TTR，OIRR，PFS について日本人の部分集団解析を行った。

1.2.4.2 X2101 試験

以下の背景因子別に治験責任医師判定に基づく ORR の点推定値と正確な 95% CI を算出した。なお，BIRC 判定に基づく ORR，治験責任医師判定及び BIRC に基づく DOR，PFS についても，同様に部分集団別の解析を実施し，その結果は第 5 部の試験総括報告書に提示した。

- 実施地域（北米，ヨーロッパ，アジア太平洋）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（白人，黒人，アジア人，その他）
- スクリーニング時の脳転移の有無
- ECOG (WHO) PS（0，1 以上）[*1]
- 治験責任医師判定に基づく標的病変でのベースライン長径和（< 中央値，≥ 中央値）
- Vysis ALK Break Apart FISH 検査による，*ALK* 融合遺伝子状態（陽性=陽性細胞の割合が 15% 以上，陰性）
- 前治療の数（0，1，2，3，4 以上）
- 治験責任医師判定に基づく標的病変の数（1 以下，2 以上）[*2]

*1 最新アップデートでは ECOG (WHO) PS は 0，1，2 以上

*2 最新アップデートでのみ解析

1.2.5 被験者数の設定根拠

A2201 試験

二項分布（正確確率）に基づく手法で，期待奏効率を 38%とした場合に，片側有意水準 0.025 及び検出力 90%の下で帰無仮説（ORR ≤ 25%）を棄却するためには，約 137 名の被験者を必要とした。

A2203 試験

期待値最小化規準による Simon 2-stage デザインに基づき，期待奏効率を 50%とした場合に，片側有意水準 0.05 及び検出力 90%の下で帰無仮説（ORR ≤ 35%）を棄却するためには，合計約

105 名の被験者を必要とした。第 1 ステージでは 43 名の被験者を必要とし，17 名以上に奏効が認められた場合は，第 2 ステージで 62 名の被験者を追加登録することとした。

2 個々の試験の要約

本項では，第 II 相試験の要約を示し，第 I 相試験の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

A2201 試験（評価）

試験の標題：	化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の成人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単群第 II 相試験
目的：	治験責任（分担）医師の評価による ORR を指標として，セリチニブの抗腫瘍効果を検討する。
試験デザイン：	単群，非盲検，多施設共同，第 II 相試験
実施国：	カナダ，フランス，ドイツ，香港，イタリア，日本，韓国，オランダ，シンガポール，スペイン，イギリス，米国
対象：	1～3 ラインの化学療法（このうち 1 ラインは白金系薬剤をベースとする 2 剤併用化学療法［platinum doublet］であることが条件）による治療後にクリゾチニブによる治療歴を有する，18 歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者。
用法・用量：	セリチニブ 750 mg を 1 日 1 回，連日経口投与。
被験者数：	目標被験者数：137 名 FAS：140 名（うち日本人 24 名）
投与期間：	セリチニブは第 1 サイクル Day 1 より開始し，許容できない毒性によってそれ以上の投与を継続できなくなるか，新たな抗腫瘍療法が開始されるか，治験責任（分担）医師の判断で投与が中止されるか，被験者が死亡するまで継続可能とした。
評価項目：	1.2.1 項参照
統計解析手法：	1.2.3 項参照
有効性の結果：	• 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で，CR と確定した被験者は 3 名，PR と確定した被験者は 49 名で，ORR（95%CI）は 37.1%（29.1～45.7）であり，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）。 • 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 52 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 9.2 ヵ月［5.6～not evaluated（NE）］であった。 • 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 52 名で，TTR の中央値（範囲）は 1.8 ヵ月（1.6～5.6）であった。 • FAS 140 名のうち 20 名にベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められ，この 20 名での治験責任医師判定に基づく OIRR（95%CI）は 35.0%（15.4～59.2）（CR：2 名，PR：5 名）であった。 • 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 5.7 ヵ月（5.3～7.4）であった。また，4 ヵ月無増悪生存率は 65.8%，12 ヵ月無増悪生存率は 24.5%であった。 • BIRC 判定に基づく最良総合効果で，CR が確定した被験者はみられず，PR が確定した被験者は 48 名で，ORR（95%CI）は 34.3%（26.5～42.8）であった。 • BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 48 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 9.2 ヵ月（5.5～NE）であった。

A2203 試験（評価）

試験の標題：	クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の成人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単群第 II 相試験
目的：	治験責任（分担）医師の評価による ORR を指標として，セリチニブの抗腫瘍効果を検討する。
試験デザイン：	単群，非盲検，Simon 2-stage，多施設共同，第 II 相試験
実施国：	オーストラリア，ベルギー，スペイン，フランス，香港，イタリア，日本，韓国，ノルウェー，ニュージーランド，ロシア，シンガポール，スウェーデン，タイ，台湾，米国
対象：	クリゾチニブによる治療歴がなく，かつ化学療法による治療歴がないか又は 3 ラインまでの化学療法による治療を受けている 18 歳以上の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者。
用法・用量：	セリチニブ 750 mg 用量で 1 日 1 回，連日経口投与。
被験者数：	目標被験者数：105 名 FAS：124 名（うち日本人 19 名）
投与期間：	被験者は，以下のいずれかに合致するまでセリチニブの投与を継続可能とした。 • 治験責任（分担）医師の評価による PD（RECIST 1.1 に従って画像診断により確認された PD）。治験責任（分担）医師により RECIST に基づく PD と判定されたものの，依然としてセリチニブによる臨床的なベネフィットが継続していると治験責任（分担）医師が判断した被験者では，セリチニブの投与を継続してもよい。その場合，これらの被験者は，評価スケジュールに従って安全性及び有効性評価を継続する。 • 投与継続を妨げる許容できない毒性 • 新たな抗腫瘍療法の開始 • 治験責任（分担）医師又は被験者の判断による投与中止，若しくは被験者の追跡調査不能
評価項目：	1.2.1 項参照
統計解析手法：	1.2.3 項参照
有効性の結果：	• 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。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，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，Simon 2-stage デザインを考慮しない場合でも，ORR は 63.7%（90%CI: 56.0～70.9, 95%CI: 54.6～72.2）と同様の結果が得られた。 • 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 79 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 9.3 ヵ月（9.1～NE）であった。 • 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 79 名で，TTR の中央値（範囲）は 1.8 ヵ月（1.6～5.6）であった。 • FAS 124 名のうち 10 名にベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められ，この 10 名での治験責任医師判定に基づく OIRR（95%CI）は 20.0%（2.5～55.6）（PR：2 名）であった。 • 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 11.1 ヵ月（9.3～NE）であった。また，4 ヵ月無増悪生存率は 83.3%，12 ヵ月無増悪生存率は 40.3%であった。 • BIRC 判定に基づく最良総合効果で，CR が確定した被験者はみられず，PR が確定した被験者は 73 名で，Simon 2-stage デザインを考慮した ORR（90%CI）は 58.9%（52.7～64.1）であった。 • BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 73 名で，DOR は中央値に達しなかった（95%CI：9.4～NE）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

第 II 相試験（A2201 及び A2203）と第 I 相試験（X2101 及び X1101）の成績を以下に示す。なお，X2101 試験では用量漸増パート及び投与拡大パートで推奨用法・用量であるセリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者を併合した成績，X1101 試験ではセリチニブ 750 mg QD の被験者数が少なかったため全被験者での成績を示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

有効性の評価に用いた 4 試験の詳細な選択・除外基準は，第 5 部に添付した各試験の試験総括報告書に示した。

3.1.1.1 A2201 試験

本試験では，1～3 ラインの化学療法による治療歴（少なくとも 1 ラインは白金製剤をベースとする 2 剤併用化学療法）があり，かつ登録の直近のクリゾチニブ治療中又は最終投与後 30 日以内に PD が認められた，*ALK* 融合遺伝子陽性で局所進行性又は転移性の NSCLC 患者を対象とした。Vysis ALK Break Apart FISH 検査により陽性細胞の割合が 15%以上の場合に，*ALK* 融合遺伝子陽性とした。

3.1.1.2 A2203 試験

化学療法による治療歴がないか又は 3 ラインまでの化学療法による治療歴があり，かつクリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性で局所進行性又は転移性の NSCLC 患者を対象とした。Vysis ALK Break Apart FISH 検査により陽性細胞の割合が 15%以上の場合に，*ALK* 融合遺伝子陽性とした。

3.1.1.3 X2101 試験

局所進行性又は転移性で標準治療が無効あるいは存在せず，*ALK* 融合遺伝子変異（転座，変異，増幅）を有する癌患者を対象とした。なお，試験開始時は *ALK* 融合遺伝子変異の同定に免疫組織化学（Immunohistochemistry, IHC）検査を用いていたが，治験実施計画書改訂 1（最初の被験者の来院から 3 ヵ月後）にて，NSCLC については FISH 検査を用いて陽性細胞の割合が 15%以上の場合に *ALK* 融合遺伝子陽性とすることを追加した。

3.1.1.4 X1101 試験

局所進行性又は転移性で標準治療が無効あるいは存在せず，*ALK* 融合遺伝子変異（転座，変異，増幅）を有する日本人の固形癌患者を対象とした。なお，NSCLC については，FISH 検査を用いて陽性細胞の割合が 15%以上の場合に，*ALK* 融合遺伝子陽性とした。

3.1.2 解析対象集団

3.1.2.1 A2201 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，登録された計 140 名全例がセリチニブを少なくとも 1 回投与され，FAS の対象となった。治験責任医師判定に基づく治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set, PPS）は 128 名，BIRC 判定に基づく PPS は 104 名であった。治験責任医師判定により PPS 除外となった理由は，ベースライン後の腫瘍評価未実施（9 名）及び Vysis ALK Break Apart FISH 検査で *ALK* 融合遺伝子陰性（3 名）であり，BIRC 判定により PPS 除外となった主な理由は BIRC 判定でベースライン時に測定可能病変なし（24 名）及びベースライン後の腫瘍評価未実施（9 名）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-11.1 項]。

Table 3-1 解析対象集団（A2201 試験）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Analysis set	n (%)	n (%)
Full Analysis Set	140	24
Safety Set	140 (100)	24 (100)
Per-Protocol set (Investigator)	128 (91.4)	22 (91.7)
Per-Protocol set (BIRC)	104 (74.3)	16 (66.7)
Pharmacokinetic analysis set	135 (96.4)	22 (91.7)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-2.1, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.1-2.1j

N= FAS の被験者数

FAS，Safety set：セリチニブを少なくとも 1 回投与した被験者

PPS：FAS のうち，重大な治験実施計画書逸脱がなく，ベースライン及び治療開始後 7 週超（これ以前に病勢進行がみられない場合）での腫瘍評価を行った被験者。治験責任医師評価，BIRC 評価それぞれで，ベースラインの標的病変なしとされた被験者は PPS から除外した。

Pharmacokinetic analysis set：セリチニブを少なくとも 1 回投与し，かつ少なくとも 1 回 PK 評価を行った被験者

3.1.2.2 A2203 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，登録された計 124 名全例がセリチニブを少なくとも 1 回投与され，FAS の対象となった。治験責任医師判定に基づく PPS は 117 名，BIRC 判定に基づく PPS は 106 名であった。治験責任医師判定により PPS 除外となった主な理由は，ベースライン後の腫瘍評価未実施（5 名），BIRC 判定により PPS 除外となった主な理由は BIRC 判定でベースライン時に測定可能病変なし（11 名），ベースライン後の腫瘍評価未実施（5 名）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-11.1 項]。

Table 3-2 解析対象集団（A2203 試験）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Analysis set	n (%)	n (%)
Full analysis set	124	19
Safety set	124 (100)	19 (100)
Per-Protocol set (Investigator)	117 (94.4)	19 (100)
Per-Protocol set (BIRC)	106 (85.5)	17 (89.5)
Pharmacokinetic analysis set	121 (97.6)	19 (100)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.1-2.1, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.1-2.1j

N= FAS の被験者数

FAS，Safety set：セリチニブを少なくとも 1 回投与した被験者

PPS：FAS のうち，重大な治験実施計画書逸脱がなく，ベースライン及び治療開始後 7 週超（これ以前に病勢進行がみられない場合）での腫瘍評価を行った被験者。治験責任医師評価，BIRC 評価それぞれで，ベースラインの標的病変なしとされた被験者は PPS から除外した。

Pharmacokinetic analysis set：セリチニブを少なくとも 1 回投与し，かつ少なくとも 1 回 PK 評価を行った被験者

3.1.2.3 X2101 試験

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 コホート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 被験者をまとめて集計した。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で用量漸増パート及び投与拡大パートにて計 304 名がセリチニブを少なくとも 1 回投与され，このうち 290 名（95.4%）が *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 被験者，14 名（4.6%）が NSCLC 以外の患者であった[5.3.5.3-2-Table 14.1-2.1a, Table 14.1-2.1a2, Table 14.1-2.1a3]。290 名の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者のうち，セリチニブ 750 mg QD が投与された 246 名を FAS-NSCLC 750 mg 集団とした。また，この 246 名のうち，データカットオフ日から少なくとも 18 週間以上前にセリチニブの初回投与を受けた 232 名を EAS-NSCLC，BIRC による画像評価が可能であった 230 名を Central efficacy analysis set（CEAS）-NSCLC とした。

Table 3-3　　解析対象集団（X2101 試験，FAS-NSCLC 750 mg)

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 163 n (%)	N = 149 n (%)	N = 14 n (%)	N = 83 n (%)	N = 246 n (%)
Full analysis set (FAS-NSCLC 750 mg)	163 (100)	149 (100)	14 (100)	83 (100)	246 (100)
Efficacy analysis set (EAS-NSCLC 750 mg)	155 (95.1)	142 (95.3)	13 (92.9)	77 (92.8)	232 (94.3)
Central efficacy analysis set (CEAS-NSCLC 750 mg)	153 (93.9)	140 (94.0)	13 (92.9)	77 (92.8)	230 (93.5)

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.1-2.1b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の被験者

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.1.2.4　X1101 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，用量漸増パートに登録され，セリチニブを少なくとも 1 回投与された計 19 名を FAS とした。FAS のうち，NSCLC 被験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。なお，データカットオフ日時点で投与拡大パートへの登録はなかった。

3.1.3　被験者の内訳

3.1.3.1　A2201 試験

データカットオフ日時点で，セリチニブを投与された被験者の 140 名中 75 名（53.6%）がセリチニブの投与を継続していた。投与を中止した 65 名のうち，最も割合の高かった中止理由は病勢進行（26.4%），次いで有害事象（7.1%）であった。

Table 3-4　　被験者の内訳（A2201 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Disposition/ reason	n (%)	n (%)
Patients treated	140 (100)	24 (100)
Ongoing*	75 (53.6)	12 (50.0)
Discontinued from treatment phase	65 (46.4)	12 (50.0)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Disposition/ reason	n (%)	n (%)
Entered post-treatment efficacy follow-up	6 (4.3)	2 (8.3)
Entered survival follow-up	47 (33.6)	9 (37.5)
Discontinued from study	12 (8.6)	1 (4.2)
Primary reason for discontinuation from treatment phase		
Progressive disease	37 (26.4)	8 (33.3)
Adverse event	10 (7.1)	2 (8.3)
Subject / guardian decision	8 (5.7)	2 (8.3)
Death	5 (3.6)	0
Physician decision	4 (2.9)	0
Lost to follow-up	1 (0.7)	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-1.1b, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.1-1.1bj

* データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で継続中であった被験者

Reason for discontinuation: 症例報告書の End of treatment phase completion に記載された理由

3.1.3.2 A2203 試験

データカットオフ日時点で，セリチニブを投与された被験者の 124 名中 91 名（73.4%）がセリチニブの投与を継続していた。投与を中止した 33 名のうち，最も割合の高かった中止理由は病勢進行（13.7%），次いで有害事象（5.6%）であった。

Table 3-5 被験者の内訳（A2203 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Disposition/reason	n (%)	n (%)
Patients treated	124 (100)	19 (100)
Ongoing*	91 (73.4)	12 (63.2)
Discontinued from treatment phase	33 (26.6)	7 (36.8)
Entered post-treatment efficacy follow-up	5 (4.0)	1 (5.3)
Entered survival follow-up	21 (16.9)	6 (31.6)
Discontinued from study	7 (5.6)	0
Primary reason for discontinuation from treatment phase		
Adverse event	7 (5.6)	1 (5.3)
Progressive disease	17 (13.7)	6 (31.6)
Physician decision	1 (0.8)	0
Subject/guardian decision	3 (2.4)	0
Death	5 (4.0)	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.1-1.1b, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.1-1.1bj

* データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で継続中であった被験者

Reason for discontinuation: 症例報告書の End of treatment phase completion に記載された理由

3.1.3.3 X2101 試験

データカットオフ日時点で，セリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者 246 名中 128 名（52.0%）がセリチニブの投与を継続していた。ALK 阻害剤による治療歴がある被験者（45.4%）に比べて，ALK 阻害剤未治療の被験者（65.1%）の方が，投与継続中の被験者の割合が高かった。投与を中止した 118 名のうち，最も割合の高かった中止理由は病勢進行（31.3%）で，次いで有害事象（9.8%）であった。

Table 3-6 被験者の内訳（X2101 試験，FAS-NSCLC 750 mg)

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 163	N = 149	N = 14	N = 83	N = 246
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients treated					
Treatment ongoing [e]	74 (45.4)	70 (47.0)	4 (28.6)	54 (65.1)	128 (52.0)
Treatment discontinued	89 (54.6)	79 (53.0)	10 (71.4)	29 (34.9)	118 (48.0)
Primary reason for treatment discontinuation					
Adverse events	17 (10.4)	15 (10.1)	2 (14.3)	7 (8.4)	24 (9.8)
Subject withdrew consent	10 (6.1)	7 (4.7)	3 (21.4)	1 (1.2)	11 (4.5)
Death	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (7.1)	3 (3.6)	6 (2.4)
Disease progression	59 (36.2)	55 (36.9)	4 (28.6)	18 (21.7)	77 (31.3)

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.1-1.1b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

e) データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で継続中の被験者

3.1.3.4 X1101 試験

データカットオフ日時点で，用量漸増パートに登録された計 18 名（300 mg QD: 3 名，450 mg QD: 6 名，600 mg QD: 4 名，750 mg QD: 5 名）のうち，5 名（27.8%）がセリチニブの投与を継続していた。なお，750 mg QD では 5 名中 3 名が継続しており，効果不十分で中止した被験者はいなかった。全体の中止理由で最も割合の高かったのは効果不十分（38.9%）で，次いで有害事象（11.1%）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.1-1.2b]。

3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.4.1 A2201 試験

人口統計学的特性

年齢の中央値（範囲）は 51.0 歳（29.0～80.0）であり，65 歳以上の割合は 12.9%であった。大部分の被験者の ECOG (WHO) PS は 0（30.0%）又は 1（55.7%）であった。

日本人被験者の年齢の中央値（範囲）は 45.5 歳（29.0～63.0）で，全被験者が 65 歳未満であった。大部分の被験者の ECOG (WHO) PS は 0（29.2%）又は 1（50.0%）であった。

Table 3-7 人口統計学的特性（A2201 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Demographic variable	N = 140	N = 24
Age (years)		
n	140	24
Mean (standard deviation)	51.2 (11.62)	47.1 (11.13)
Median	51.0	45.5
Minimum - Maximum	29.0 – 80.0	29.0-63.0
Age category (years) – n (%)		
<65	122 (87.1)	24 (100)
≥ 65	18 (12.9)	0
Gender – n (%)		
Male	70 (50.0)	8 (33.3)
Female	70 (50.0)	16 (66.7)
Race – n (%)		
Caucasian	84 (60.0)	0
Asian	53 (37.9)	23 (95.8)
Other	3 (2.1)	1 (4.2)
Ethnicity – n(%)		
Hispanic or Latino	13 (9.3)	0
East Asian	43 (30.7)	23 (95.8)
Southeast Asian	6 (4.3)	0
South Asian	2 (1.4)	0
West Asian	2 (1.4)	1 (4.2)
Other	48 (34.3)	0
Unknown	10 (7.1)	0
Not reported	16 (11.4)	0
Body mass index (kg/m^2)		
n	140	24
Mean (standard deviation)	23.7 (4.79)	21.9 (4.21)
Median	23.4	20.8
Minimum - Maximum	13.4 – 47.2	16.8-36.0
ECOG PS – n(%)		
0	42 (30.0)	7 (29.2)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Demographic variable	N = 140	N = 24
1	78 (55.7)	12 (50.0)
2	20 (14.3)	5 (20.8)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-3.1a, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.1-3.1aj
Body Mass Index: BMI [kg/m^2] = weight[kg] / (height[m] ^{2})

疾患特性

大部分（92.1%）の被験者は腺癌で，高頻度にみられた転移部位は脳（71.4%），骨（57.9%），リンパ節（52.1%），肝臓，胸膜（各 37.1%），肺（33.6%）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 26.2 ヵ月，直近の再発又は進行からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は 1.2 ヵ月であった。

日本人でも大部分（91.7%）の被験者は腺癌で，高頻度にみられた転移部位は脳（79.2%），骨（50.0%），リンパ節（45.8%）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 26.0 ヵ月，直近の再発又は進行からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は 1.2 ヵ月であった。

Table 3-8 疾患特性（A2201 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Disease characteristics	N = 140	N = 24
Primary site of cancer - n (%)		
Lung	140 (100)	24 (100)
Histology/Cytology		
Adenocarcinoma	129 (92.1)	22 (91.7)
Adenosquamous cell carcinoma	1 (0.7)	1 (4.2)
Bronchioalveolar carcinoma	1 (0.7)	0
Mucinous adenocarcinoma	2 (1.4)	0
Papillary serous	1 (0.7)	0
Squamous cell carcinoma	3 (2.1)	0
Undifferentiated carcinoma	1 (0.7)	0
Other	2 (1.4)	1 (4.2)
Histological grade - n (%)		
Well differentiated	9 (6.4)	1 (4.2)
Moderately differentiated	25 (17.9)	4 (16.7)
Poorly differentiated	31 (22.1)	6 (25.0)
Undifferentiated	4 (2.9)	1 (4.2)
Unknown	70 (50.0)	12 (50.0)
Missing	1 (0.7)	0
Metastatic site of cancer - n (%)		
Brain	100 (71.4)	19 (79.2)
Bone	81 (57.9)	12 (50.0)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Disease characteristics	N = 140	N = 24
Lymph nodes	73 (52.1)	11 (45.8)
Metastatic	18 (12.9)	3 (12.5)
Axillary lymph nodes	7 (5.0)	2 (8.3)
Cervical lymph nodes	4 (2.9)	1 (4.2)
Inguinal lymph nodes	2 (1.4)	1 (4.2)
Mesenteric lymph nodes	2 (1.4)	0
Pelvic nodes	2 (1.4)	0
Retroperitoneal lymph nodes	4 (2.9)	0
Local	48 (34.3)	7 (29.2)
Bronchiopulmonary lymph nodes	6 (4.3)	3 (12.5)
Mediastinum lymph nodes	39 (27.9)	2 (8.3)
Subclavicular lymph nodes	4 (2.9)	1 (4.2)
Supraclavicular lymph nodes	5 (3.6)	2 (8.3)
Other lymph nodes	28 (20.0)	5 (20.8)
Liver	52 (37.1)	7 (29.2)
Pleura	52 (37.1)	7 (29.2)
Lung	47 (33.6)	3 (12.5)
Adrenal	14 (10.0)	4 (16.7)
Kidney	9 (6.4)	1 (4.2)
Soft tissue	3 (2.1)	0
Other	37 (26.4)	8 (33.3)
Number of metastatic sites of cancer		
n	140	24
Mean (standard deviation)	3.6 (1.53)	3.3 (1.11)
Median	3.0	3.0
Minimum - Maximum	1.0 – 9.0	2.0-6.0
Stage at time of study entry - n (%)		
IV	133 (95.0)	23 (95.8)
IVA	1 (0.7)	1 (4.2)
IVB	6 (4.3)	0
Type of lesion at baseline (Investigator assessment) - n (%)		
Both target and non-target	136 (97.1)	24 (100)
Target only	4 (2.9)	0
Disease burden (Sum of diameter at baseline for target lesions based on investigator assessment)(cm)		
n	140	24
Mean (standard deviation)	6.7 (6.21)	5.0 (4.33)
Median	4.3	3.4
Minimum - Maximum	1.0 – 38.0	1.4-16.8
Disease burden (Sum of diameter at baseline for target lesions based on BIRC assessment)(cm)		
n	138	24
Mean (standard deviation)	4.9 (4.70)	3.3 (4.05)
Median	3.7	2.1
Minimum - Maximum	0.0 – 23.6	0-16.9
Number of target lesions at baseline based on investigator assessment		

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Disease characteristics	N = 140	N = 24
1	60 (42.9)	11 (45.8)
2	38 (27.1)	7 (29.2)
3	18 (12.9)	4 (16.7)
4	13 (9.3)	1 (4.2)
5	11 (7.9)	1 (4.2)
Number of target lesions at baseline based on BIRC assessment		
0	24 (17.1)	6 (25.0)
1	38 (27.1)	10 (41.7)
2	43 (30.7)	5 (20.8)
3	20 (14.3)	2 (8.3)
4	9 (6.4)	0
5	4 (2.9)	1 (4.2)
Missing *	2 (1.4)	0
Time since initial diagnosis of primary site (months)		
n	140	24
Mean (standard deviation)	33.8 (27.98)	28.6 (17.56)
Median	26.2	26.0
Minimum - Maximum	5.6 - 181.4	9.2-79.1
Time since most recent relapse/progression (months)		
n	140	24
Mean (standard deviation)	2.0 (2.55)	2.2 (3.42)
Median	1.2	1.2
Minimum - Maximum	0.2 – 15.9	0.3-15.9

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-3.2, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.1-3.2j
転移部位の情報は，症例報告書の diagnosis and extent of cancer より収集した。
*BIRC でベースライン評価なしとされた被験者

前治療

前治療として手術を受けていた被験者は 26.4%，放射線療法を受けていた被験者は 70.7%であった。A2201 試験ではクリゾチニブによる前治療歴がある被験者が対象であり，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。化学療法による前治療で頻度の高かったのは，ペメトレキセド（81.4%），シスプラチン（63.6%），カルボプラチン（57.1%）であった。

日本人では，前治療として手術を受けていた被験者は 20.8%，放射線療法を受けていた被験者は 83.3%であった。抗悪性腫瘍薬による前治療を 3 ライン以上受けていた被験者は 54.2%で，化学療法による前治療で頻度の高かったのは，ペメトレキセド（75.0%），カルボプラチン（66.7%），シスプラチン（45.8%）であった。

Table 3-9 前治療（A2201 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Any therapy		
Yes	140 (100)	24 (100)
Surgery		
No	103 (73.6)	19 (79.2)
Yes	37 (26.4)	5 (20.8)
Radiotherapy		
No	41 (29.3)	4 (16.7)
Yes	99 (70.7)	20 (83.3)
Medication: chemotherapy setting*		
Adjuvant	12 (8.6)	2 (8.3)
Neoadjuvant	5 (3.6)	1 (4.2)
Prevention	10 (7.1)	6 (25.0)
Palliative	114 (81.4)	10 (41.7)
Therapeutic	6 (4.3)	4 (16.7)
Other	14 (10.0)	6 (25.0)
Medication: other therapy setting*		
Adjuvant	2 (1.4)	0
Prevention	7 (5.0)	6 (25.0)
Palliative	114 (81.4)	9 (37.5)
Therapeutic	6 (4.3)	4 (16.7)
Other	16 (11.4)	7 (29.2)
Number of prior regimens		
2	61 (43.6)	11 (45.8)
3	50 (35.7)	7 (29.2)
4	17 (12.1)	2 (8.3)
5	10 (7.1)	4 (16.7)
6	1 (0.7)	0
7	1 (0.7)	0
Prior anti-cancer medications		
Crizotinib	140 (100)	24 (100)
Pemetrexed	114 (81.4)	18 (75.0)
Cisplatin	89 (63.6)	11 (45.8)
Carboplatin	80 (57.1)	16 (66.7)
Paclitaxel	37 (26.4)	8 (33.3)
Bevacizumab	34 (24.3)	9 (37.5)
Gemcitabine	32 (22.9)	5 (20.8)
Docetaxel	23 (16.4)	6 (25.0)
Erlotinib	19 (13.6)	2 (8.3)
Vinorelbine	10 (7.1)	1 (4.2)
Gefitinib	6 (4.3)	0
Etoposide	5 (3.6)	0
Dacomitinib	2 (1.4)	0
Irinotecan	2 (1.4)	1 (4.2)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Afatinib	1 (0.7)	0
Cixutumumab	1 (0.7)	0
Tegafur	1 (0.7)	1 (4.2)
TS 1	1 (0.7)	1 (4.2)
Chemotherapeutics, other	1 (0.7)	0
Investigational drug	6 (4.3)	1 (4.2)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-3.5, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.1-3.5j

* 1 名の被験者で複数の setting で治療が行われた場合を含む。

Any prior antineoplastic therapy は medication, radiotherapy, surgery を含む。

診断時の生検は prior surgery から除外した。

クリゾチニブによる前治療

いずれの被験者も直近のクリゾチニブ治療は病勢進行により中止した。また，クリゾチニブによる初回前治療を中止した理由は病勢進行（92.9%）が最も多く，クリゾチニブでの最良効果は CR が 1.4%，PR が 60.0%であった。CR 又は PR の最良効果の持続期間の中央値（範囲）は 9.5 ヵ月（0.3～26.2），直近のクリゾチニブ治療開始から病勢進行までの期間の中央値（範囲）は 9.3 ヵ月（0.5～32.2）であった。

日本人では，クリゾチニブを中止した理由は全被験者が病勢進行で，クリゾチニブでの最良効果は PR が 83.3%で，CR はみられなかった。最良効果の持続期間の中央値（範囲）は 8.0 ヵ月（2.0～21.0），直近のクリゾチニブ治療開始から病勢進行までの期間の中央値（範囲）は 7.3 ヵ月（0.5～22.8）であった。

Table 3-10　　クリゾチニブによる前治療（A2201 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Reason for crizotinib discontinuation-n (%)		
Disease progression	130 (92.9)	24 (100)
Other	10 (7.1)	0
Best response on crizotinib-n(%)		
Complete response (CR)	2 (1.4)	0
Partial response (PR)	84 (60.0)	20 (83.3)
Stable disease (SD)	40 (28.6)	3 (12.5)
Progressive disease (PD)	6 (4.3)	1 (4.2)
Non-CR/Non-PD	1 (0.7)	0
Unknown	6 (4.3)	0
Missing	1 (0.7)	0
Duration of best response of CR or PR (months)-n(%)		
≤3	11 (12.8)	2 (10.0)
>3-≤6	11 (12.8)	5 (25.0)
>6-≤9	15 (17.4)	5 (25.0)
>9-≤12	15 (17.4)	4 (20.0)
>12	22 (25.6)	2 (10.0)
Missing	12 (14.0)	2 (10.0)
Duration of best response (months)		
n	74	18
Mean (standard deviation)	10.3 (6.11)	8.8 (4.91)
Median	9.5	8.0
Minimum - Maximum	0.3 – 26.2	2.0-21.0
Time from start of last crizotinib treatment to progression (months)		
n	140	24
Mean (standard deviation)	10.7 (7.03)	8.2 (5.48)
Median	9.3	7.3
Minimum - Maximum	0.5 - 32.2	0.5-22.8

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-3.6, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.1-3.6j

Duration of best response は best response が CR 又は PR の被験者のみで算出し，Duration of best response の期間別の割合は best response が CR 又は PR の被験者を分母として算出した。

安定：stable disease, SD

3.1.4.2　A2203 試験

人口統計学的特性

年齢の中央値（範囲）は 56.0 歳（27.0～82.0）であり，65 歳以上の割合は 24.2%であった。大部分の被験者の ECOG (WHO) PS は 0（37.1%）又は 1（55.6%）であった。

日本人被験者の年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（31.0～75.0）で，65 歳以上の割合は 42.1%であった。大部分の被験者の ECOG (WHO) PS は 0（52.6%）又は 1（42.1%）であった。

Table 3-11 人口統計学的特性（A2203 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Demographic Variable	N = 124	N = 19
Age (years)		
n	124	19
Mean (standard deviation)	54.8 (12.16)	56.5 (14.85)
Median	56.0	63.0
Minimum - Maximum	27.0 – 82.0	31.0 – 75.0
Age category (years) – n (%)		
<65	94 (75.8)	11 (57.9)
≥ 65	30 (24.2)	8 (42.1)
Gender – n (%)		
Male	50 (40.3)	13 (68.4)
Female	74 (59.7)	6 (31.6)
Race – n (%)		
Caucasian	48 (38.7)	0
Black	1 (0.8)	0
Asian	74 (59.7)	19 (100)
Other	1 (0.8)	0
Ethnicity – n(%)		
Russian	14 (11.3)	0
Hispanic or Latino	7 (5.6)	0
East Asian	62 (50.0)	18 (94.7)
Southeast Asian	7 (5.6)	0
South Asian	2 (1.6)	0
West Asian	2 (1.6)	1 (5.3)
Other	28 (22.6)	0
Not reported	2 (1.6)	0
Body mass index (kg/m^2)		
n	123	19
Mean (standard deviation)	23.4 (3.87)	21.9 (3.01)
Median	23.1	22.2
Minimum - Maximum	14.8 – 38.4	15.1 – 27.6
ECOG PS – n(%)		
0	46 (37.1)	10 (52.6)
1	69 (55.6)	8 (42.1)
2	9 (7.3)	1 (5.3)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.1-3.1a, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.1-3.1aj

Body Mass Index: BMI [kg/m^2] = weight [kg] / (height [m] ^{2}).

疾患特性

大部分（96.8%）の被験者は腺癌で，高頻度にみられた転移部位は肺（99.2%），リンパ節（62.9%），骨（44.4%），脳，胸膜（各 40.3%）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 13.5 ヵ月，直近の再発又は進行からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は 1.7 ヵ月であった。

日本人では全被験者が腺癌で，高頻度にみられた転移部位は肺（94.7%），リンパ節（57.9%），胸膜（42.1%），脳（31.6%）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 11.6 ヵ月，直近の再発又は進行からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は 1.3 ヵ月であった。

Table 3-12 疾患特性（A2203 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Disease characteristics	N = 124	N = 19
Primary site of cancer - n (%)		
Lung	124 (100)	19 (100)
Histology/Cytology		
Adenocarcinoma	120 (96.8)	19 (100)
Bronchioalveolar carcinoma	1 (0.8)	0
Papillary serous	1 (0.8)	0
Squamous cell carcinoma	1 (0.8)	0
Undifferentiated carcinoma	1 (0.8)	0
Histological grade - n (%)		
Well differentiated	15 (12.1)	1 (5.3)
Moderately differentiated	26 (21.0)	5 (26.3)
Poorly differentiated	23 (18.5)	4 (21.1)
Undifferentiated	3 (2.4)	0
Unknown	57 (46.0)	9 (47.4)
Metastatic site of cancer - n (%)		
Lung	123 (99.2)	18 (94.7)
Lymph nodes - n (%)	78 (62.9)	11 (57.9)
Metastatic	20 (16.1)	3 (15.8)
Axillary lymph nodes	9 (7.3)	2 (10.5)
Cervical lymph nodes	4 (3.2)	1 (5.3)
Mesenteric lymph nodes	2 (1.6)	0
Retroperitoneal lymph nodes	5 (4.0)	0
Submandibular lymph nodes	1 (0.8)	0
Local	57 (46.0)	6 (31.6)
Bronchiopulmonary lymph nodes	8 (6.5)	0
Mediastinum lymph nodes	44 (35.5)	6 (31.6)
Subclavicular lymph nodes	4 (3.2)	0
Supraclavicular lymph nodes	7 (5.6)	0
Other	22 (17.7)	4 (21.1)
Other lymph nodes	22 (17.7)	4 (21.1)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Disease characteristics	N = 124	N = 19
Bone	55 (44.4)	5 (26.3)
Brain	50 (40.3)	6 (31.6)
Pleura	50 (40.3)	8 (42.1)
Liver	33 (26.6)	4 (21.1)
Adrenal	15 (12.1)	2 (10.5)
Soft tissue	4 (3.2)	0
Kidney	3 (2.4)	0
Other	30 (24.2)	2 (10.5)
Stage at time of study entry - n (%)		
IV	100 (80.6)	16 (84.2)
IVA	4 (3.2)	1 (5.3)
IVB	20 (16.1)	2 (10.5)
Type of lesion at baseline - n (%)		
Target only	10 (8.1)	2 (10.5)
Non-target only	1 (0.8)	0
Both target and non-target	113 (91.1)	17 (89.5)
Disease burden (Sum of diameter at baseline for target lesions based on investigator assessment)(cm)		
n	124	19
Mean (standard deviation)	6.4 (4.53)	6.6 (5.44)
Median	5.8	5.7
Minimum - Maximum	0.0 – 25.2	1.4 – 25.2
Disease burden (Sum of diameter at baseline for target lesions based on BIRC assessment)(cm)		
n	124	19
Mean (standard deviation)	5.7 (4.78)	5.5 (5.37)
Median	4.7	3.9
Minimum - Maximum	0.0-25.8	0.0 – 22.7
Number of target lesions at baseline based on investigator assessment		
0	1 (0.8)	0
1	45 (36.3)	8 (42.1)
2	36 (29.0)	6 (31.6)
3	29 (23.4)	3 (15.8)
4	6 (4.8)	1 (5.3)
5	7 (5.6)	1 (5.3)
Number of target lesions at baseline based on BIRC assessment		
0	11 (8.9)	2 (10.5)
1	35 (28.2)	6 (31.6)
2	38 (30.6)	7 (36.8)
3	24 (19.4)	1 (5.3)
4	6 (4.8)	2 (10.5)
5	10 (8.1)	1 (5.3)
Time since initial diagnosis of primary site (months)		
n	124	19
Mean (standard deviation)	23.4 (33.20)	35.7 (64.77)
Median	13.5	11.6

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
Disease characteristics	N = 124	N = 19
Minimum - Maximum	1.0-283.1	5.2 – 283.1
Time from initial diagnosis to first recurrence/progression (months)		
n	121	19
Mean (standard deviation)	12.2 (22.91)	19.6 (47.62)
Median	7.2	6.4
Minimum - Maximum	0.0-213.2	1.3 – 213.2
Time since most recent relapse/progression (months)		
n	121	18
Mean (standard deviation)	1.9 (1.32)	1.5 (0.91)
Median	1.7	1.3
Minimum - Maximum	0.1-8.1	0.1 – 3.2

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.1-3.2, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.1-3.2j
転移部位の情報は，症例報告書の diagnosis and extent of cancer より収集した。

前治療

前治療として手術を受けていた被験者は 30.6%，放射線療法を受けていた被験者は 48.4%であった。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。化学療法による前治療で頻度の高かったのは，ペメトレキセド（67.7%），シスプラチン（62.9%），カルボプラチン（53.2%）であった。

日本人では，前治療として手術を受けていた被験者は 26.3%，放射線療法を受けていた被験者は 47.4%であった。大部分の被験者は抗悪性腫瘍薬による前治療を 1 ライン（73.7%）受けていた。化学療法による前治療で頻度の高かったのは，ペメトレキセド及びカルボプラチン（各 73.7%），シスプラチン（47.4%），ベバシズマブ（42.1%）であった。

Table 3-13 前治療（A2203 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Any therapy		
No	1 (0.8)	0
Yes	123 (99.2)	19 (100)
Surgery		
No	86 (69.4)	14 (73.7)
Yes	38 (30.6)	5 (26.3)
Radiotherapy		
No	64 (51.6)	10 (52.6)
Yes	60 (48.4)	9 (47.4)
Medication: chemotherapy setting*		
Adjuvant	16 (12.9)	2 (10.5)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Neoadjuvant	8 (6.5)	0
Prevention	1 (0.8)	0
Palliative	86 (69.4)	11 (57.9)
Therapeutic	31 (25.0)	8 (42.1)
Other	7 (5.6)	0
Medication: other therapy setting*		
Adjuvant	1 (0.8)	0
Palliative	22 (17.7)	6 (31.6)
Therapeutic	14 (11.3)	6 (31.6)
Other	1 (0.8)	0
Number of prior regimens		
0	2 (1.6)	0
1	54 (43.5)	14 (73.7)
2	37 (29.8)	0
3	24 (19.4)	4 (21.1)
4	5 (4.0)	0
5	1 (0.8)	0
6	1 (0.8)	1 (5.3)
Prior anti-cancer medications		
Pemetrexed	84 (67.7)	14 (73.7)
Cisplatin	78 (62.9)	9 (47.4)
Carboplatin	66 (53.2)	14 (73.7)
Gemcitabine	37 (29.8)	0
Paclitaxel	30 (24.2)	4 (21.1)
Docetaxel	26 (21.0)	4 (21.1)
Bevacizumab	16 (12.9)	8 (42.1)
Erlotinib	12 (9.7)	0
Etoposide	7 (5.6)	0
Investigational drug	7 (5.6)	4 (21.1)
Gefitinib	6 (4.8)	1 (5.3)
Cyclophosphamide	2 (1.6)	0
TS 1	2 (1.6)	2 (10.5)
Cabozantinib	1 (0.8)	1 (5.3)
Dacomitinib	1 (0.8)	0
Doxorubicin	1 (0.8)	0
Farletuzumab	1 (0.8)	0
Fluorouracil	1 (0.8)	0
Ixabepilone	1 (0.8)	1 (5.3)
Methotrexate	1 (0.8)	0
Ramucirumab	1 (0.8)	0
Vinorelbine	12 (9.7)	2 (10.5)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.1-3.5, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.1-3.5j

* 1 名の被験者で複数の setting で治療が行われた場合を含む。

Any prior antineoplastic therapy は medication, radiotherapy, surgery を含む。

診断時の生検は prior surgery から除外した。

3.1.4.3 X2101 試験

人口統計学的特性

セリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者 246 名で，年齢の中央値（範囲）は 53.0 歳（22.0～88.0）であり，65 歳以上の被験者の割合は 15.9%であった。大部分の被験者は，非喫煙者（62.2%）あるいは元喫煙者（35.4%）であり，ECOG (WHO) PS は 0（25.6%）又は 1（63.0%）であった。

Table 3-14 人口統計学的特性 （X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 163	N = 149	N = 14	N = 83	N = 246
Age (years)					
n	163	149	14	83	246
Mean (standard deviation)	51.5 (11.63)	51.6 (11.60)	51.2 (12.42)	53.9 (12.03)	52.3 (11.80)
Median	52.0	51.0	54.0	55.0	53.0
Min-Max	24.0-80.0	24.0-80.0	29.0-66.0	22.0-80.0	22.0-80.0
Age category (years) – n (%)					
< 65	141 (86.5)	129 (86.6)	12 (85.7)	66 (79.5)	207 (84.1)
≥ 65	22 (13.5)	20 (13.4)	2 (14.3)	17 (20.5)	39 (15.9)
Sex – n (%)					
Male	75 (46.0)	71 (47.7)	4 (28.6)	39 (47.0)	114 (46.3)
Female	88 (54.0)	78 (52.3)	10 (71.4)	44 (53.0)	132 (53.7)
Predominant race – n (%)					
Caucasian	108 (66.3)	100 (67.1)	8 (57.1)	48 (57.8)	156 (63.4)
Black	4 (2.5)	3 (2.0)	1 (7.1)	0	4 (1.6)
Asian	47 (28.8)	42 (28.2)	5 (35.7)	35 (42.2)	82 (33.3)
Native American	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Other	3 (1.8)	3 (2.0)	0	0	3 (1.2)
ECOG PS – n (%)					
0	38 (23.3)	34 (22.8)	4 (28.6)	25 (30.1)	63 (25.6)
1	104 (63.8)	96 (64.4)	8 (57.1)	51 (61.4)	155 (63.0)
2	20 (12.3)	19 (12.8)	1 (7.1)	7 (8.4)	27 (11.0)
3	1 (0.6)	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)
Smoking history – n (%)					
Never smoked	109 (66.9)	100 (67.1)	9 (64.3)	44 (53.0)	153 (62.2)
Ex-smoker	49 (30.1)	44 (29.5)	5 (35.7)	38 (45.8)	87 (35.4)
Current smoker	5 (3.1)	5 (3.4)	0	1 (1.2)	6 (2.4)

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.1b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

データカットオフ日：2013 年 8 月 2 日

疾患特性

セリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者 246 名の大部分（92.7%）は腺癌であり，高頻度にみられた転移部位は，肺（70.3%），胸部リンパ節（53.7%），脳（50.0%），肝臓（39.8%），骨（38.6%），胸膜（26.4%）であった。脳転移ありの被験者の割合は，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 59.5%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 31.3%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，セリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者全体で 18.0 ヵ月，ALK 阻害剤による治療歴がある被験者で 21.2 ヵ月，ALK 阻害剤未治療の被験者で 8.1 ヵ月，直近の再発からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）はそれぞれ 1.0 ヵ月，1.0 ヵ月，1.1 ヵ月であった。

Table 3-15 疾患特性 （X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 163	N = 149	N = 14	N = 83	N = 246
Details of tumor histology/cytology – n (%)					
Adenocarcinoma	152 (93.3)	139 (93.3)	13 (92.9)	76 (91.6)	228 (92.7)
Squamous cell carcinoma	3 (1.8)	3 (2.0)	0	0	3 (1.2)
Adenosquamous cell carcinoma	2 (1.2)	2 (1.3)	0	1 (1.2)	3 (1.2)
Large cell carcinoma	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (7.1)	0	2 (0.8)
Spindle cell	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Other	2 (1.2)	2 (1.3)	0	5 (6.0)	7 (2.8)
Missing	2 (1.2)	2 (1.3)	0	0	2 (0.8)
Histological grade − n(%)					
Well differentiated	7 (4.3)	7 (4.7)	0	3 (3.6)	10 (4.1)
Moderately differentiated	15 (9.2)	15 (10.1)	0	9 (10.8)	24 (9.8)
Poorly differentiated	56 (34.4)	53 (35.6)	3 (21.4)	24 (28.9)	80 (32.5)
Undifferentiated	3 (1.8)	3 (2.0)	0	1 (1.2)	4 (1.6)
Unknown	82 (50.3)	71 (47.7)	11 (78.6)	46 (55.4)	128 (52.0)
Disease burden based on Investigator assessment (cm) [e]					
n	163	149	14	83	246
Mean (standard deviation)	9.15 (6.795)	9.19 (6.880)	8.68 (6.031)	8.71 (6.097)	9.00 (6.559)
Median	8.00	8.10	7.20	6.60	7.60
Min-Max	1.0-42.4	1.0-42.4	1.4-25.1	1.3-25.1	1.0-42.4
Disease burden based on BIRC (cm) [e]					

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 163	N = 149	N = 14	N = 83	N = 246
n	146	134	12	74	220
Mean (standard deviation)	9.77 (7.373)	10.01 (7.525)	7.02 (4.786)	10.74 (7.450)	10.09 (7.396)
Median	8.13	8.17	5.78	8.32	8.22
Min-Max	1.3-34.3	1.3-34.3	1.6-15.2	1.5-34.2	1.3-34.3
Site of metastases (≥ 10% in all NSCLC patients) – n (%)					
Lung	111 (68.1)	103 (69.1)	8 (57.1)	62 (74.7)	173 (70.3)
Thoracic lymph nodes	89 (54.6)	83 (55.7)	6 (42.9)	43 (51.8)	132 (53.7)
Brain	97 (59.5)	88 (59.1)	9 (64.3)	26 (31.3)	123 (50.0)
Liver	68 (41.7)	63 (42.3)	5 (35.7)	30 (36.1)	98 (39.8)
Bone	69 (42.3)	62 (41.6)	7 (50.0)	26 (31.3)	95 (38.6)
Pleura	41 (25.2)	38 (25.5)	3 (21.4)	24 (28.9)	65 (26.4)
Pleural effusion (malignant)	26 (16.0)	23 (15.4)	3 (21.4)	15 (18.1)	41 (16.7)
Para-aortic abdominal lymph nodes	20 (12.3)	20 (13.4)	0	17 (20.5)	37 (15.0)
Cervical lymph nodes	23 (14.1)	23 (15.4)	0	4 (4.8)	27 (11.0)
Adrenal	15 (9.2)	12 (8.1)	3 (21.4)	10 (12.0)	25 (10.2)
Other	31 (19.0)	30 (20.1)	1 (7.1)	19 (22.9)	50 (20.3)
Time from initial diagnosis to first dose of study drug (months)					
n	163	149	14	83	246
Mean (standard deviation)	28.59 (24.936)	29.00 (25.454)	24.26 (18.720)	15.52 (20.343)	24.18(24.249)
Median	21.2	22.2	18.6	8.1	18.0
Min-Max	2.4-174.2	2.4-174.2	7.3-66.9	1.0-109.3	1.0-174.2
Time from most recent recurrence/relapse to first dose of study drug (months)					
n	159	145	14	80	239
Mean (standard deviation)	1.41 (1.948)	1.43 (2.014)	1.15 (1.059)	1.96 (3.406)	1.59 (2.538)
Median	1.0	1.0	0.7	1.1	1.0
Min-Max	0.1-17.2	0.1-17.2	0.1-4.1	0.1-19.3	0.1-19.3

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.2b, 5.3.5.3-2-Table 14.1-3.2b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

e) Disease burden：ベースライン時の標的病変の長径和。

データカットオフ日：2013 年 8 月 2 日。ただし一部の被験者でベースラインの disease burden の再評価が行われたため，disease burden の結果のみ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータを用いた。

前治療

セリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者のうち 58.5%は放射線療法を受けていた [5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.7b]。また，大部分の被験者（93.5%，230 名）が抗悪性腫瘍薬

による前治療も受け，この 230 名の多く（72.2%）は 2 ライン以上の前治療を受けていた。白金製剤を投与された被験者の割合は 80.5%であった。

ALK 阻害剤による治療歴がある被験者の割合は 66.3%，未治療の被験者の割合は 33.7%であった。ALK 阻害剤による治療歴がある 163 名のすべてはクリゾチニブによる治療を受けており，さらに 5 名の被験者はアレクチニブによる治療を受けていた。ALK 阻害剤による治療歴がある被験者では，26 名（16.0%）の前治療はクリゾチニブのみであり，前治療のライン数は 27.6%が 2 ライン（クリゾチニブを含む），56.4%が 3 ライン以上（クリゾチニブを含む）であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者の大部分（92.0%）は，病勢進行のために ALK 阻害剤による治療を中止していた。ALK 阻害剤未治療の被験者では，19.3%の被験者がセリチニブを 1 次治療として投与されており，前治療のライン数は 1 ラインが 45.8%と最も多かった。

Table 3-16 前治療 （X2101 試験， FAS-NSCLC 750 mg）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 163	N = 149	N = 14	N = 83	N = 246
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Prior anti-cancer medications					
No	0	0	0	16 (19.3)	16 (6.5)
Yes	163 (100)	149 (100)	14 (100)	67 (80.7)	230 (93.5)
Setting at last medication					
Adjuvant	2 (1.2)	2 (1.3)	0	2 (2.4)	4 (1.6)
Prevention	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Therapeutic	161 (98.8)	147 (98.7)	14 (100)	64 (77.1)	225 (91.5)
Number of prior regimens					
0	0	0	0	16 (19.3)	16 (6.5)
1	26 (16.0)	23 (15.4)	3 (21.4)	38 (45.8)	64 (26.0)
2	45 (27.6)	43 (28.9)	2 (14.3)	16 (19.3)	61 (24.8)
3	35 (21.5)	32 (21.5)	3 (21.4)	7 (8.4)	42 (17.1)
>3	57 (35.0)	51 (34.2)	6 (42.9)	6 (7.2)	63 (25.6)
Prior ALK inhibitor					
Yes	163 (100)	149 (100)	14 (100)	0	163 (66.3)
No	0	0	0	83 (100)	83 (33.7)
Reason for discontinuation of last prior ALK inhibitor [e]					
Adverse event	4 (2.5)	0	4 (28.6)	-	4 (2.5)
Disease progression	150 (92.0)	144 (96.6)	6 (42.9)	-	150 (92.0)
Completed prescribed regimen	1 (0.6)	1 (0.7)	0	-	1 (0.6)
Other	8 (4.9)	4 (2.7)	4 (28.6)	-	8 (4.9)
Prior anti-cancer medications					
Crizotinib	163 (100)	149 (100)	14 (100)	0	163 (66.3)
Bevacizumab	39 (23.9)	36 (24.2)	3 (21.4)	5 (6.0)	44 (17.9)

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 163 n (%)	N = 149 n (%)	N = 14 n (%)	N = 83 n (%)	N = 246 n (%)
Carboplatin	78 (47.9)	71 (47.7)	7 (50.0)	21 (25.3)	99 (40.2)
Cisplatin	82 (50.3)	74 (49.7)	8 (57.1)	49 (59.0)	131 (53.3)
Docetaxel	39 (23.9)	38 (25.5)	1 (7.1)	14 (16.9)	53 (21.5)
Erlotinib	32 (19.6)	31 (20.8)	1 (7.1)	7 (8.4)	39 (15.9)
Gefitinib	6 (3.7)	6 (4.0)	0	4 (4.8)	10 (4.1)
Gemcitabine	38 (23.3)	35 (23.5)	3 (21.4)	17 (20.5)	55 (22.4)
Paclitaxel	33 (20.2)	27 (18.1)	6 (42.9)	13 (15.7)	46 (18.7)
Pemetrexed	119 (73.0)	110 (73.8)	9 (64.3)	46 (55.4)	165 (67.1)
Vinorelbine	22 (13.5)	20 (13.4)	2 (14.3)	7 (8.4)	29 (11.8)
Any platinum compounds (total)	133 (81.6)	122 (81.9)	11 (78.6)	65 (78.3)	198 (80.5)
Carboplatin	78 (47.9)	71 (47.7)	7 (50.0)	21 (25.3)	99 (40.2)
Cisplatin	82 (50.3)	74 (49.7)	8 (57.1)	49 (59.0)	131 (53.3)

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.8b, Table 14.1-3.9b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

e) 割合は，ALK 阻害剤前治療歴のある被験者数を分母として算出した。

データカットオフ日：2013 年 8 月 2 日

病理診断報告書に基づく *ALK* 融合遺伝子変異の状況

現在，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を選択するためのコンパニオン診断薬として，Vysis ALK Break Apart FISH 検査が承認されている。本検査では，Vysis probe を用い陽性細胞の割合が 15%以上の場合に陽性と判定する。X2101 試験は Vysis ALK Break Apart FISH 検査が米国で承認（2011 年 8 月）を得る前から開始された。そこで，*ALK* 融合遺伝子の検査状況の詳細を調査するため，レトロスペクティブに病理診断報告書を回収した結果，セリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者 246 名のうち 244 名から報告書を得た。この 244 名のうち *ALK* 融合遺伝子陽性と判定されたのは 243 名（99.6%）であり，その検査内訳は，FISH 検査で 236 名（96.7%）［うち Vysis probe を用いた FISH 検査で陽性（陽性細胞の割合が 15%以上）と判定されたのは 180 名（73.8%）］，RT-PCR で 5 名（2.0%），IHC 検査及びその他の検査で各 1 名（各 0.4%）であった[5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.13b]。

3.1.4.4 X1101 試験

NSCLC 被験者 18 名の年齢の中央値（範囲）は 44.0 歳（29～68）であり，65 歳以上の被験者の割合は 11.1%であった。18 名の被験者は非喫煙者（66.7%）あるいは元喫煙者（33.3%）であり，ECOG (WHO) PS は大部分が 0（38.9%）又は 1（50.0%）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.1-4.1b]。

高頻度にみられた転移部位は，肺（83.3%），骨（50.0%），脳（44.4%），胸膜及び肝臓（各 38.9%）であった。また，初回診断時からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は 24.3 ヵ月，直近の再発からセリチニブ初回投与までの期間（中央値）は 0.8 ヵ月であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.1-4.2b]。

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。また，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[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.1-5.4b, Listing 16.2.5-1.3]。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 奏効に関する評価項目（ORR，DOR，TTR）

3.1.1.1 A2201 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点でのフォローアップ期間（投与開始日～データカットオフ日）の中央値（範囲）は 8.31 ヵ月（5.6～14.8），曝露期間の中央値（範囲）は 6.5 ヵ月（0.1～13.8），セリチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 85.9%（38.5～100.0）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.9, Table 14.3-1.1, Table 14.3-1.8]。日本人での曝露期間の中央値（範囲）は 8.1 ヵ月（0.2～12.5），セリチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 65.0%（38.5～100.0）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-1.1j, Table 14.3-1.8j]。

（1）ORR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で，CR と確定した被験者は 3 名，PR と確定した被験者は 49 名で，ORR（95%CI）は 37.1%（29.1～45.7）であり，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）。

日本人では，CR はみられず，PR と確定した被験者は 11 名で，ORR（95%CI）は 45.8%（25.6～67.2）であった。

Table 3-17 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR （A2201 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
	n (%)	n (%)
Best overall response		
Complete Response (CR)	3 (2.1)	0
Partial Response (PR)	49 (35.0)	11 (45.8)
Stable Disease (SD)	56 (40.0)	8 (33.3)
Progressive Disease (PD)	19 (13.6)	3 (12.5)
Unknown (UNK)	13 (9.3)	2 (8.3)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	52 (37.1)	11 (45.8)
95% CI [a)]	(29.1, 45.7)	(25.6, 67.2)
p-value [b)]	<0.001*	NA
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD)	108 (77.1)	19 (79.2)
95% CI [a)]	(69.3, 83.8)	(57.8, 92.9)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.1a, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.1aj

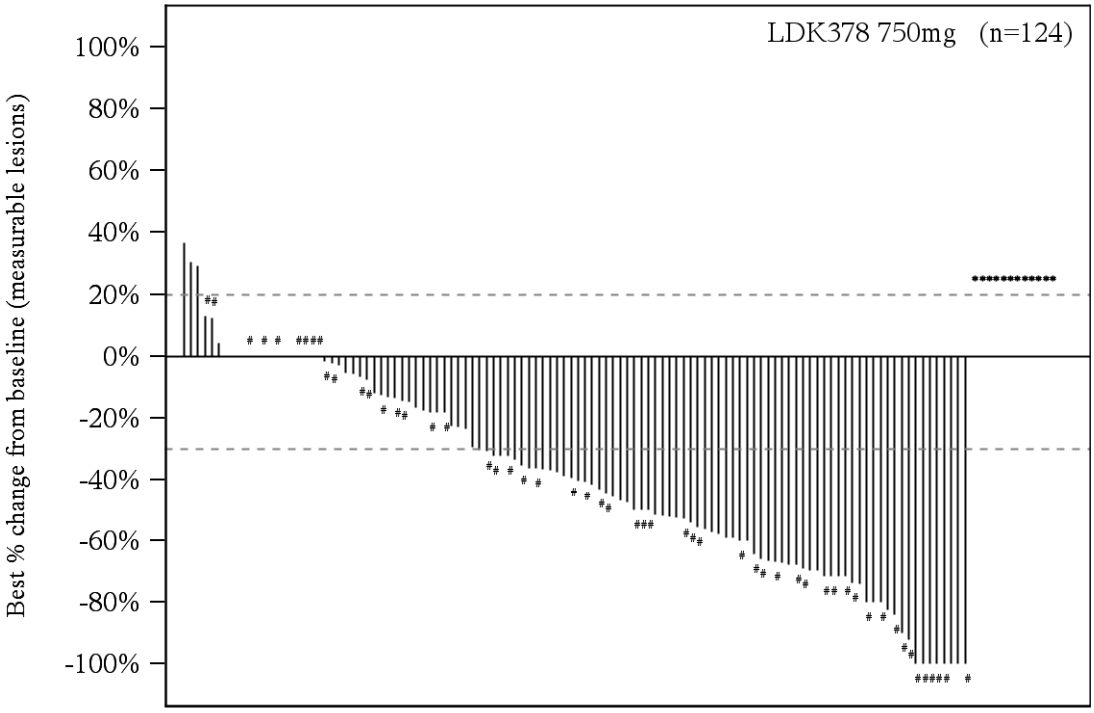
a) 正確な 95%CI

b) 帰無仮説を ORR ≤ 25%，対立仮説を ORR >25%とした二項分布に基づく正確検定による p 値
* 片側有意水準 0.025 のもと，統計学的有意性を示す

ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者のうち，治験責任医師判定では 74.2%の被験者で腫瘍が縮小しており，30%以上の縮小が認められた被験者が多かった。腫瘍が増大した被験者は 6 名（4.8%）であった。

日本人では 81.0%の被験者で腫瘍が縮小しており，腫瘍が増大した被験者はいなかった。

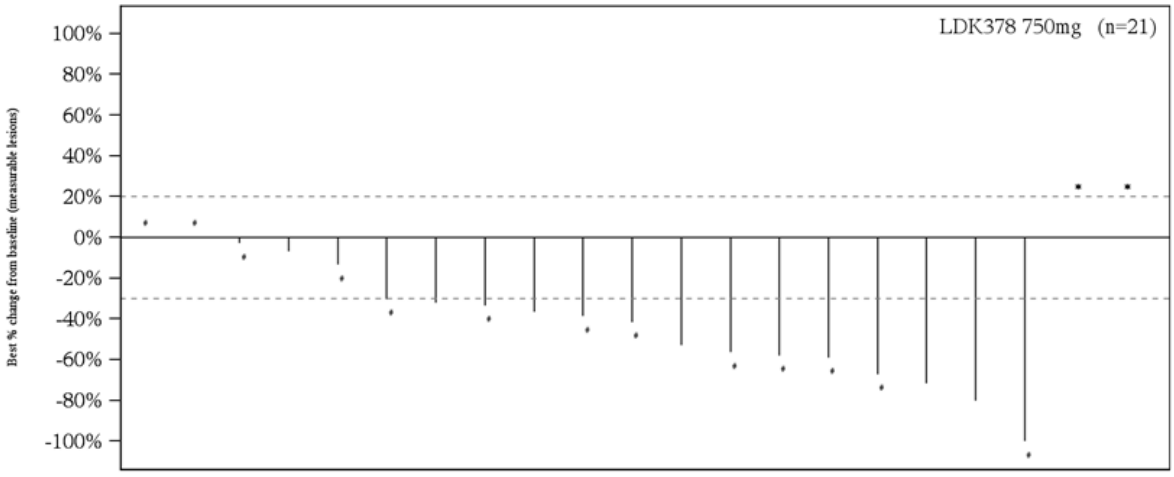
Figure 3-1 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験，FAS）



Best percentage change from baseline>0 6 (4.84%)
Best percentage change from baseline<0 92 (74.19%)
Best percentage change from baseline=0 14 (11.29%)
***** %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 12 (9.68%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.1a

Figure 3-2　被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験日本人，FAS）



Best percentage change from baseline>0　0 (0.00%)
Best percentage change from baseline<0　17 (80.95%)
Best percentage change from baseline=0　2 (9.52%)
* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment)　2 (9.52%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Figure 14.2-1.1aj

（2）TTR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 52 名で，TTR の中央値（範囲）は 1.8 ヵ月（1.6～5.6）であり，多くの被験者（82.7%）は 2 ヵ月未満で奏効が得られていた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.5a]。

日本人では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 11 名で，TTR の中央値（範囲）は 1.9 ヵ月（1.7～3.5）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.5aj]。

（3）DOR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 52 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値は 9.2 ヵ月であった。

日本人では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 11 名での DOR の中央値は 9.2 ヵ月であり，5 名（45.5%）はデータカットオフ日時点で効果が継続していた。

Table 3-18　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（A2201 試験, FAS– Confirmed CR or PR）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 52	N = 11
n/N (%)	19/52 (36.5)	6/11 (54.5)
Percentiles (95% CI) (months)		
25th	4.1 (3.7, 5.6)	5.4 (3.7, 9.2)
median	9.2 (5.6, NE)	9.2 (4.0, NE)
75th	NE (9.2, NE)	NE (7.1, NE)
% Event-free probability estimate (95% CI):		
4 months	80.3 (65.4, 89.3)	90.9 (50.8, 98.7)
8 months	51.3 (32.7, 67.1)	50.9 (18.2, 76.6)
12 months	NE	NE

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.3a, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.3aj

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

n: CR 又は PR が確定された被験者でのイベント数

N：CR 又は PR が確定された被験者数

3.2.1.2　A2203 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点でのフォローアップ期間（投与開始日～データカットオフ日）の中央値（範囲）は 9.26 ヵ月（5.6～17.2），曝露期間の中央値（範囲）は 8.0 ヵ月（0.1～16.2），セリチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 80.9%（32.6～100.0）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.9, Table 14.3-1.1, Table 14.3-1.8]。日本人での曝露期間の中央値（範囲）は 8.6 ヵ月（1.5～16.2），セリチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 62.0%（47.9～98.1）であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-1.1j, Table 14.3-1.8j]。

（1）ORR

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。

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，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，Simon 2-stage デザインを考慮しない場合でも，ORR は 63.7%（90%CI: 56.0～70.9，95%CI: 54.6～72.2）と同様の結果が得られた。

日本人では，PR と確定した被験者は 12 名で，Simon 2-stage デザインを考慮しない ORR は 63.2%（90%CI: 41.8～81.2，95%CI: 38.4～83.7）であった。

Table 3-19 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR（A2203 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Best overall response - n (%)		
Partial Response (PR)	79 (63.7)	12 (63.2)
Stable Disease (SD)	32 (25.8)	6 (31.6)
Progressive Disease (PD)	5 (4.0)	1 (5.3)
Non-CR/Non-PD	1 (0.8)	0
Unknown (UNK)	7 (5.6)	0
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)		
UMVUE [a)]	63.7#	-
90% CI [a)]	(57.6, 68.7)	-
p-value [a)]	<0.001*	-
Naïve estimator	79 (63.7)	12 (63.2)
90% CI [b)]	(56.0, 70.9)	(41.8, 81.2)
Naïve 95% CI [b)]	(54.6, 72.2)	(38.4, 83.7)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD) - n (%)	111 (89.5)	18 (94.7)
95% CI [b)]	(82.7, 94.3)	(74.0, 99.9)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.1a2, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-1.1a2j

a) 帰無仮説を ORR≤35%，対立仮説を ORR>35%とした Simon 2-stage デザインに基づく検定に対応する UMVUE, 90%CI 及び p 値

b) Clopper-Pearson CI.

Non-CR/Non-PD：ベースライン時に測定可能病変がない（非標的病変のみの）被験者に対し，RECIST 1.1 に基づく CR 又は PD のどちらにも該当しない場合の最良総合効果を示す。

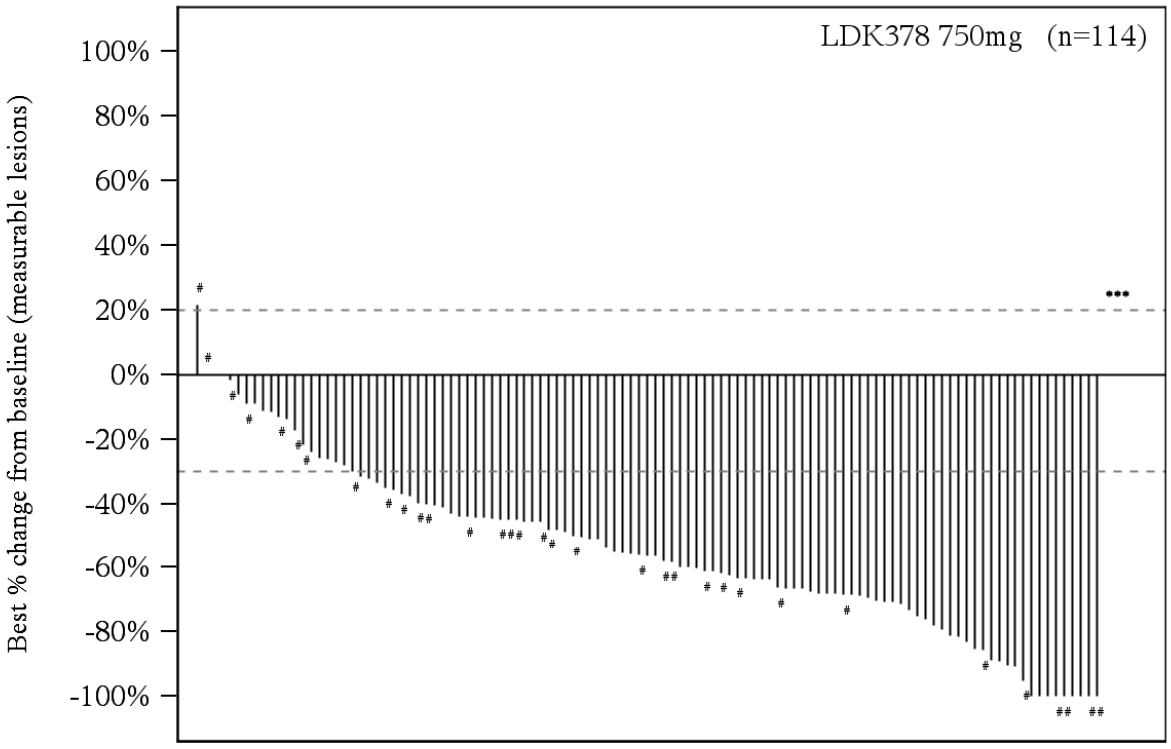
* 片側有意水準 0.05 のもと，統計学的有意性を示す。

奏効例数は naïve estimator と同数のため，表中に提示しなかった。

ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者のうち，治験責任医師判定では 93.9%の被験者で腫瘍が縮小しており，30%以上の縮小が認められた被験者が多かった。腫瘍が増大した被験者は 1 名（0.9%）のみであった。

日本人では 94.7%の被験者で腫瘍が縮小しており，腫瘍が増大した被験者はいなかった。

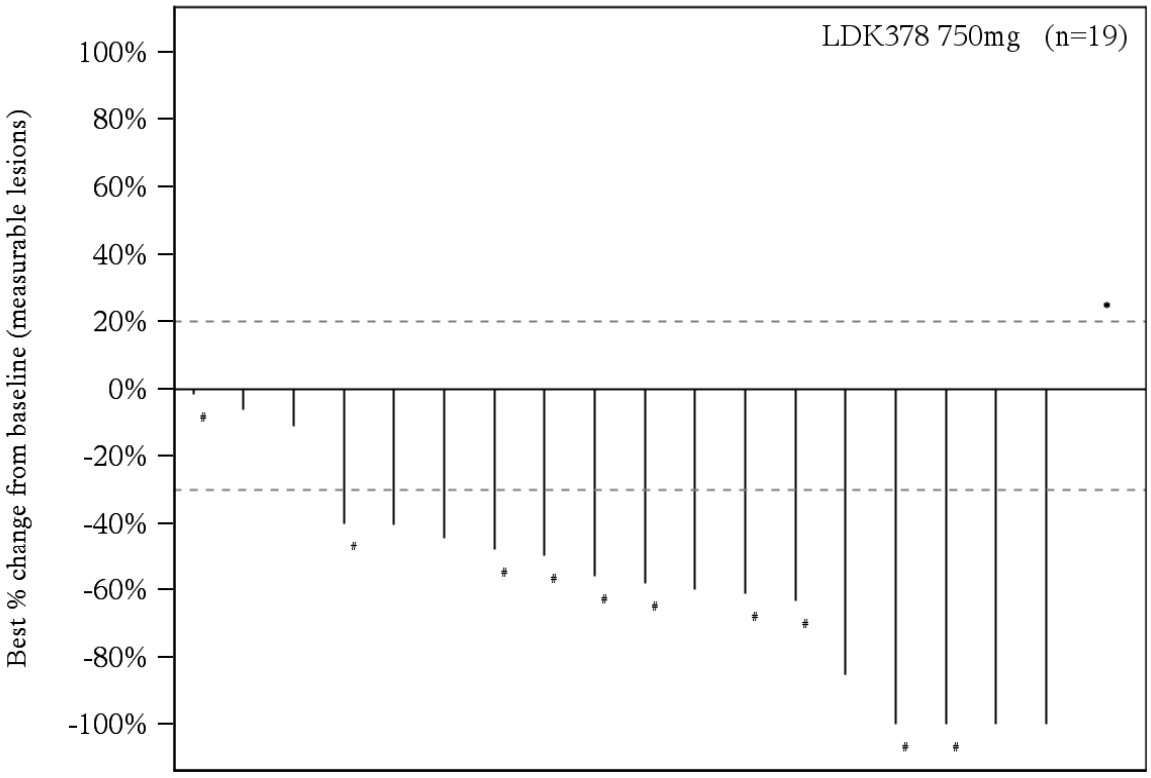
Figure 3-3 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験，FAS）



Best percentage change from baseline>0 1 (0.88%)
Best percentage change from baseline<0 107 (93.86%)
Best percentage change from baseline=0 3 (2.63%)
* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 3 (2.63%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.2-1.1a

Figure 3-4　被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験日本人，FAS）



Best percentage change from baseline>0　0 (0.00%)
Best percentage change from baseline<0　18 (94.74%)
* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment)　1 (5.26%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Figure 14.2-1.1aj

（2）TTR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 79 名で，TTR の中央値（範囲）は 1.8 ヵ月（1.6～5.6）であり，多くの被験者（87.3%）は 2 ヵ月未満で奏効が得られていた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.5a]。

日本人では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 12 名で，TTR の中央値（範囲）は 1.9 ヵ月（1.7～2.0）であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-1.5aj]。

(3) DOR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 79 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値は 9.3 ヵ月であった。

日本人では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 12 名での DOR の中央値は 7.5 ヵ月であり，6 名（50.0%）はデータカットオフ日時点で効果が継続していた。

Table 3-20 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（A2203 試験, FAS– Confirmed CR or PR）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 79	N = 12
n/N (%)	16/79 (20.3)	6/12 (50.0)
Percentiles (95% CI) (months)		
25th	7.5 (5.6, 9.3)	7.4 (4.8, 9.3)
median	9.3 (9.1, NE)	7.5 (4.8, 10.8)
75th	10.8 (9.3, NE)	9.3 (7.4, 10.8)
% Event-free probability estimate (95% CI):		
4 months	92.9 (83.7, 97.0)	100 (100, 100)
8 months	72.9 (55.4, 84.5)	48.0 (12.0, 77.6)
12 months	NE	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.3a, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-1.3aj

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

n: CR 又は PR が確定された被験者でのイベント数

N：CR 又は PR が確定された被験者数

3.2.1.3 X2101 試験

本試験では，用量漸増パート及び投与拡大パートを合わせ，セリチニブ 750 mg QD が投与された *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者の結果を示す。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から少なくとも 18 週間以上前にセリチニブ 750 mg QD の初回投与を受けた 232 名（EAS-NSCLC）でのフォローアップ期間（投与開始日～データカットオフ日）の中央値（範囲）は 6.5 ヵ月（0.1～19）であった [5.3.5.3-2-Table 14.2-1.7a]。

(1) ORR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で，CR と確定された被験者は 3 名，PR と確定された被験者は 135 名であり，ORR（95%CI）は 59.5%（52.9～65.9）であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者での ORR（95%CI）は 54.8%（46.7～62.8），ALK 阻害剤未治療の被験者では 68.8%（57.3～78.9）であり，ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず高い ORR が得

られた。なお，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[5.3.5.3-2-Listing 14.2-1.1]。

Table 3-21 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR （X2101 試験， EAS-NSCLC 750 mg）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 155	N = 142	N = 13	N = 77	N = 232
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response					
Complete response (CR)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	1 (1.3)	3 (1.3)
Partial response (PR)	83 (53.5)	78 (54.9)	5 (38.5)	52 (67.5)	135 (58.2)
Stable disease (SD)	29 (18.7)	28 (19.7)	1 (7.7)	15 (19.5)	44 (19.0)
Progressive disease (PD)	16 (10.3)	15 (10.6)	1 (7.7)	0	16 (6.9)
Unknown	25 (16.1)	19 (13.4)	6 (46.2)	9 (11.7)	34 (14.7)
Overall response rate (ORR) (CR or PR), n (%)	85 (54.8)	80 (56.3)	5 (38.5)	53 (68.8)	138 (59.5)
95% CI [e]	[46.7-62.8]	[47.8-64.6]	[13.9-68.4]	[57.3-78.9]	[52.9-65.9]

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

e) 正確な 95% CI

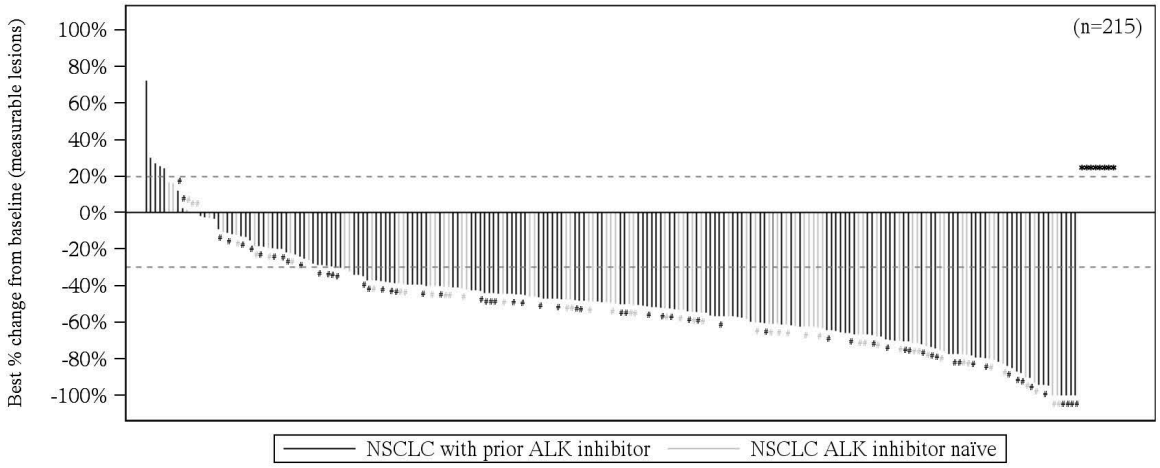
最良総合効果は，RECIST 1.0 を用いた治験責任医師判定により評価した

CR 及び PR は，最初の判定日から 4 週間以上後の再評価により確定した

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

ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者では，ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず，大部分（90.7%）の被験者で腫瘍が縮小し，ほとんどの被験者で 30%以上の縮小が認められた。腫瘍が増大した被験者はわずかに 10 名（4.7%）であった。

Figure 3-5　被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot （X2101 試験, EAS-NSCLC 750 mg）



Best percentage change from baseline<0 90.70% (195)
Best percentage change from baseline>0 4.65% (10)
Best percentage change from baseline=0 0.93% (2)
*% change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 3.72% (8)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.3-2-Figure 14.2-1.2b

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

（2）TTR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 138 名で，TTR の中央値（範囲）は 6.1 週（3.0～24.1）であり，多くの被験者（85.5%）は，12 週以内に奏効が得られていた。また，ALK 阻害剤による治療歴のある 85 名及び ALK 阻害剤未治療の 53 名のいずれの集団でも，TTR（中央値）は 6.1 週であった[5.3.5.3-2-Table 14.2-3.1f]。

（3）DOR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 138 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 9.69 ヵ月（7.00～11.40）であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者 85 名での DOR の中央値（95%CI）は 7.39 ヵ月（5.42～10.12）であり，ALK 阻害剤未治療の 53 名ではイベント数が少なく DOR の中央値を推定できなかった。

なお，最新アップデート（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 152 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 9.72 ヵ月（8.31～11.40），ALK 阻害剤による治療歴のある被験者 92 名では 8.25 ヵ月（6.80～9.69）であり，ALK 阻害剤未治療の 60 名では 17.02 ヵ月（11.27～NE）であった。また，アレクチニブによる治療歴のある 5 名のうち 2 名で PR が得られ，それぞれ DOR は 5.4 ヵ月及び 9.9 ヵ月であった。

Table 3-22 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（X2101 試験, EAS-NSCLC 750 mg– Confirmed CR or PR）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 85	N = 80	N = 5	N = 53	N = 138
No. of events, n (%)	42 (49.4)	38 (47.5)	4 (80.0)	14 (26.4)	56 (40.6)
Progression	42 (49.4)	38 (47.5)	4 (80.0)	14 (26.4)	56 (40.6)
Death	0	0	0	0	0
No. of patients censored	43 (50.6)	42 (52.5)	1 (20.0)	39 (73.6)	82 (59.4)
Kaplan-Meier estimates (%) DOR rate [95% CI] at:					
3 months	93.6 [85.4, 97.3]	93.2 [84.4, 97.1]	100 [100, 100]	90.0 [77.6, 95.7]	92.2 [86.0, 95.7]
6 months	56.4 [43.7, 67.4]	58.2 [45.0, 69.3]	40.0 [5.2, 75.3]	73.8 [58.3,84.3]	63.4 [53.7, 71.6]
12 months	17.9 [6.0, 35.1]	15.4 [3.6, 35.0]	20.0 [0.8,58.2]	65.2 [46.4, 78.8]	33.0 [19.2, 47.6]
25th percentile (month) [95%CI]	4.17 [4.01, 5.09]	4.17 [4.01, 5.09]	5.39 [3.52, 7.85]	5.55 [3.52, NE]	4.21 [4.17, 5.52]
Median (month) [95%CI]	7.39 [5.42, 10.12]	7.39 [5.42, 10.12]	5.59 [3.52, NE]	NE [9.59, NE]	9.69 [7.00, 11.40]
75th percentile (month) [95%CI]	11.07 [9.69, NE]	11.07 [10.12, NE]	7.85 [3.52, NE]	NE [NE, NE]	NE [11.07, NE]

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.4b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

N：本解析に含まれる全被験者

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（4）用量別の ORR，DOR，TTR

セリチニブ 750 mg QD 未満でも奏効（CR 又は PR）は得られたが，DOR（中央値）は，奏効が 1 名のみに認められた用量を除き，600 mg QD コホートが最も長く（13.17 ヵ月），次いで 750 mg QD コホート（9.69 ヵ月）であった。また，TTR は 600 mg QD 未満（約 12 週間）の用量に比べて，600 mg QD 以上（6～7 週間）の方が短かった。なお，セリチニブ 750 mg QD 未満の用量は被験者数が少なく，結果の解釈には留意が必要である。

Table 3-23　用量別の ORR，DOR，TTR（X2101 試験，EAS-NSCLC）

用量		ORR (%)		DOR (months)	TTR (weeks)
LDK378	N	ORR (95% CI)	n	Median (95% CI)	Median (min, max)
50 mg QD	2	0 (0.0 – 84.2)	–	–	–
100 mg QD	1	0 (0.0 – 97.5)	–	–	–
200 mg QD	2	50.0 (1.3 – 98.7)	1	14.23 (NE, NE)	10.4 (10.4, 10.4)
300 mg QD	3	33.3 (0.8 – 90.6)	1	4.17 (NE, NE)	17.9 (17.9, 17.9)
400 mg QD	12	25.0 (5.5 – 57.2)	3	NE (8.25, NE)	12.0 (5.7, 12.3)
500 mg QD	10	60.0 (26.2– 87.8)	6	8.94 (6.90, NE)	12.2 (4.4, 23.6)
600 mg QD	9	66.7 (29.9– 92.5)	6	13.17 (4.34, NE)	6.1 (5.4, 6.6)
700 mg QD	5	100 (47.8– 100)	5	5.95 (2.76, NE)	7.0 (5.9, 19.6)
750 mg QD	232	59.5 (52.9– 65.9)	138	9.69 (7.00, 11.40)	6.1 (3.0, 24.1)

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1a, 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.2-1.4a, Table 14.2-3.1e
治験責任医師判定に基づく ORR, DOR, TTR
データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日

3.2.1.4　X1101 試験

EAS-NSCLC の 18 名のうち，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で PR と確定された被験者は 10 名であり，用量コホートによらず奏効が得られた。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[5.3.5.2-4-X1101 試験-Listing 14.2-1.1]。

なお，データカットオフ日（2[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。

ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者 15 名では，ALK 阻害剤（クリゾチニブ，アレクチニブ，又は ASP3026）による治療歴の有無にかかわらず，大部分（80%，12 名）の被験者の腫瘍が縮小した。

Table 3-24 治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び ORR（X1101 試験，EAS – NSCLC）

	LDK378 300 mg N = 3	LDK378 450 mg N = 6	LDK378 600 mg N = 4	LDK378 750 mg N = 5
Best overall response – n (%)				
Complete response (CR)	0	0	0	0
Partial response (PR)	3 (100)	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (40.0)
Stable disease (SD)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)
Progressive disease (PD)	0	1 (16.7)	2 (50.0)	0
Unknown	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)
Overall response rate (ORR) (CR or PR)-n(%)	3 (100)	3 (50.0)	2 (50.0)	2 (40.0)
95% CI [a)]	(29.2-100)	(11.8-88.2)	(6.8-93.2)	(5.3-85.3)

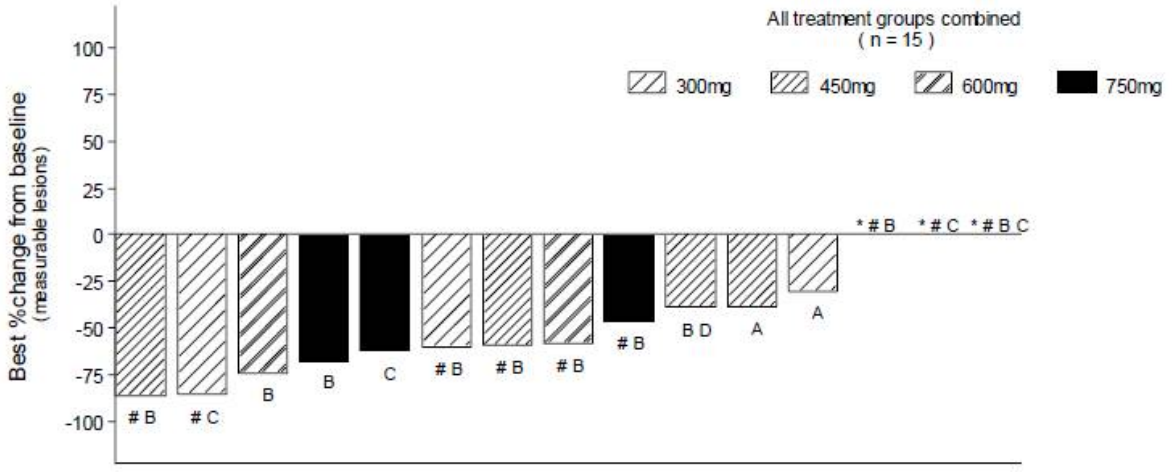
Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験- Table 14.2-1.1

a) 正確な 95% CI

最良総合効果は，RECIST 1.1 を用いた治験責任医師判定により評価した

CR 及び PR は，最初の判定日から 4 週間以上後の再評価により確定した

Figure 3-6 被験者別の治験責任医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化（X1101 試験，EAS – NSCLC）



Prior ALKi: A= ALKi-naïve, B=Crizotinib, C= CH5424802, D= ASP3026

- Best percentage change from baseline <0: 80.0% (12)

- Best percentage change from baseline >0: 0.0% (0)

- *% change in target lesion available but contradicted by overall lesion response= PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessement): 20.0% (3)

- A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.

- # PFS event

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Figure 14.2-1.1

3.2.2 BIRC 判定に基づく ORR 及び DOR

3.2.2.1 A2201 試験

（1）ORR

BIRC 判定に基づく最良総合効果で，CR が確定した被験者はみられず，PR が確定した被験者は 48 名で，ORR（95%CI）は 34.3%（26.5～42.8）であった。

日本人では PR が確定した被験者は 9 名で，ORR（95%CI）は 37.5%（18.8～59.4）であった。

Table 3-25 BIRC 判定に基づく最良総合効果及び ORR （A2201 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
Best overall response		
Partial Response (PR)	48 (34.3)	9 (37.5)
Stable Disease (SD)	42 (30.0)	5 (20.8)
Progressive Disease (PD)	15 (10.7)	2 (8.3)
Non-CR/Non-PD	20 (14.3)	6 (25.0)
Unknown (UNK)	15 (10.7)	2 (8.3)
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	48 (34.3)	9 (37.5)
95% CI [a)]	(26.5, 42.8)	(18.8, 59.4)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD)	90 (64.3)	14 (58.3)
95% CI [a)]	(55.8, 72.2)	(36.6, 77.9)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.1b, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.1bj

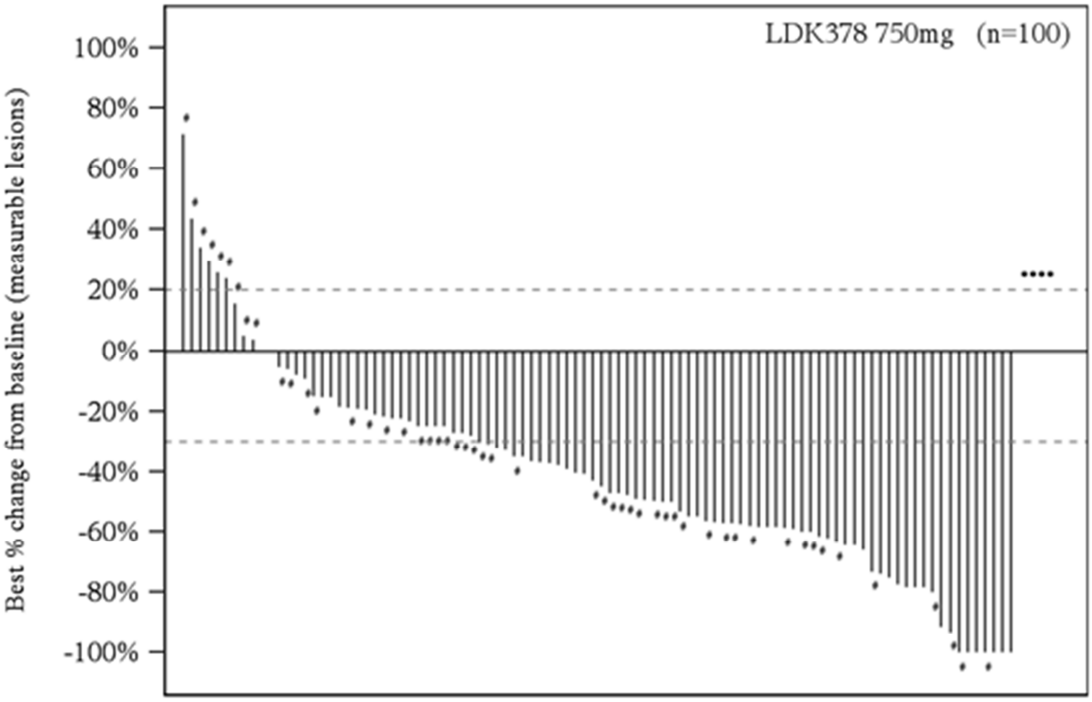
a) 正確な 95%CI

Non-CR/Non-PD：ベースライン時に測定可能病変がない（非標的病変のみの）被験者に対し，RECIST 1.1 に基づく CR 又は PD のどちらにも該当しない場合の最良総合効果を示す。

BIRC 判定では，ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者のうち，85.0%の被験者で腫瘍が縮小しており，30%以上の縮小が認められた被験者が多かった。腫瘍が増大した被験者は 9 名（9.0%）であった。

日本人では 86.7%の被験者で腫瘍が縮小しており，腫瘍が増大した被験者は 1 名（6.7%）であった。

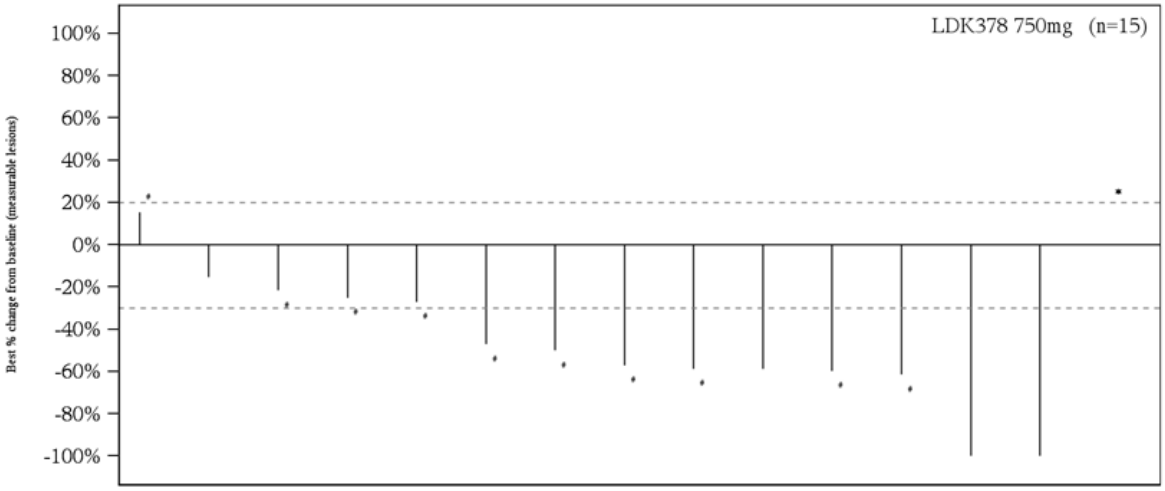
Figure 3-7 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験，FAS）



Best percentage change from baseline>0 9 (9.00%)
Best percentage change from baseline<0 85 (85.00%)
Best percentage change from baseline=0 2 (2.00%)
* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 4 (4.00%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.1b

Figure 3-8 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2201 試験日本人，FAS）



Best percentage change from baseline>0 1 (6.67%)
Best percentage change from baseline<0 13 (86.67%)
* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 1 (6.67%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Figure 14.2-1.1bj

（2）DOR

BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 48 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値は 9.2 ヵ月であった。

日本人では，BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 9 名での DOR の中央値は 9.2 ヵ月であり，3 名（33.3%）はデータカットオフ日時点で効果が継続していた。

Table 3-26 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（A2201 試験，FAS– Confirmed CR or PR）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 48	N = 9
n/N (%)	18/48 (37.5)	6/9 (66.7)
Percentiles (95% CI) (months)		
25th	5.0 (3.7, 6.3)	5.5 (1.9, 9.2)
median	9.2 (5.5, NE)	9.2 (1.9, 9.5)
75th	NE (9.5, NE)	9.5 (5.6, 9.5)
% Event-free probability estimate (95% CI):		
4 months	76.0 (59.7, 86.4)	77.8 (36.5, 93.9)
8 months	53.4 (34.2, 69.4)	55.6 (20.4, 80.5)
12 months	NE	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.3b, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.3bj

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

n: CR 又は PR が確定された被験者でのイベント数

N：CR 又は PR が確定された被験者数

3.2.2.2 A2203 試験

（1）ORR

Simon 2-stage デザインにおける BIRC 判定に基づく ORR（90% CI）は 58.9%（52.7～64.1）であった。また，Simon 2-stage デザインを考慮しない場合でも，ORR は 58.9%（90%CI: 51.1～66.3, 95%CI: 49.7～67.6）と同様の結果が得られた。

日本人では Simon 2-stage デザインを考慮しない場合の ORR は 42.1%（90%CI: 23.0～63.2, 95%CI: 54.4～93.9）であった。

Table 3-27 BIRC 判定に基づく最良総合効果及び ORR（A2203 試験，FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Best overall response - n (%)		
Partial Response (PR)	73 (58.9)	8 (42.1)
Stable Disease (SD)	22 (17.7)	7 (36.8)
Progressive Disease (PD)	11 (8.9)	2 (10.5)
Non-CR/Non-PD	8 (6.5)	2 (10.5)
Unknown (UNK)	10 (8.1)	0
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)		
UMVUE [a)]	58.9#	-
90% CI [a)]	(52.7, 64.1)	-
Naïve estimator	73 (58.9)	8 (42.1)
90% CI [b)]	(51.1, 66.3)	(23.0, 63.2)
Naïve 95% CI [b)]	(49.7, 67.6)	(20.3, 66.5)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD) - n (%)	95 (76.6)	15 (78.9)
95% CI [b)]	(68.2, 83.7)	(54.4, 93.9)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.1b, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-1.1bj

a) 帰無仮説を ORR≦35%，対立仮説を ORR>35%とした Simon 2-stage デザインに基づく UMVUE 及び 90%CI

b) Clopper-Pearson CI.

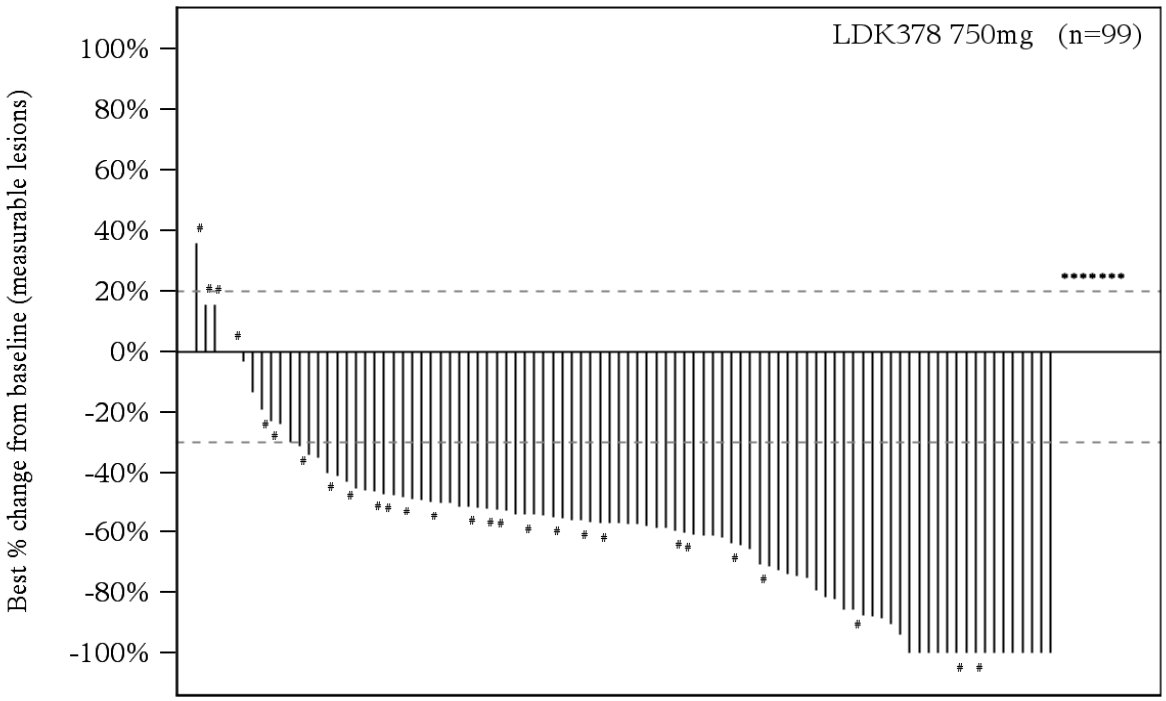
Non-CR/Non-PD：ベースライン時に測定可能病変がない（非標的病変のみの）被験者に対し，RECIST 1.1 に基づく CR 又は PD のどちらにも該当しない場合の最良総合効果を示す。

奏効例数は naïve estimator と同数のため，表中に提示しなかった。

BIRC 判定では，ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者のうち，87.9%の被験者で腫瘍が縮小しており，大部分の被験者で 30%以上の縮小が認められた。腫瘍が増大した被験者は 3 名（3.0%）のみであった。

日本人では 75.0%の被験者で腫瘍が縮小しており，腫瘍が増大した被験者は 1 名（6.3%）であった。

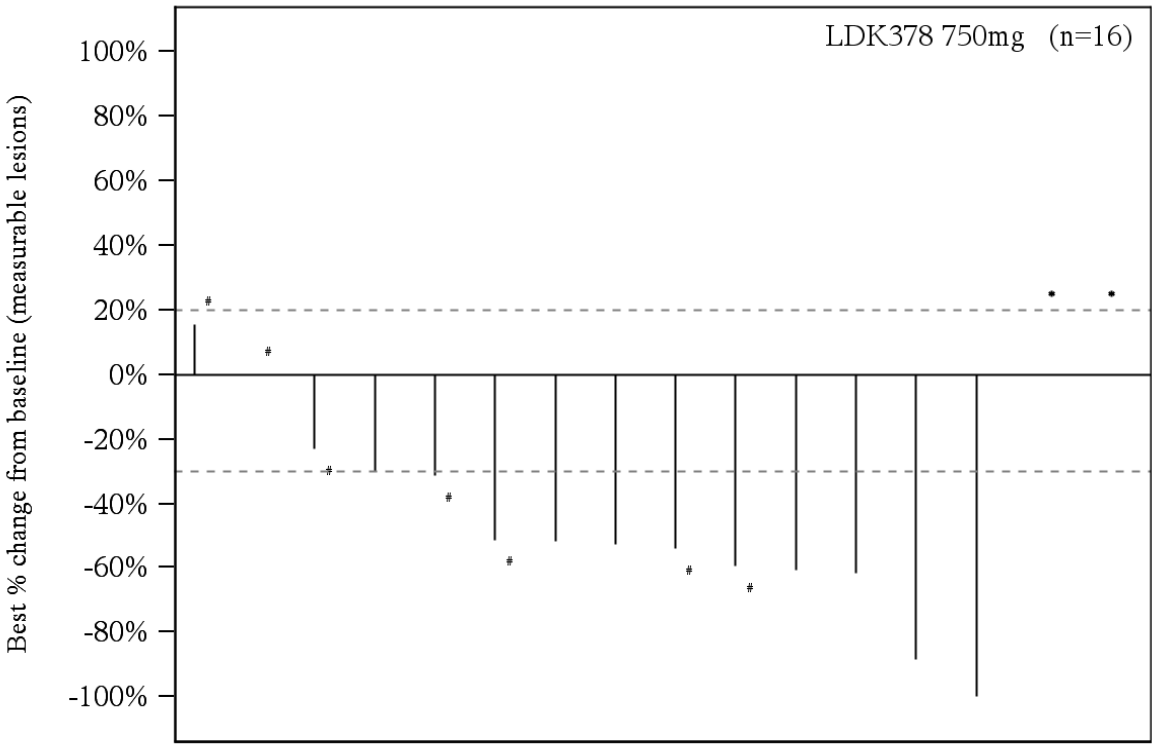
Figure 3-9 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験，FAS）



Best percentage change from baseline>0 3 (3.03%)
Best percentage change from baseline<0 87 (87.88%)
Best percentage change from baseline=0 2 (2.02%)
* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 7 (7.07%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.2-1.1b

Figure 3-10 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化-Waterfall plot（A2203 試験日本人，FAS）



Best percentage change from baseline>0 1 (6.25%)
Best percentage change from baseline<0 12 (75.00%)
Best percentage change from baseline=0 1 (6.25%)
* %change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 2 (12.50%)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
PFS event.

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Figure 14.2-1.1bj

（2）DOR

BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 73 名で， Kaplan-Meier 法で推定した DOR は中央値に達しなかった（95%CI : 9.4～NE）。

日本人では，BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 8 名で，DOR は中央値に達しなかった（95%CI : 3.5～NE）。6 名（75.0%）はデータカットオフ日時点で効果が継続していた。

Table 3-28 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（A2203 試験，FAS– Confirmed CR or PR）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 73	N = 8
n/N (%)	12/73 (16.4)	2/8 (25.0)
Percentiles (95% CI) (months)		
25th	9.4 (5.6, NE)	7.4 (3.5, NE)
median	NE (9.4, NE)	NE (3.5, NE)
75th	NE	NE (7.4, NE)
% Event-free probability estimate (95% CI):		
4 months	90.3 (79.7, 95.6)	85.7 (33.4, 97.9)
8 months	75.6 (58.5, 86.4)	57.1 (7.6, 88.6)
12 months	NE	NE

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.3b, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-1.3bj

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

n: CR 又は PR が確定された被験者でのイベント数

N：CR 又は PR が確定された被験者数

3.2.2.3 X2101 試験

（1）ORR

BIRC による画像評価が可能であった 230 名（CEAS-NSCLC）において，BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR と確定された被験者は 5 名，PR と確定された被験者は 111 名であり，ORR（95%CI）は 50.4%（43.8～57.1）であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者での ORR は 45.1%（37.1～53.3），ALK 阻害剤未治療の被験者での ORR は 61.0%（49.2～72.0）と，ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず高い ORR が得られた。

Table 3-29 BIRC 判定に基づく最良総合効果及び ORR（X2101 試験，CEAS-NSCLC 750 mg）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 153	N = 140	N = 13	N = 77	N = 230
Best overall response, n (%)					
Complete response (CR)	4 (2.6)	4 (2.9)	0	1 (1.3)	5 (2.2)
Partial response (PR)	65 (42.5)	63 (45.0)	2 (15.4)	46 (59.7)	111 (48.3)
Stable disease (SD)	37 (24.2)	34 (24.3)	3 (23.1)	17 (22.1)	54 (23.5)
Progressive disease (PD)	20 (13.1)	19 (13.6)	1 (7.7)	5 (6.5)	25 (10.9)

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 153	N = 140	N = 13	N = 77	N = 230
Unknown	27 (17.6)	20 (14.3)	7 (53.8)	8 (10.4)	35 (15.2)
Overall response rate (ORR) (CR or PR), n (%)	69 (45.1)	67 (47.9)	2 (15.4)	47 (61.0)	116 (50.4)
95% CI [e]	(37.1-53.3)	(39.3-56.5)	(1.9-45.4)	(49.2-72.0)	(43.8-57.1)

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1e

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

e) 正確な 95% CI

最良総合効果は，RECIST 1.0 を用いた BIRC 判定により評価した

CR 及び PR は，最初の判定日から 4 週間以上後の再評価により確定した

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

(2) DOR

BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 116 名では，イベント数が少なく DOR の中央値は推定できなかった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある 69 名での DOR の中央値（95%CI）は 7.06 ヵ月（5.59～NE）であり，ALK 阻害剤未治療の 47 名ではイベント数が少なく DOR の中央値を推定できなかった。

Table 3-30 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（X2101 試験, CEAS-NSCLC 750 mg– Confirmed CR or PR）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 69	N = 67	N = 2	N = 47	N = 116
No. of events, n (%)	30 (43.5)	29 (43.3)	1 (50.0)	7 (14.9)	37 (31.9)
Progression	27 (39.1)	26 (38.8)	1 (50.0)	7 (14.9)	34 (29.3)
Death	3 (4.3)	3 (4.5)	0	0	3 (2.6)
No. of patients censored	39 (56.5)	38 (56.7)	1 (50.0)	40 (85.1)	79 (68.1)
Kaplan-Meier estimates (%) DOR rate [95% CI] at:					
3 months	86.2 [75.1, 92.6]	87.3 [76.2, 93.5]	50.0 [0.6, 91.0]	95.6 [83.5, 98.9]	90.0 [82.7, 94.4]
6 months	55.5 [40.6, 68.0]	56.2 [41.1, 68.8]	NE [NE, NE]	84.0 [67.1, 92.6]	67.3 [56.2, 76.1]
12 months	35.8 [20.3, 51.6]	36.2 [20.5, 52.2]	NE [NE, NE]	78.4 [57.8, 89.7]	52.5 [39.1, 64.3]

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 69	N = 67	N = 2	N = 47	N = 116
25th percentile (month) [95%CI]	4.73 [3.38, 5.59]	4.73 [3.38, 5.62]	2.79 [2.79, NE]	NE [4.34, NE]	5.55 [4.30, 6.93]
Median (month) [95%CI]	7.06 [5.59, NE]	7.06 [5.59, NE]	NE [2.79, NE]	NE [NE, NE]	NE [7.10, NE]
75th percentile (month) [95%CI]	NE [9.69, NE]	NE [9.69, NE]	NE [2.79, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.4e

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

N：本解析に含まれる全被験者

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

3.2.3 PFS

3.2.3.1 A2201 試験

データカットオフ日（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 82 件であり，58 名（41.4%）の被験者は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの理由は，イベントなしが大半（51 名：36.4%）を占めた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.7]。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 5.7 ヵ月（5.3～7.4）であった。また，4 ヵ月無増悪生存率は 65.8%，12 ヵ月無増悪生存率は 24.5%であった。

日本人では，データカットオフ日時点の治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 16 件であり，8 名（33.3%）の被験者は打ち切りとされた。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 6.6 ヵ月（3.7～9.3）であった。また，4 ヵ月無増悪生存率は 72.7%，12 ヵ月無増悪生存率は推定できなかった。

Table 3-31　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS（A2201 試験, FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Number of patients with PFS event, n (%)	82 (58.6)	16 (66.7)
Percentiles (95% CI) (months)		
25th	3.5 (2.1, 3.7)	3.7 (0.2, 5.5)
median	5.7 (5.3, 7.4)	6.6 (3.7, 9.3)
75th	11.1 (9.2, NE)	11.1 (7.3, NE)
% Event-free probability estimate (95% CI):		
4 months	65.8 (57.1, 73.1)	72.7 (49.1, 86.7)
8 months	36.3 (27.1, 45.5)	40.9 (20.9, 60.1)
12 months	24.5 (14.4, 35.9)	NE
15 months	NE	—

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.6a, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.6aj

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

N: 本解析に含まれる全被験者

3.2.3.2　A2203 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 40 件であり，84 名（67.7%）の被験者は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの理由は，イベントなしが大半（77 名，62.1%）を占めた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.7]。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 11.1 ヵ月（9.3～NE）であった。また，4 ヵ月無増悪生存率は 83.3%，12 ヵ月無増悪生存率は 40.3%であった。

日本人では，データカットオフ日時点の治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 11 件であり，8 名（42.1%）の被験者は打ち切りとされた。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 9.2 ヵ月（3.8～11.1）であった。また，4 ヵ月無増悪生存率は 73.7%，12 ヵ月無増悪生存率は 16.4%であった。

Table 3-32　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS（A2203 試験, FAS）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Number of patients with PFS event, n (%)	40 (32.3)	11 (57.9)
Percentiles (95% CI) (months)		
25th	6.9 (4.2, 9.2)	3.8 (1.7, 9.2)
median	11.1 (9.3, NE)	9.2 (3.8, 11.1)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
75th	12.8 (11.1, NE)	11.1 (9.2, 12.8)
% Event-free probability estimate (95% CI):		
4 months	83.3 (75.3, 88.9)	73.7 (47.9, 88.1)
8 months	70.3 (60.3, 78.2)	61.4 (35.4, 79.5)
12 months	40.3 (19.7, 60.2)	16.4 (1.0, 49.3)
15 months	NE	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.6a, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-1.6aj

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

N：本解析に含まれる全被験者

3.2.3.3 X2101 試験

EAS-NSCLC（232 名）において，データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 114 件であり，118 名（50.9%）の被験者は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの主な理由は，イベントなしが 89 名（38.4%），新たな抗腫瘍療法の開始が 9 名（3.9%）で，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，8.21 ヵ月（6.67～10.12）であった。また，6 ヵ月無増悪生存率は 58.8%，12 ヵ月無増悪生存率は 38.9%であった。

ALK 阻害剤による治療歴のある被験者（155 名）での PFS イベント数は 88 件であり，67 名（43.2%）は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの主な理由はイベントなしが 47 名（30.3%），新たな抗腫瘍療法の開始が 6 名（3.9%）で，PFS の中央値（95%CI）は 6.80 ヵ月（5.39～8.38）であった。ALK 阻害剤未治療の被験者（77 名）での PFS イベント数は 26 件であり，51 名（66.2%）は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの主な理由はイベントなしが 42 名（54.5%），新たな抗腫瘍療法の開始が 9 名（11.7%）で，PFS の中央値（95%CI）は推定できなかった[5.3.5.3-2-Table 14.2-1.6b]。また，12 ヵ月無増悪生存率は，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 28.3%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 60.9%であった。

なお，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，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 9.03 ヵ月（6.93～10.97），ALK 阻害剤による治療歴のある被験者では 6.93 ヵ月（5.55～8.67），ALK 阻害剤未治療の被験者では 18.40 ヵ月（11.10～NE）であった。

Table 3-33　Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS（X2101 試験, EAS-NSCLC 750 mg）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients [d]
	All patients with prior ALK inhibitor [a]	Patients with PD during last prior ALK inhibitor [b]	Patients without PD during last prior ALK inhibitor [c]		
	N = 155	N = 142	N = 13	N = 77	N = 232
Number of PFS events, n (%)	88 (56.8)	79 (55.6)	9 (69.2)	26 (33.8)	114 (49.1)
Progression	73 (47.1)	67 (47.2)	6 (46.2)	22 (28.6)	95 (40.9)
Death	15 (9.7)	12 (8.5)	3 (23.1)	4 (5.2)	19 (8.2)
Number of patients Censored	67 (43.2)	63 (44.4)	4 (30.8)	51 (66.2)	118 (50.9)
Kaplan-Meier estimates (%) PFS rate [95% CI] at					
3 months	73.7 [65.7, 80.1]	74.6 [66.3, 81.2]	61.4 [26.6, 83.5]	87.5 [77.4, 93.3]	78.3 [72.2, 83.2]
6 months	53.7 [44.7, 61.8]	54.6 [45.3, 63.0]	40.9 [12.7, 67.9]	68.9 [56.2, 78.6]	58.8 [51.6, 65.3]
12 months	28.3 [18.9, 38.5]	30.1 [19.9, 40.9]	10.2 [0.6, 36.4]	60.9 [47.3, 72.0]	38.9 [30.6, 47.2]
25th percentile PFS (month) [95% CI]	2.89 [2.60, 4.27]	2.89 [2.63, 4.44]	1.45 [0.13, 4.90]	5.52 [4.17, 6.90]	4.17 [2.79, 4.63]
Median PFS (month) [95% CI]	6.80 [5.39, 8.38]	6.90 [5.52, 8.67]	4.90 [0.56, 7.20]	NE [8.31, NE]	8.21 [6.67, 10.12]
75th percentile PFS (month) [95% CI]	12.48 [9.76, 12.78]	12.48 [10.12, 12.78]	7.20 [3.06, NE]	NE [NE, NE]	13.73 [12.58, NE]

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.5b

a) ALK 阻害剤の前治療歴のある被験者はすべてクリゾチニブ治療を行っており，そのうち 5 名はアレクチニブの前治療歴も有し，セリチニブ投与の直前に使用されていた。

b) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられた被験者

c) 最後の ALK 阻害剤前治療中又は最終投与後 2 週間以内に病勢進行がみられなかった被験者

d) All patients：セリチニブ 750 mg 投与を行ったすべての *ALK* 融合遺伝子 NSCLC の被験者

パーセンタイル値及びその 95% CI は，Brookmeyer and Crowley 法を用いた PROC LIFETEST プロシジャの出力に基づく。

% Event-free probability estimate は，ある被験者が特定の時点までイベントを発現しない（event-free である）確率の推定値（%）を示し，Kaplan-Meier 法を用いて算出した（CI の算出は Greenwood の公式に基づく）。

N：本解析に含まれる全被験者

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

3.2.4　頭蓋内病変の奏効率（OIRR）

3.2.4.1　A2201 試験

FAS 140 名のうち 20 名にベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められた。この 20 名での治験責任医師判定に基づく OIRR（95%CI）は 35.0%（15.4～59.2）（CR：2 名，PR：5 名），DCR（95%CI）は 80.0%（56.3～94.3）（SD：9 名）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.2a]。

日本人では，24 名のうち 4 名にベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められ，この 4 名での治験責任医師判定に基づく OIRR，DCR（95%CI）はともに 50.0%（6.8～93.2）（PR：2 名）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.2-1.2aj]。

3.2.4.2 A2203 試験

FAS 124 名のうち 10 名にベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められた。この 10 名での治験責任医師判定に基づく OIRR（95%CI）は 20.0%（2.5～55.6）（PR：2 名），DCR（95%CI）は 80.0%（44.4～97.5）（PR：2 名，SD：6 名）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.2a]。

日本人では，ベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められた被験者はいなかった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-1.2aj]。

3.2.4.3 X2101 試験

EAS-NSCLC（232 名）のうち 14 名にベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められた。この 14 名での治験責任医師判定に基づく OIRR（95%CI）は 50.0%（23.0～77.0）（CR: 1 名，PR: 6 名）であった。ALK 阻害剤による治療歴のある被験者では，10 名中 4 名に PR が，ALK 阻害剤未治療の被験者では 4 名中 1 名に CR，2 名に PR が認められた[5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1k]。

3.2.5 OS

3.2.5.1 A2201 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，140 名中 39 名の死亡が報告され，101 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は，生存が 100 名（71.4%），追跡調査不能が 1 名（0.7%）で，OS の中央値（95%CI）は 14.0 ヵ月（10.3～14.0）であった。また，Kaplan-Meier 法で推定した 4 ヵ月生存率は 87.7%，12 ヵ月生存率は 54.9%であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-1.7]。

3.2.5.2 A2203 試験

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，124 名中 13 名の死亡が報告され，111 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は，生存が 110 名（88.7%），追跡調査不能が 1 名（0.8%）で，OS の中央値には達しなかった。また，Kaplan-Meier 法で推定した 4 ヵ月生存率は 95.1%，12 ヵ月生存率は 81.5%であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-1.7]。

3.2.5.3 X2101 試験

本試験では，セリチニブ 750 mg QD を投与された NSCLC 被験者における OS の評価を実施することを治験実施計画書の Amendment 5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて追加した。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，232 名中 55 名の死亡が報告され，177 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は，生存が 144 名（81.4%），追跡調査不能が 33 名

（18.6%）で，OS の中央値はイベント数が少なく推定できなかった。また，6 ヵ月生存率は 84.0%，12 ヵ月生存率は 70.2%であった。

ALK 阻害剤による治療歴のある被験者では，155 名中 44 名の死亡が報告され，111 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は，生存が 87 名（78.4%），追跡調査不能が 24 名（21.6%）であった。ALK 阻害剤未治療の被験者では，77 名中 11 名の死亡が報告され，66 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は，生存が 57 名（86.4%），追跡調査不能が 9 名（13.6%）であった。ALK 阻害剤による治療歴のある被験者，ALK 阻害剤未治療の被験者ともに OS の中央値は推定できず，12 ヵ月生存率は ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 65.1%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 80.2%であった[5.3.5.3-2-Table 14.2-1.6b, Table 14.2-2.1b]。

3.2.6 PRO

PRO は第 II 相試験のみで評価したため，A2201 試験及び A2203 試験の結果を示す。

3.2.6.1 A2201 試験

EORTC QLQ-C30

全般的健康状態/QOL スコアのベースラインからの平均変化量は，投与期間を通じてほぼ 0 であり，QOL が悪化することなく維持された[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-6.9, Figure 14.2-6.2]。

また，ベースラインと，少なくとも 1 回ベースライン後の EORTC QLQ-C30 評価を行った被験者 125 名では，ベースラインからの最大変化で全般的健康状態/QOL が改善した被験者は 69 名（55.2%），悪化した被験者は 26 名（20.8%），変化なしが 30 名（24.0%）で，身体機能，社会機能でも同様の傾向がみられた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-6.3]。

LCSS

LCSS total score，平均症状負荷指数，個々の症状尺度（疼痛，咳嗽，呼吸困難）スコアは，投与期間を通じて改善が持続した[5.3.5.2-1-A2201 試験-ad-Table 14.2-6.7, Figure 14.2-6.1]。また，症状スコアのベースラインからの最大変化の評価では，LCSS total score が改善した被験者は 77.9%，疼痛，呼吸困難，咳嗽のスコアが改善した被験者はそれぞれ 70.7%，72.1%，66.7%と，大半の被験者で改善がみられた[5.3.5.2-1-A2201 試験-ad-Figure 14.2-6.4]。

日本人では，被験者数が少なく直接的な比較は困難であるものの，全体と同様な LCSS の改善傾向がみられた[5.3.5.3-8-A2201 試験-Table 14.2-6.7j, Figure 14.2-6.1j]。

3.2.6.2 A2203 試験

EORTC QLQ-C30

全般的健康状態/QOL スコアのベースラインからの平均変化量は，投与期間を通じてほぼ 0 を超えており，QOL が悪化することなく維持された[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-6.9, Figure 14.2-6.2]。また，ベースラインと，少なくとも 1 回ベースライン後の EORTC QLQ-C30 評価を行った

被験者 117 名では，ベースラインからの最大変化で全般的健康状態/QOL が改善した被験者は 70 名（59.8%），悪化した被験者は 18 名（15.4%），変化なしが 29 名（24.8%）で，身体機能，社会機能でも同様の傾向がみられた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.2-6.3]。

LCSS

LCSS total score，平均症状負荷指数，個々の症状尺度（疼痛，咳嗽，呼吸困難）スコアは，投与期間を通じて改善が持続した[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-6.7, Figure 14.2-6.1]。また，症状スコアのベースラインからの最大変化の評価では，LCSS total score が改善した被験者は 82.1%，疼痛，呼吸困難，咳嗽のスコアが改善した被験者はそれぞれ 72.2%，70.7%，75.2%と，大半の被験者で改善がみられた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.2-6.4]。

日本人では，被験者数が少なく直接的な比較は困難であるものの，全体と同様な LCSS の改善傾向がみられた[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.2-6.7j, Figure 14.2-6.1j]。

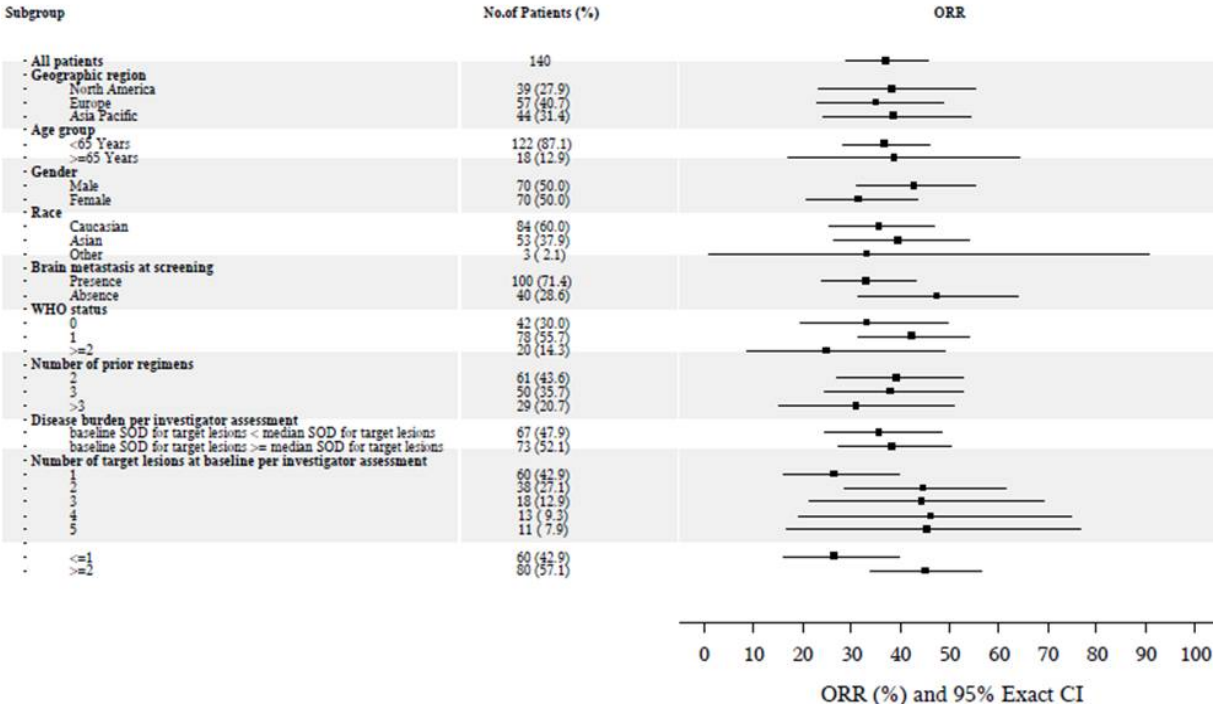
3.3 部分集団における結果の比較

本項では，背景因子別の ORR について第 II 相試験及び X2101 試験の結果を示した。また，X2101 試験では，ベースラインでの脳転移の有無別の ORR，DOR，PFS の結果も示した。

3.3.1 A2201 試験

背景因子別の 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）であった。その他の部分集団では，ORR の差は 15%以下で 95%CI も重なっており，部分集団間で明らかな違いは示唆されなかった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.1d]。

Figure 3-11　部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験, FAS）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.2a

ベースラインでの脳転移の有無別

ベースラインで脳転移を伴う被験者においても，抗腫瘍効果が認められた。脳転移がみられなかった被験者と脳転移があった被験者の間で ORR の差は 15%以下で 95%CI も重なっていた。DOR，PFS のいずれも脳転移がみられなかった被験者では中央値に達しなかった。

Table 3-34　ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR，DOR，PFS（A2201 試験, FAS）

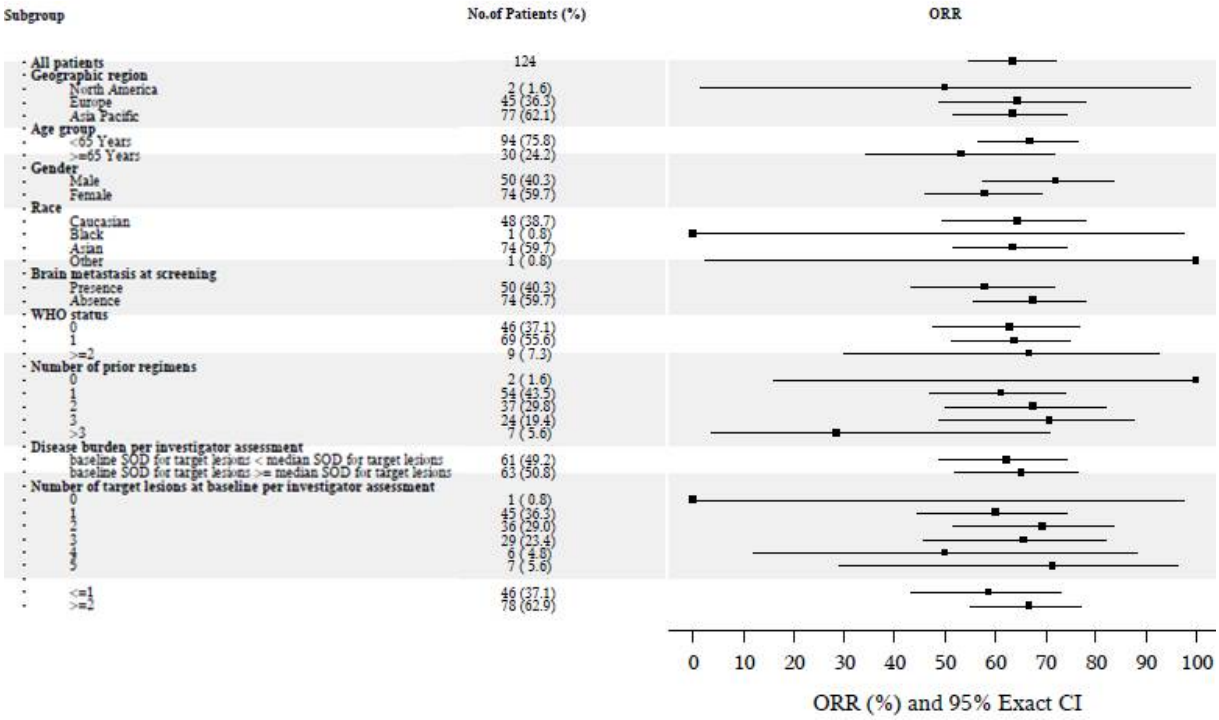
Efficacy parameters	Brain metastases at baseline (N=100)	No brain metastases at baseline (N=40)
ORR n (%) (95% CI)	33 (33.0) (23.9, 43.1)	19 (47.5) (31.5, 63.9)
Median DOR (months) (95% CI)	6.1 (5.4, NE)	NE (4.0, NE)
Median PFS (months) (95% CI)	5.4 (4.7, 6.4)	NE (5.7, NE)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.1d, Table 14.2-1.3c, Table 14.2-1.6c

3.3.2　A2203 試験

背景因子別の ORR は，n が少なく意味のある比較が困難であった部分集団を除き，いずれの部分集団でも ORR の差は 15%以下で 95%CI も重なっており，部分集団間で明らかな違いは示唆されなかった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.1d]。

Figure 3-12　部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（A2203 試験, FAS）



Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.2-1.2a

ベースラインでの脳転移の有無別

ベースラインで脳転移を伴う被験者においても，抗腫瘍効果が認められた。脳転移がみられなかった被験者と脳転移があった被験者の間で ORR の差は 15%以下で 95%CI も重なっていた。DOR，PFS のいずれも脳転移の有無別に明らかな違いはみられなかった。

Table 3-35　ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR，DOR，PFS（A2203 試験, FAS）

Efficacy parameters	Brain metastases at baseline (N=50)	No brain metastases at baseline (N=74)
ORR n (%) (95% CI)	29 (58.0) (43.2, 71.8)	50 (67.6) (55.7, 78.0)
Median DOR (months) (95% CI)	9.1 (7.5, NE)	10.8 (9.3, 10.8)
Median PFS (months) (95% CI)	10.8 (7.3, NE)	11.1 (9.2, 12.8)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.2-1.1d, Table 14.2-1.3c, Table 14.2-1.6c

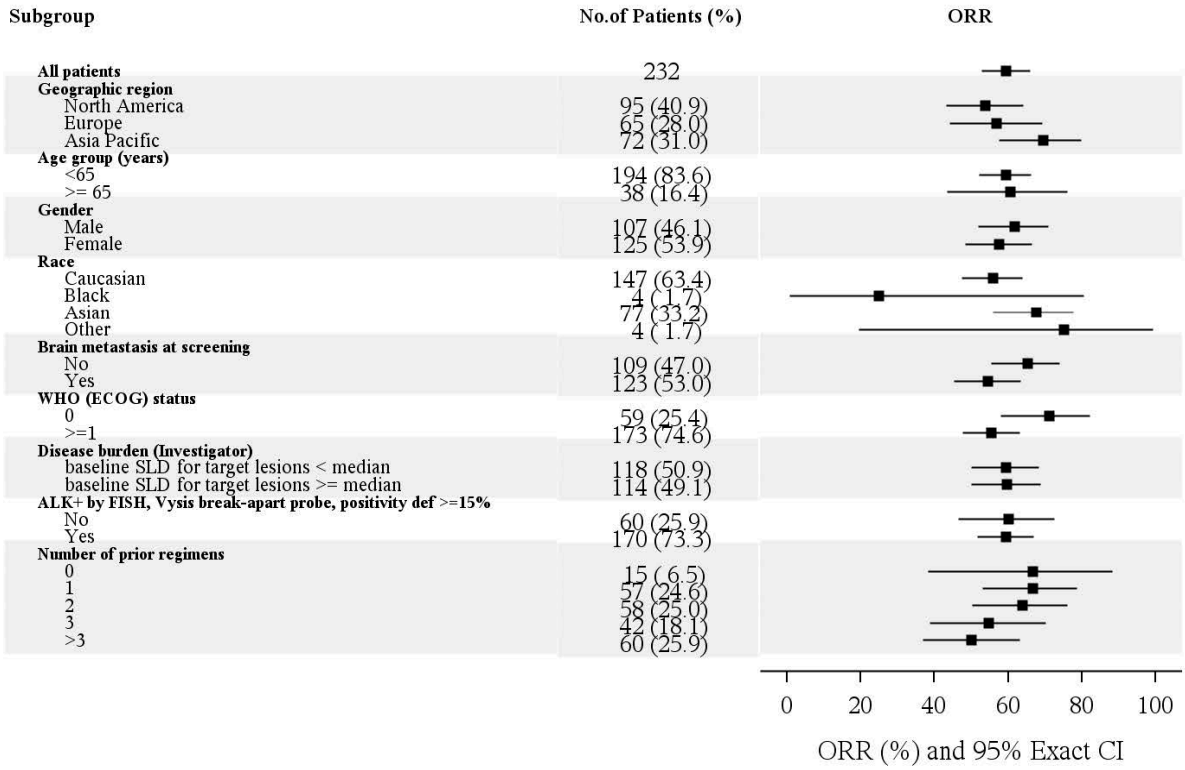
3.3.3　X2101 試験

背景因子別

背景因子別の ORR では，実施地域（北米，ヨーロッパ，アジア太平洋），ECOG (WHO) PS（0，1 以上），前治療の数（0，1，2，3，4 以上）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，実施地域が北米で 53.7%（43.2～64.0），ヨーロッパで

56.9%（44.0～69.2），アジア太平洋で 69.4%（57.5～79.8），ECOG (WHO) PS が 0 で 71.2%（57.9～82.2），1 以上で 55.5%（47.8～63.0），前治療の数が 0 で 66.7%（38.4～88.2），1 で 66.7%（52.9～78.6），2 で 63.8%（50.1～76.0），3 で 54.8%（38.7～70.2%），4 以上で 50.0%（36.8～63.2）であった[5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1c2]。その他の部分集団では，n が少なく意味のある比較が困難であった部分集団を除き，いずれの部分集団でも ORR の差は 15%以下で，部分集団間で明らかな違いは示唆されなかった。

Figure 3-13　部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（X2101 試験, EAS-NSCLC 750 mg）



Source: 5.3.5.3-2-Figure 14.2-1.2e2
データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日

ベースラインでの脳転移の有無別

ベースラインで脳転移を伴う被験者においても，抗腫瘍効果が認められた。脳転移がみられなかった被験者と脳転移があった被験者に比べて ORR，DOR，PFS のいずれも良好な傾向はみられたが，明らかな違いは示唆されなかった。

Table 3-36　ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR, DOR, PFS（X2101 試験, EAS-NSCLC 750 mg）

	Brain metastases at baseline		No brain metastases at baseline	
Efficacy parameters	n	Parameter (95% CI)	n	Parameter (95% CI)
ORR (%)	123	54.5 (45.2, 63.5)	109	65.1 (55.4, 74.0)
Median DOR (months)	67	7.00 (5.45, 9.69)	71	NE [a)] (9.69, NE)
Median PFS (months)	123	6.90 (5.39, 8.38)	109	11.50 (6.67, NE)

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1c2, Table 14.2-1.4c2, Table 14.2-1.5c2

a) DOR rate at 6 months: 70.0% (95% CI: 56.5, 80.1); at 12 months: 53.8% (95% CI: 33.1, 70.7).

ORR, DOR, PFS は RECIST に従い，脳を含むすべての病変での奏効に基づき評価した。

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

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

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こと。なお，患者の状態により適宜減量する。

4.1　用法・用量の検討

4.1.1　MTD の決定

X2101 試験及び X1101 試験の用量漸増パートでは，安全性データ，ベイズ流ロジスティック回帰モデル（Bayesian logistic regression model，BLRM）に基づく Cycle 1 の DLT 発現確率，PK データなどの結果を基に，いずれの試験も MTD は 750 mg QD に決定された [2.7.4-1.2.3 項]。

X2101 試験

X2101 試験の用量漸増パートでは，50 mg QD から投与を開始し 750 mg QD まで増量された。750 mg QD までに Dose-determining set の 54 名中 6 名（400 mg QD, 600 mg QD, 750 mg QD で各 2 名）の DLT が Cycle 1 で認められた。次用量決定レビュー会議で議論した結果，BLRM に基づき 900 mg QD への増量は可能であったものの，750 mg QD では持続する Grade 1～2 の悪心，嘔吐，下痢のために Cycle 1 以降に減量を要する場合が多く，さらに Cycle 1 以降に Grade 3 以上の ALT 増加や AST 増加も少数の被験者で認められたことから，増量は行わなかった。MTD は 750 mg QD とし，投与拡大パートで用いる用法・用量は，以下の点を考慮して 750 mg QD に決定された。

- 用量漸増パートにおける予備的な抗腫瘍効果の検討では，400 mg QD 以上の用量で奏効が得られていた。しかしながら，PR が得られていた 24 名のうち，最後の次用量決定レビュー会議時に PD と判定されたのはいずれも 400 mg QD を投与された被験者であったため，効果の持続を最大化するためには，400 mg QD より高用量が必要であると考えられた。

- 安全性の観点では，750 mg QD は忍容可能であり，400 mg～700 mg QD と比べて有害事象の発現率に明らかな違いはみられなかった。
- *ALK* 遺伝子陽性 NSCLC を異種移植したクリゾチニブ抵抗性モデルでは，最大の腫瘍増殖抑制作用を得るのに必要なセリチニブの曝露量は，ヒトにおける 400 mg～700 mg QD 投与時の曝露量を超えていた。ヒトにおけるセリチニブ 750 mg QD 投与時に得られる曝露量では，いくつかのクリゾチニブ抵抗性モデルでは強力な増殖抑制作用を示したが，より高い曝露量が必要なモデルもあり，抗腫瘍効果を最大化するためには 750 mg QD が望ましいと考えられた [2.6.2-2.3 項]。

X1101 試験

X1101 試験の用量漸増パートでは，X2101 試験の予備的データから DLT の発現がみられなかった 300 mg QD から投与を開始し 750 mg QD まで増量された。

750 mg QD コホートの次用量決定レビュー会議で議論した結果，BLRM に基づき 900 mg QD への増量は可能であったものの，600 mg QD 以上で Grade 1～2 の悪心や下痢などの胃腸症状がみられたこと，750 mg QD の 6 名中 4 名に Cycle 1 又は Cycle 2 で肝機能検査値の上昇がみられたこと，750 mg QD の 6 名中 4 名が Cycle 1 又は Cycle 2 Day 1 までに有害事象（主に肝機能検査値異常）によりセリチニブの休薬を要したことから増量は行わず，日本人での MTD 及び投与拡大パートの用量は 750 mg QD に決定された。

以上より，X2101 試験及び X1101 試験の投与拡大パート，第 II 相試験である A2201 試験及び A2203 試験では，750 mg QD を用いて実施された。

4.1.2 用量－反応関係

有効性

A2201 試験，A2203 試験，及び X2101 試験の成績から，セリチニブ 750 mg QD の *ALK* 融合遺伝子陽性の 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 試験で 56.4%，DOR はそれぞれ 9.2 ヵ月，8.3 ヵ月，PFS はそれぞれ 5.7 ヵ月，6.9 ヵ月であり，既存の 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）］と比べて優れていると考えられた [Fossella et al. 2000], [Shepherd et al. 2000], [Hanna et al. 2004], [Shaw et al. 2013]。ALK 阻害剤未治療の被験者に対する ORR（A2203 試験 63.7%，X2101 試験 72.3%），DOR（9.3 ヵ月，17.0 ヵ月），及び PFS（11.1 ヵ月，18.4 ヵ月）は，少なくとも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]。

X2101 試験の用量別の解析では，セリチニブ 750 mg QD 未満の用量での被験者数は少なく結果の解釈には留意が必要であるが，高用量（600 mg QD 以上）の方が低用量（600 mg QD 未満）に比べて奏効が早く得られ，DOR は 600 mg QD，次いで 750 mg QD で長かった。

安全性

A2201 試験，A2203 試験，及び X2101 試験の成績から，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対するセリチニブ 750 mg QD の忍容性は概して良好であった。頻度の高かった事象は，消化器毒性（悪心，下痢，嘔吐），トランスアミナーゼ上昇（ALT 増加，AST 増加），疲労，食欲減退，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，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で管理可能であった。X2101 試験の用量別の解析では，750 mg QD 群で 400 mg～700 mg QD 群と比べて有害事象の発現頻度が高い事象も見られたものの，有害事象の種類，重症度，並びに投与中止に至った事象に 750 mg QD 群と 400 mg - 700 mg QD 群で大きな違いはみられなかった[2.7.4-2 項]。

4.1.3 血中濃度－反応関係

定常状態のトラフ濃度（平均値）と奏効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 の増大に対するオッズ比の増加は 1.13（90%CI: 0.96～1.34）であった [2.7.2-3.7.1 項]。

4.1.4 部分集団での検討

3.3項に示したとおり，A2201 試験では標的病変の数（1 以下，2 以上），及び ECOG (WHO) PS（0，1，2）で，X2101 試験では ECOG (WHO) PS（0，1 以上），実施地域（北米，ヨーロッパ，アジア太平洋），前治療の数（0，1，2，3，4 以上）で部分集団別の ORR に 15%以上の差がみられたものの，その他の部分集団では，部分集団間で ORR に大きな違いはみられなかった。A2203 試験では，部分集団間で ORR に大きな違いはみられなかった。以上のとおり，一部の部分集団で ORR が低い傾向もみられたが，セリチニブの抗腫瘍効果は概ね一律に認められることが示唆された。また，A2201 試験及び A2203 試験では，日本人の有効性成績は試験全体と同様であった。安全性プロファイルについても，部分集団による大きな違いはみられなかった[2.7.4-5 項]。また，日本人と試験全体との比較では，日本人で悪心やトランスアミナーゼの上昇などの肝毒性の発現率がやや高かったものの，有害事象の種類，発現頻度，重症度，並びに投与中止に至った事象に大きな違いはみられず，セリチニブの休薬又は減量により管理可能であった。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

5.1.1 A2201 試験のアップデート

A2201 試験についてアップデート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の主な結果を以下に要約する。本アップデートでのフォローアップ期間（投与開始日～データカットオフ日）の中央値（範囲）は 11.3 ヵ月（0.1～18.9）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[5.3.5.2-1-A2201 試験-update]。

- 治験責任医師判定に基づく ORR（95%CI）は 38.6%（30.5～47.2）であった。主解析時と比べ CR 又は PR が確定した被験者は 2 名増加した。
- 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 54 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 9.7 ヵ月（7.1～11.1）であった。
- 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 5.7 ヵ月（5.4～7.6）であった。
- Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95%CI）は 14.9 ヵ月（13.5～NE）であった。

5.1.2 X2101 試験の最新アップデート

X2101 試験について最新アップデート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の主な結果を要約する。本最新アップデートでのフォローアップ期間（投与開始日～データカットオフ日）の中央値（範囲）は 8.9 ヵ月（0.1～24.4）であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.7d]。本最新アップデートの結果，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 被験者に対するセリチニブ 750 mg QD の投与による高い ORR と DOR の持続が認められ，また，この抗腫瘍効果の持続は ALK 阻害剤の治療歴の有無にかかわらず認められた。

なお，本項ではセリチニブ 750 mg QD が投与された 246 名の FAS-NSCLC 750 mg 集団での結果を提示した。

5.1.2.1 奏効に関する評価項目（ORR，DOR，TTR）

ORR

治験責任医師判定に基づく ORR（95%CI）は 61.8%（55.4～67.9）であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者での ORR（95%CI）は 56.4%（48.5～64.2），ALK 阻害剤未治療の被験者では 72.3%（61.4～81.6）であり，ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず高い ORR が得られた。

Table 5-1　治験責任医師判定に基づく最良総合効果及び奏効率（最新アップデート）（X2101 試験，FAS-NSCLC 750 mg）

	NSCLC with prior ALK inhibitor			NSCLC ALK inhibitor naïve patients	All NSCLC patients
	All patients with prior ALK inhibitor	Patients with PD during last prior ALK inhibitor	Patients without PD during last prior ALK inhibitor		
	N = 163 n (%)	N = 149 n (%)	N = 14 n (%)	N = 83 n (%)	N = 246 n (%)
Best overall response					
Complete response (CR)	3 (1.8)	3 (2.0)	0	1 (1.2)	4 (1.6)
Partial response (PR)	89 (54.6)	83 (55.7)	6 (42.9)	59 (71.1)	148 (60.2)
Stable disease (SD)	29 (17.8)	28 (18.8)	1 (7.1)	14 (16.9)	43 (17.5)
Progressive disease (PD)	16 (9.8)	15 (10.1)	1 (7.1)	0	16 (6.5)
Unknown	26 (16.0)	20 (13.4)	6 (42.9)	9 (10.8)	35 (14.2)
Overall response rate (ORR) (CR or PR), n (%)	92 (56.4)	86 (57.7)	6 (42.9)	60 (72.3)	152 (61.8)
95% CI [a)]	[48.5-64.2]	[49.4-65.8]	[17.7-71.1]	[61.4-81.6]	[55.4-67.9]

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

a) 正確な 95% CI

最良総合効果は，RECIST 1.0 を用いた治験責任医師判定により評価した

CR 及び PR は，最初の判定日から 4 週間以上後の再評価により確定した

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

DOR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 152 名で，Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 9.72 ヵ月（8.31～11.40）であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある 92 名での DOR の中央値（95%CI）は 8.25 ヵ月（6.80～9.69）であり，ALK 阻害剤未治療の 60 名での DOR の中央値（95%CI）は 17.02 ヵ月（11.27～NE）であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.4h]。また，アレクチニブによる治療歴のある 5 名のうち 2 名で PR が得られ，それぞれ DOR は 5.4 ヵ月及び 9.9 ヵ月であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Listing 14.2-1.2a]。

TTR

治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 152 名で，TTR の中央値（範囲）は 6.1 週（3.0～42.1）であり，多くの被験者（82.9%）は，12 週以内に奏効が得られていた [5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-3.1f2]。また，ALK 阻害剤による治療歴のある 92 名及び ALK 阻害剤未治療の 60 名のいずれ集団でも，TTR（中央値）は 6.1 週であった。

5.1.2.2　OIRR

FAS-NSCLC（246 名）のうち 14 名にベースラインで標的病変とされた頭蓋内病変が認められた。この 14 名での治験責任医師判定に基づく OIRR は 50.0%（CR: 2 名，PR: 5 名）であった。

ALK 阻害剤による治療歴がある被験者では 10 名中 1 名に CR，3 名に PR が，ALK 阻害剤未治療の被験者では 4 名中 1 名に CR，2 名に PR が認められた [5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.1k2]。

5.1.2.3 PFS

治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 146 件であり，100 名（40.7%）の被験者は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの主な理由は，イベントなしが 71 名（28.9%），新たな抗腫瘍療法の開始が 10 名（4.1%）で，Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値（95%CI）は，9.03 ヵ月（6.93～10.97）であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者での PFS イベント数は 113 件であり，50 名（30.7%）の被験者は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの主な理由は，イベントなしが 29 名（17.8%），新たな抗腫瘍療法の開始が 7 名（4.3%），PFS の中央値（95%CI）は 6.93 ヵ月（5.55～8.67）であった。ALK 阻害剤未治療の被験者での PFS イベント数は 33 件であり，50 名（60.2%）の被験者は打ち切りとされた。PFS 打ち切りの主な理由は，イベントなしが 42 名（50.6%），新たな抗腫瘍療法の開始が 3 名（3.6%）で，PFS の中央値（95%CI）は 18.40 ヵ月（11.10～NE）であった。ALK 阻害剤による治療歴のある被験者と比べて，ALK 阻害剤未治療の被験者で PFS の中央値が長かった。また，6 ヵ月無増悪生存率は ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 55.7%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 72.9%，12 ヵ月無増悪生存率はそれぞれ 27.2%，62.3%であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.5h, Table 14.2-1.6f]。

5.1.2.4 OS

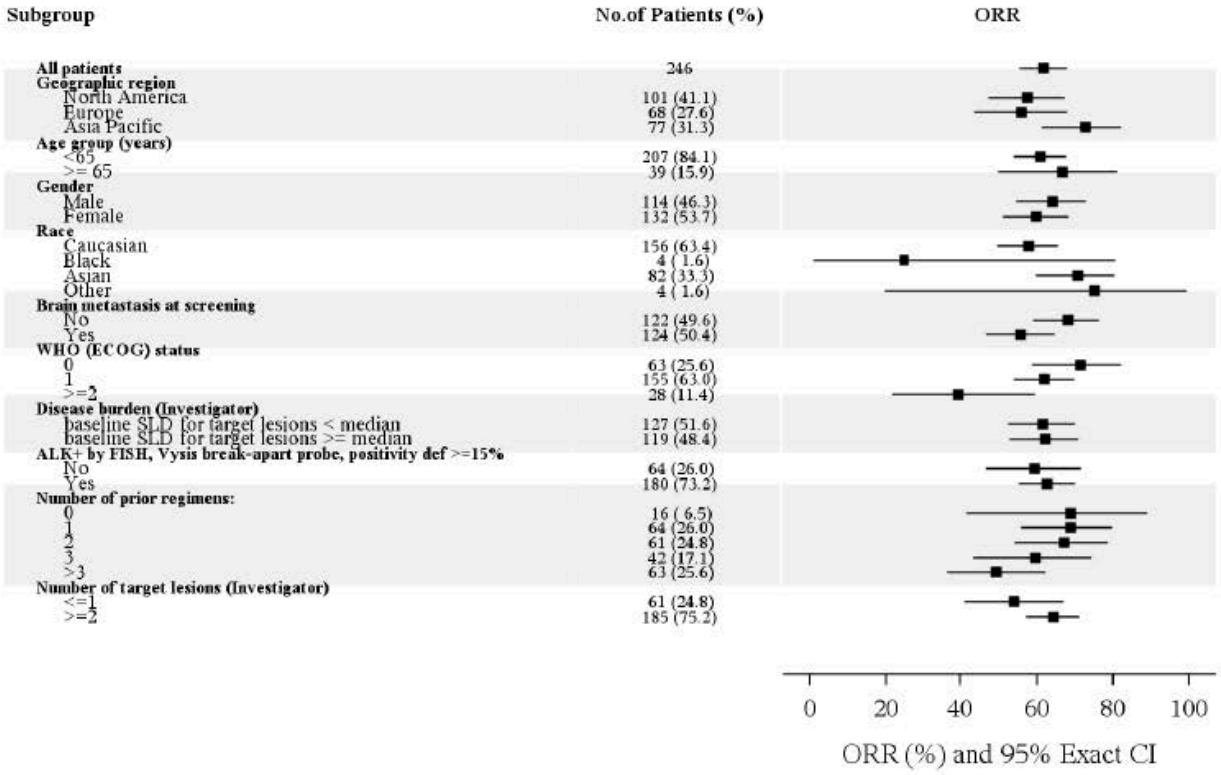
データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，246 名中 79 名の死亡が報告され，167 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は生存が 131 名（53.3%），追跡調査不能が 36 名（14.6%）で，Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95%CI）は 20.01 ヵ月（16.76～NE），6 ヵ月生存率は 84.5%，12 ヵ月生存率は 72.6%であった。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者では，163 名中 63 名の死亡が報告され，100 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は生存が 73 名（44.8%），追跡調査不能が 27 名（16.6%）で，OS の中央値（95%CI）は 16.72 ヵ月（14.78～NE）であった。ALK 阻害剤未治療の被験者では，83 名中 16 名の死亡が報告され，67 名は打ち切りとされた。OS 打ち切りの理由は生存が 58 名（69.9%），追跡調査不能が 9 名（10.8%）で，OS の中央値は推定できなかった。また 6 ヵ月生存率は ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 80.7%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 91.5%，12 ヵ月生存率はそれぞれ 67.2%，83.0%であった [5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.6f, Table 14.2-2.1d]。

5.1.2.5 部分集団における結果の比較

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 被験者全体，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者では，いずれも実施地域（北米，ヨーロッパ，アジア太平洋），ECOG (WHO) PS（0，1，2 以上），前治療の数（0，1，2，3，4 以上）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，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 被験者全体では，実施地域が北米で 57.4%（47.2～67.2），ヨーロッパで 55.9%（43.3～67.9），アジア太平洋で 72.7%（61.4～82.3），ECOG

(WHO) PS が 0 で 71.4%（58.7～82.1），1 で 61.9%（53.8～69.6），2 以上で 39.3%（21.5～59.4），前治療の数が 0 で 68.8%（41.3～89.0），1 で 68.8%（55.9～79.8），2 で 67.2%（54.0～78.7），3 で 59.5%（43.3～74.4），4 以上で 49.2%（36.4～62.1）であり，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者では，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）であった。その他の部分集団，及び ALK 阻害剤未治療の被験者では，n が少なく意味のある比較が困難であった部分集団を除き，いずれの部分集団でも ORR の差は 15%以下で，ORR に明らかな違いは示唆されなかった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.1c3, Figure 14.2-1.2e4, Figure 14.2-1.2e5]。

Figure 5-1　部分集団別の治験責任医師判定に基づく ORR- Forest plot（最新アップデート）（X2101 試験，FAS-NSCLC 750 mg）



Source: 5.3.5.3-7-X2101 試験-Figure 14.2-1.2e3
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

ベースラインでの脳転移の有無別

ALK 阻害剤による治療歴のある被験者について，ベースラインで脳転移を伴う被験者でも抗腫瘍効果が認められた。脳転移がみられなかった被験者は，脳転移があった被験者に比べて ORR，DOR，PFS のいずれも良好な傾向はみられたが，明らかな違いは示唆されなかった。

Table 5-2 ベースラインでの脳転移の有無別の治験責任医師判定に基づく ORR, DOR, PFS（X2101 試験, FAS-NSCLC 750 mg）

	ALK 阻害剤による治療歴のある被験者		ALK 阻害剤未治療の被験者	
Efficacy parameters	Brain metastases at baseline (N=98)	No brain metastases at baseline (N=65)	Brain metastases at baseline (N=26)	No brain metastases at baseline (N=57)
ORR n (%) (95% CI)	50 (51.0) (40.7, 61.3)	42 (64.6) (51.8, 76.1)	19 (73.1) (52.2, 88.4)	41 (71.9) (58.5, 83.0)
Median DOR (months) (95% CI)	6.9 (5.4, 8.3)	9.7 (6.9, 11.0)	12.6 (5.5, NE)	NE (11.3, NE)
Median PFS (months) (95% CI)	6.9 (4.9, 8.4)	8.7 (5.3, 11.1)	9.7 (4.6, NE)	NE (13.7, NE)

Source: 5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.1c3, Table 14.2-1.4c3, Table 14.2-1.5c3

ORR, DOR, PFS は RECIST に従い，脳を含むすべての病変での奏効に基づき評価した。

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

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の検討は実施していない。