2.7.4　臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 8
略号一覧 9
1 医薬品への曝露 10
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 10
1.1.2 安全性の評価方法 11
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 15
1.2 全般的な曝露状況 16
1.2.1 被験者の内訳 16
1.2.2 総合的な曝露の程度 17
1.2.3 Maximum Tolerated Dose（MTD）の決定 20
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 21
1.3.2 前治療 24
1.3.3 併用薬 25
2 有害事象 27
2.1 有害事象の解析 27
2.2 比較的よくみられる有害事象 27
2.2.1 有害事象（SOC 別） 27
2.2.2 有害事象（PT 別） 32
2.2.3 副作用 38
2.3 死亡 39
2.3.1 A2201 試験 39
2.3.2 A2203 試験 40
2.3.3 X2101 試験 41
2.3.4 X1101 試験 42
2.4 その他の重篤な有害事象 42
2.4.1 A2201 試験 42
2.4.2 A2203 試験 43
2.4.3 X2101 試験 44
2.4.4 X1101 試験 46
2.5 その他の重要な有害事象 46
2.5.1 投与中止に至った有害事象 46

2.5.2 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象 49
2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 55
2.6.1 肝毒性 55
2.6.2 間質性肺疾患／肺臓炎 70
2.6.3 QT 間隔延長 73
2.6.4 高血糖 82
2.6.5 消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢） 88
2.6.6 徐脈 90
2.6.7 リパーゼ増加 92
2.6.8 急性腎不全 96
2.6.9 ニューロパチー 100
2.6.10 光線過敏症 104
2.6.11 視覚異常 106
2.6.12 浮腫 108
2.6.13 腎嚢胞 110
2.6.14 白血球減少症 110
2.7 個別有害事象の文章による説明 113
3 臨床検査値の評価 114
3.1 血液学的検査 114
3.1.1 A2201 試験 114
3.1.2 A2203 試験 114
3.1.3 X2101 試験 115
3.1.4 X1101 試験 115
3.2 血液生化学的検査 115
3.2.1 A2201 試験 115
3.2.2 A2203 試験 115
3.2.3 X2101 試験 116
3.2.4 X1101 試験 116
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 117
4.1 バイタルサイン 117
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 118
5.1 内因性要因 118
5.1.1 年齢，性別，人種 118
5.1.2 特別な患者集団での安全性 121
5.2 外因性要因 121
5.2.1 地域別 121
5.2.2 食事の影響 123

5.3 薬物相互作用 123
5.4 妊娠及び授乳時の使用 124
5.5 過量投与 124
5.6 薬物乱用 124
5.7 離脱症状及び反跳現象 124
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 124
6 市販後データ 125
6.1 市販後の経験 125
6.1.1 推定患者数 125
6.1.2 市販後における特別な患者集団における使用 125
6.1.3 外国での RMP の概要 125
6.1.4 PSUR の要約 125
6.1.5 医薬品安全性監視計画（Risk Management Plan）に基づく評価項目 126
6.2 長期投与時の安全性 127
6.2.1 A2201 試験アップデート 127
6.2.2 X2101 試験の最新アップデート 127
7 付録 131

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 10
Table 1-2 臨床検査項目一覧 13
Table 1-3 肝機能検査項目の異常基準 14
Table 1-4 臨床的に注目すべきバイタルサインの変動 14
Table 1-5 心電図に関する項目の異常 15
Table 1-6 被験者の内訳（X2101 試験，FAS） 16
Table 1-7 投与期間（A2201 試験，SAF） 17
Table 1-8 投与期間（A2203 試験，SAF） 18
Table 1-9 投与期間（X2101 試験，SAF） 19
Table 1-10 投与期間（X1101 試験，SAF） 20
Table 1-11 Cycle 1 で認められた DLT（X2101 試験，Dose-determining set） 20
Table 1-12 人口統計学的特性（X2101 試験，SAF） 22
Table 1-13 疾患特性（X2101 試験，SAF） 23
Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（A2201 試験，SAF） 27
Table 2-2 SOC 別の有害事象発現率（A2201 試験日本人，SAF） 28
Table 2-3 SOC 別の有害事象発現率（A2203 試験，SAF） 29
Table 2-4 SOC 別の有害事象発現率（A2203 試験日本人，SAF） 30

Table 2-5 SOC 別の有害事象発現率（X2101 試験，SAF） 30
Table 2-6 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上）（A2201 試験，SAF） 32
Table 2-7 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2201 試験日本人，SAF） 33
Table 2-8 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上）（A2203 試験，SAF） 34
Table 2-9 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2203 試験日本人，SAF） 35
Table 2-10 PT 別の有害事象発現率（5%以上）（X2101 試験，SAF） 37
Table 2-11 治験薬投与期間中の死亡（A2201 試験，SAF） 40
Table 2-12 治験薬と関連ありと判断された死亡の要約（A2201 試験，SAF） 40
Table 2-13 治験薬投与期間中の死亡（A2203 試験，SAF） 41
Table 2-14 治験薬投与期間中の死亡（X2101 試験，FAS） 41
Table 2-15 治験薬と関連ありと判断された死亡の要約（X2101 試験，FAS） 42
Table 2-16 死亡例の一覧（X1101 試験，SAF） 42
Table 2-17 重篤な有害事象（All grades で 2 名以上に発現）（A2201 試験，SAF） 43
Table 2-18 重篤な有害事象（All grades で 2 名以上に発現）（A2203 試験，SAF） 44
Table 2-19 重篤な有害事象（All patients で 2 名以上に発現）（X2101 試験，SAF） 45
Table 2-20 投与中止に至った有害事象（A2201 試験，SAF） 46
Table 2-21 投与中止に至った有害事象（A2203 試験，SAF） 47
Table 2-22 投与中止に至った有害事象（X2101 試験，SAF） 48
Table 2-23 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 1%以上）（A2201 試験，SAF） 50
Table 2-24 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 2 名以上）（A2201 試験日本人，SAF） 51
Table 2-25 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 1%以上）（A2203 試験，SAF） 51
Table 2-26 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 2 名以上）（A2203 試験日本人，SAF） 53
Table 2-27 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All patients の All grade で 1%以上）（X2101 試験，SAF） 54
Table 2-28 肝毒性に関する事象（A2201 試験，SAF） 56
Table 2-29 重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（A2201 試験，SAF） 56
Table 2-30 ALT（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2201 試験，SAF） 57

Table 2-31 AST（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2201 試験，SAF） 57
Table 2-32 肝機能検査値異常（A2201 試験，SAF） 59
Table 2-33 肝毒性に関する事象（A2203 試験，SAF） 60
Table 2-34 重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（A2203 試験，SAF） 60
Table 2-35 ALT（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2203 試験，SAF） 61
Table 2-36 AST（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2203 試験，SAF） 61
Table 2-37 肝機能検査値異常（A2203 試験，SAF） 62
Table 2-38 肝毒性に関する事象（X2101 試験，SAF） 63
Table 2-39 重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF） 64
Table 2-40 Hy's law の臨床検査値の基準に合致した被験者の経過（X2101 試験，SAF） 66
Table 2-41 肝機能検査値異常（X2101 試験，SAF） 66
Table 2-42 肝毒性に関する事象の要約（X1101 試験，SAF） 68
Table 2-43 重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（X1101 試験，SAF） 68
Table 2-44 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（A2201 試験，SAF） 70
Table 2-45 重篤な間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象の叙述の要約（A2201 試験，SAF） 70
Table 2-46 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（A2203 試験，SAF） 71
Table 2-47 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（X2101 試験，SAF） 71
Table 2-48 重篤な間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF） 72
Table 2-49 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象の経過（X1101 試験，SAF） 73
Table 2-50 QT 間隔延長に関する事象（A2201 試験，SAF） 74
Table 2-51 QT/QTc と RR 間隔のピアソン相関（A2201 試験，SAF） 74
Table 2-52 心電図異常（A2201 試験，SAF） 75
Table 2-53 QT 間隔延長に関する事象（A2203 試験，SAF） 76
Table 2-54 QT/QTc と RR 間隔のピアソン相関（A2203 試験，SAF） 76
Table 2-55 心電図異常（A2203 試験，SAF） 77
Table 2-56 QT 間隔延長に関する事象（X2101 試験，SAF） 78
Table 2-57 重篤な QT 間隔延長に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF） 79
Table 2-58 QT/QTc と RR 間隔のピアソン相関（X2101 試験，SAF） 79
Table 2-59 心電図異常（X2101 試験，SAF） 80
Table 2-60 高血糖に関する事象（A2201 試験，SAF） 82
Table 2-61 高血糖に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 83
Table 2-62 重篤な高血糖に関する事象の叙述の要約（A2203 試験，SAF） 84

Table 2-63 高血糖に関する事象の要約（X2101 試験，SAF） 85
Table 2-64 重篤な高血糖に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF） 86
Table 2-65 高血糖に関する事象の要約（X1101 試験，SAF） 87
Table 2-66 消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）（A2201 試験，SAF） 88
Table 2-67 消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）（A2203 試験，SAF） 89
Table 2-68 徐脈に関する事象（A2201 試験，SAF） 90
Table 2-69 徐脈に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 91
Table 2-70 徐脈に関する事象の要約（X2101 試験，SAF） 91
Table 2-71 リパーゼ増加に関する事象の要約（A2201 試験，SAF） 92
Table 2-72 リパーゼ増加に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 93
Table 2-73 リパーゼ増加に関する事象の要約（X2101 試験，SAF） 94
Table 2-74 急性腎不全に関する事象の要約（A2201 試験，SAF） 96
Table 2-75 重篤な急性腎不全に関する事象の叙述の要約（A2201 試験，SAF） 97
Table 2-76 急性腎不全に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 97
Table 2-77 重篤な血中クレアチニン増加又は腎機能異常に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF） 99
Table 2-78 ニューロパチーに関する事象の要約（A2201 試験，SAF） 101
Table 2-79 ニューロパチーに関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 102
Table 2-80 ニューロパチーに関する事象の要約（All patients で 1%以上）（X2101 試験，SAF） 103
Table 2-81 光線過敏症に関する事象の要約（A2201 試験，SAF） 104
Table 2-82 光線過敏症に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 104
Table 2-83 光線過敏症に関する事象の要約（X2101 試験，SAF） 105
Table 2-84 視覚異常に関する事象の要約（A2201 試験，SAF） 106
Table 2-85 視覚異常に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 107
Table 2-86 視覚異常に関する事象の要約（All patients で 1%以上）（X2101 試験，SAF） 107
Table 2-87 浮腫に関する事象の要約（A2201 試験，SAF） 108
Table 2-88 浮腫に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 109
Table 2-89 浮腫に関する事象の要約（X2101 試験，SAF） 109
Table 2-90 白血球減少症に関する事象の要約（A2201 試験，SAF） 111
Table 2-91 白血球減少症に関する事象の要約（A2203 試験，SAF） 112
Table 5-1 年齢，性，人種別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2201 試験，SAF） 118
Table 5-2 年齢，性，人種別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2201 試験，SAF） 118
Table 5-3 年齢，性，人種別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2203 試験，SAF） 119

Table 5-4 年齢，性，人種別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2203 試験，SAF） 119
Table 5-5 年齢，性，人種別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg） 120
Table 5-6 年齢，性，人種別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg） 120
Table 5-7 地域別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2201 試験，SAF） 121
Table 5-8 地域別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2201 試験，SAF） 122
Table 5-9 地域別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2203 試験，SAF） 122
Table 5-10 地域別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2203 試験，SAF） 122
Table 5-11 地域別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg） 123
Table 5-12 地域別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg） 123
Table 6-1 肝毒性に関する事象（X2101 試験，SAF） 128
Table 6-2 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（X2101 試験，SAF） 129
Table 6-3 QT 間隔延長に関する事象（X2101 試験，SAF） 130
Table 7-1 セリチニブの減量ステップ 131
Table 7-2 セリチニブの休薬及び再開のガイドライン（第 II 相試験） 131
Table 7-3 グループ化した有害事象の詳細な定義 134
Table 7-4 死亡例の一覧（A2201 試験，SAF） 150
Table 7-5 死亡例の一覧（A2203 試験，SAF） 152
Table 7-6 死亡例の一覧（X2101 試験，SAF） 153
Table 7-7 重篤な有害事象（A2201 試験，SAF） 156
Table 7-8 重篤な有害事象（A2203 試験，SAF） 158
Table 7-9 重篤な有害事象（X2101 試験，SAF） 159
Table 7-10 重篤な有害事象の一覧（X1101 試験，SAF） 162

図 一 覧

Figure 2-1 ベースライン後の最高値に関する総ビリルビン/ULN vs. AT/ULN の散布図（X2101 試験，SAF） 67

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	anatomical therapeutic chemical classification system	解剖学・治療薬・化学・分類システム
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～無限大）
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluated	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	－
PT	preferred term	基本語
QD	*quaque diem*/once daily	1 日 1 回
RMP	Risk Management Plan	－
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TBILI	total bilirubin	総ビリルビン
ULN	upper limit normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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安全性は，国際共同試験として実施した第 II 相試験である A2201 試験及び A2203 試験，外国で実施した第 I 相試験である X2101 試験，国内で実施した第 I 相試験である X1101 試験の結果に基づき評価した。本申請資料では，これらの 4 試験を安全性の評価資料として取り扱った。なお，X2101 試験及び X1101 試験には，本承認申請の適応症以外の患者（*ALK* 融合遺伝子変異を有する NSCLC 以外の癌患者）のデータも含まれた。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6.2.1 項で要約した。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カットオフし結果を集計した 60 日アップデート（5.3.5.3-4, 5.3.5.3-5, 5.3.5.3-6）（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を中心に記載した。さらに，それ以降に最新アップデート（データカットオフ日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が得られているため，その結果を要約し（6.2.2 項），解析帳票を 5 部に添付した。なお，FDA 承認申請時の結果（データカットオフ日：2013 年 8 月 2 日）は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した総括報告書に示した。その他，健康被験者を対象とした臨床薬理試験 5 試験（A2101，A2104，A2105，A2106，A2108）の安全性情報の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した総括報告書に示した。本書では各試験の結果を個別に評価したが，医薬品リスク管理計画書（案）では評価資料の 4 試験（X2101 試験は最新アップデート）で 750 mg QD を投与された被験者での併合解析結果を用い，解析結果を 5 部に添付した。

セリチニブの安全性評価に使用した臨床試験の一覧をTable 1-1に示す。

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験番号	試験デザイン データカットオフ日	用法・用量	安全性解析対象 (名)	対象	曝露期間 中央値(範囲)
A2201 (国際共同)	第 II 相 非盲検，非対照，多施設，国際共同 2014 年 2 月 26 日 2014 年 8 月 13 日 [b]	セリチニブ 750 mg QD 経口	140[24] [a]	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	6.5（0.1 - 13.8）ヵ月
A2203 (国際共同)	第 II 相 非盲検，非対照，Simon 2-stage，多施設，国際共同 2014 年 6 月 27 日	セリチニブ 750 mg QD 経口	124[19] [a]	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	8.0（0.1 – 16.2）ヵ月
X2101 (外国)	第 I 相 非盲検，用量漸増，投与拡大	用量漸増パート: セリチニブ 50 ～750 mg QD	合計:304 50-700 mg QD:49	*ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者	27.3（0.4-119.0）週 [d]

試験番号	試験デザイン データカットオフ日	用法・用量	安全性解析対象 (名)	対象	曝露期間 中央値(範囲)
	パート，多施設 2013 年 8 月 2 日 c) 2013 年 10 月 31 日 d) 2014 年 4 月 14 日 e)	投与拡大パート: セリチニブ 750 mg QD 経口	750 mg QD:255		
X1101 (国内)	第 I 相 非盲検，用量漸増，投与拡大パート，多施設 2013 年 8 月 2 日	用量漸増パート: セリチニブ 300 ～750 mg QD 投与拡大パート: セリチニブ 750 mg QD 経口	合計:19 300-600 mg QD:13 750 mg QD:6	*ALK* 融合遺伝子変異を有する固形癌患者	32.14（0.1-55.7）週

a) [ ] 全体のうちの日本人の被験者数
b) アップデート解析時；長期投与時の安全性評価を示した。
c) FDA 承認申請時；人口統計学的特性及びその他の特性，MTD の評価を示した。
d) 60 日アップデート；X2101 試験の安全性評価は，FDA への承認申請後に新たにデータをカットオフし結果を集計した 60 日アップデートを中心に示した。
e) 最新アップデート；長期投与時の安全性評価を示した。

1.1.2 安全性の評価方法

セリチニブの安全性の評価は，有害事象や臨床検査値のデータを収集し，標準的な方法を用いて実施した。安全性評価項目及び評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した総括報告書に示した。

1.1.2.1 安全性評価対象

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

1.1.2.2 安全性の評価項目

（1）有害事象

有害事象の定義

被験者の同意書への署名後に認められた（又は悪化した）望ましくない徴候，症状，又は医療上の状態と定義した。臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を伴う場合，臨床的に重要と判断される場合，治療を必要とする場合，又は治験薬投与の変更を要した場合にのみ有害事象とした。

有害事象の判定基準

1）重症度

有害事象の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づき評価した。NCI-CTCAE に掲載されていない場合，下記の定義に準じて Grade 1～4 で評価した。なお，CTCAE Grade 5（死亡）は使用しなかった。

- Grade 1：軽度

- Grade 2：中等度
- Grade 3：高度
- Grade 4：生命を脅かす

2）治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階（有害事象と治験薬に関連があるという合理的な可能性：あり，なし）で判定した。「あり」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死亡又は生命を脅かすもの
2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
3. 先天異常又は先天的欠損症を来すもの
4. 医学的に重要な事象（患者を危険にさらしたり，上記の転帰を防ぐために内科的又は外科的処置を要する事象と定義されるもの）
5. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，以下の理由による入院は除く。
    - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
    - 対象疾患とは関連しない既存の病態に対する治療又は事前に計画されていた治療のための入院であって，同意書の署名以降に悪化していない場合
    - 全身状態の悪化を伴わない，社会的な理由又は介護者の一時休息のための入院

なお，上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する緊急外来での治療で，入院に至らない場合は，重篤な有害事象には該当しないこととした。また，病勢進行（死亡を含む）は，重篤な有害事象として報告しなかった。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し，A2201 試験及び A2203 試験では，ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities terminology，MedDRA）の 17.0 版，X2101 試験では 60 日アップデートが 16.1 版，最新アップデートが 17.0 版，X1101 試験では 16.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版を使用した。

重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の休薬又は減量を要した有害事象」をその他の重要な有害事象として本書で提示した。

器官別又は症候群別の有害事象

セリチニブに特有のリスクと考えられた肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，QT 間隔延長，高血糖，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢），徐脈について，関連する有害事象を「臨床的に注目すべき事象」としてグループ化し評価した。

その他に，セリチニブの非臨床試験及び臨床試験で認められた所見，あるいは ALK 阻害剤であるクリゾチニブで認められた副作用に基づき，リパーゼ増加，急性腎不全，ニューロパチー，光線過敏症，視覚異常，浮腫，腎嚢胞，白血球減少症を「その他の注目すべき事象」として評価した。なお，消化器毒性及び急性腎不全は，第 I 相試験（X2101 及び X1101 試験）を用いた FDA 承認申請後に新たに追加されたため，第 I 相試験では個別の事象［基本語（preferred term，PT）］で評価した。また，白血球減少症は X2101 試験の 60 日アップデートでは解析しなかったため，個別の事象（PT）で評価した。

グループ化した有害事象の詳細な定義はTable 7-3に示した。

有害事象の集計方法

有害事象は器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別に集計し，治験薬投与開始後から投与終了後 30 日目（継続中の場合はデータカットオフ日）までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を求めた。発現率（%）は，安全性解析対象集団（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とした。同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，該当する SOC 及び PT は 1 名とカウントした。また，同一の被験者で同一の有害事象を複数の Grade で発現した場合，最悪 Grade で 1 名とカウントした。なお，X2101 試験及び X1101 試験では，治験薬投与開始後から投与終了後 28 日目（継続中の場合はデータカットオフ日）までに発現した有害事象を集計した。

（2）臨床検査値

臨床検査値は NCI-CTCAE 第 4.03 版の Grade 分類に基づき評価し，NCI-CTCAE に存在しない項目については基準値に基づき評価した（Table 1-2）。また，肝機能に関わる検査は基準値上限（upper limit normal, ULN）を用いた基準を設け，基準に該当した被験者の割合を集計した（Table 1-3）。

Table 1-2　臨床検査項目一覧

検査区分	検査項目
血液学的検査	ヘモグロビン，血小板，白血球，赤血球，白血球分画（好塩基球，好酸球，リンパ球，単球，好中球［%又は絶対数］）
血液生化学検査	アルブミン，ALT，AST，クレアチニン，クレアチニンクリアランス*，総ビリルビン（TBILI），直接ビリルビン（総ビリルビンが Grade 2 以上の場合のみ），血中尿素窒素又は尿素，マグネシウム，カリウム，カルシウム，ナトリウム，空腹時血糖，リン酸塩（無機リン），アルカリホスファターゼ（ALP），アミラーゼ，γ-GTP* 第 I 相試験のみ：クロール，重炭酸塩，総蛋白，LDH，リパーゼ，尿酸，コレステロール，トリグリセリド，CRP（X2101 試験のみ）

検査区分	検査項目
尿検査	尿定性検査（試験紙法）（ビリルビン*，潜血，糖，ケトン体，白血球，pH，蛋白，比重） 尿沈渣（白血球，赤血球，円柱）
ホルモン検査（男性のみ）	テストステロン，黄体形成ホルモン，卵胞刺激ホルモン，性ホルモン結合グロブリン*
凝固検査	プロトロンビン時間国際標準化比（INR）とプロトロンビン時間又はクイックテスト 第 I 相試験のみ：活性化部分トロンボプラスチン時間

*第 II 相試験でのみ測定

Table 1-3 肝機能検査項目の異常基準

カテゴリー
• ALT > 3×ULN, 5×ULN, 10×ULN, 20×ULN • AST > 3×ULN, 5×ULN, 10×ULN, 20×ULN • AT > 3×ULN, 5×ULN, 10×ULN, 20×ULN • TBILI > 2×ULN
以下のカテゴリーは同日に下記の基準を満たした場合： • ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN • AST > 3×ULN and TBILI > 2×ULN • AT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN • AT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP < 2×ULN • AT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP ≥ 2×ULN

AT: ALT 又は AST，TBILI：総ビリルビン，ULN: 基準値上限

（3）バイタルサイン

体温，血圧（坐位），脈拍数（坐位），体重について，「臨床的に注目すべきバイタルサインの変動」の定義に該当した被験者の割合を集計した。

Table 1-4 臨床的に注目すべきバイタルサインの変動

	臨床的に注目すべき変動	
	低下	上昇
坐位脈拍数	：≤ 50 bpm with decrease from baseline of ≥ 15 bpm	≥ 120 bpm with increase from baseline of ≥15 bpm
坐位収縮期血圧	：≤ 90 mmHg and a decrease ≥ 20 mmHg from baseline	≥ 160 mmHg and an increase ≥ 20 mmHg from baseline
坐位拡張期血圧	：≤ 50 mmHg and a decrease ≥ 15 mmHg from baseline	≥ 100 mmHg and an increase ≥ 15 mmHg from baseline
体温	：≤ 35.0°C	≥ 39.1°C
体重	：decrease from baseline of ≥ 10%	increase from baseline of ≥ 10%

（4）心電図

12 誘導心電図の QT，QTcF，QTcB，QTcP，PR，QRS，及び心拍数について，以下の基準に該当した被験者及びその割合を集計した。

Table 1-5 心電図に関する項目の異常

項目	基準
QTparameter (QT, QTcF, QTcB, QTcP)	• Increase from baseline >30 msec, >60 msec • Newly occurring post-baseline QT parameter > 450 msec, > 480 msec, > 500 msec
心拍数	• Increase from baseline > 25% and value > 100 bpm • Decrease from baseline > 25% and value < 50 bpm
PR	• Increase from baseline > 25% and value > 200 msec • Newly occurring post-baseline PR > 200 msec and ≤220 msec, > 220 msec
QRS	• Increase from baseline > 25% and value > 110 msec • Newly occurring post-baseline QRS > 110 msec and ≤ 120 msec, > 120 msec

(5) 部分集団別の検討

以下のベースラインでの因子別に安全性（全有害事象及び臨床的に注目すべき事象）を検討した。

- 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）

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性データの併合

A2201 試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，以下同），A2203 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），X2101 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），X1101 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を併合し，医薬品リスク管理計画書（案）で用いた。また，併合解析結果は第 5 部に添付した。なお，本書では個々の試験成績に基づき安全性を評価した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 A2201 試験

A2201 試験では最大の解析対象集団（full analysis set, FAS）と SAF が同一であった。FAS での被験者の内訳は[2.7.3-3.1.4 項] に示した。

1.2.1.2 A2203 試験

A2203 試験では FAS と SAF が同一であった。FAS での被験者の内訳は[2.7.3-3.1.4 項] に示した。

1.2.1.3 X2101 試験

本試験の安全性解析では，用量漸増パートの 50 mg から 300 mg QD に登録された被験者，400 mg から 700 mg QD に登録された被験者をそれぞれグループ化して集計した。また，用量漸増パートでセリチニブ 750 mg QD に登録された被験者と投与拡大パートに登録された被験者をグループ化して集計した。以下，各グループを 50-300 mg QD 群，400-700 mg QD 群，750 mg QD 群と表記する。

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 患者，14 名（4.6%）が *ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者（non-NSCLC）であった。また，59 名は用量漸増パート（うち 10 名は 750 mg QD），245 名は 750 mg QD が投与された投与拡大パートでの登録であった。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，全被験者（304 名）でのフォローアップ期間（データカットオフ日−初回投与日）（中央値）は 6.3 ヵ月，750 mg QD 群（255 名）では 6.2 ヵ月であった[5.3.5.3-5-Table 14.2-1.7c]。

データカットオフ日時点で，304 名中 141 名（46.4%）がセリチニブの投与を継続していた。投与を中止した 163 名のうち，最も割合の高かった中止理由は病勢進行（38.5%）で，次いで有害事象（8.6%）であった。なお，病勢進行で中止した被験者の割合は，750 mg QD 群（31.8%）が 50-300 mg QD 群及び 400-700 mg QD 群（90.0%及び 69.2%）に比べて低かった。

Table 1-6 被験者の内訳（X2101 試験，FAS）

	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a] N = 304 n (%)
Patients treated				
Treatment ongoing[b]	1 (10.0)	7 (17.9)	133 (52.2)	141 (46.4)
Treatment discontinued	9 (90.0)	32 (82.1)	122 (47.8)	163 (53.6)
Primary reason for treatment discontinuation				
Adverse events	0	2 (5.1)	24 (9.4)	26 (8.6)
Subject withdrew consent	0	1 (2.6)	11 (4.3)	12 (3.9)

	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a] N = 304 n (%)
Death	0	2 (5.1)	6 (2.4)	8 (2.6)
Disease progression	9 (90.0)	27 (69.2)	81 (31.8)	117 (38.5)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.1-1.1a
a) All patients：14名の non-NSCLC 患者を含む（50-300 mg: 2名, 400-700 mg: 3名, 750 mg: 9名）
b) データカットオフ日（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で継続中の被験者

1.2.1.4 X1101 試験

X1101 試験では FAS と SAF が同一であった。FAS における被験者の内訳は[2.7.3-3.1.4 項] に示した。

1.2.2 総合的な曝露の程度

第 II 相試験では，許容できない毒性の発現，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止，新たな抗腫瘍療法が開始，又は死亡まで，セリチニブの 1 日 1 回投与を継続した。許容できない毒性が発現した場合，セリチニブの減量及び休薬を可能とした（Table 7-1）。減量は 150 mg 間隔で 3 回までとし，減量した場合は再増量を認めなかった。第 II 相試験で用いた休薬及び再開のガイドラインをTable 7-2に示す。第 I 相試験では，許容できない毒性の発現，病勢進行，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止のいずれかが確認されるまで継続した。

1.2.2.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における治験薬の投与期間の中央値は 6.5 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 50.0%（70 名）であり，減量回数 1 回の被験者が約半数（45.7%, 32/70）を占めた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.3a]。また，SAF の 72.9%（102 名）が少なくとも 1 回休薬し，2 回以上休薬した被験者が 60.8%（62/102）を占めた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.3b]。相対用量強度（中央値）は，85.9%であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.8]。

日本人（N = 24）では，治験薬の投与期間の中央値は 8.1 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 79.2%（19 名），少なくとも 1 回休薬を要した被験者の割合は 83.3%（20 名）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-1.3aj，Table 14.3-1.3bj]。相対用量強度（中央値）は，65.0%であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-1.8j]。

Table 1-7 投与期間（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140	日本人 N = 24
Exposure categories, months – n (%)		
<2	22 (15.7)	4 (16.7)
2 - <4	12 (8.6)	1 (4.2)
4 - <6	21 (15.0)	3 (12.5)

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140	日本人 N = 24
6 - <8	40 (28.6)	4 (16.7)
8 - <12	37 (26.4)	8 (33.3)
12 - <18	8 (5.7)	4 (16.7)
>=18	0	0
Duration of exposure (months)		
n	140	24
Mean (SD)	6.6 (3.49)	7.5 (4.25)
Median	6.5	8.1
Min-Max	0.1 - 13.8	0.2 - 12.5

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.1, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-1.1j

1.2.2.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における治験薬の投与期間の中央値は 8.0 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 58.9%（73 名）であり，減量回数 1 回の被験者が 39.7%（29/73）を占めた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-1.3a]。また，SAF の 75.0%（93 名）が少なくとも 1 回休薬し，2 回以上休薬した被験者が 68.8%（64/93）を占めた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-1.3b]。相対用量強度（中央値）は，80.9%であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-1.8]。

日本人（N = 19）では，治験薬の投与期間の中央値は 8.6 ヵ月であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 89.5%（17 名），少なくとも 1 回休薬を要した被験者の割合は 100%（19 名）であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-1.3aj，Table 14.3-1.3bj]。相対用量強度（中央値）は，62.0%であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-1.8j]。

Table 1-8 投与期間（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124	日本人 N = 19
Exposure categories, months – n (%)		
<2	10 (8.1)	1 (5.3)
2 - <4	8 (6.5)	3 (15.8)
4 - <6	8 (6.5)	1 (5.3)
6 - <8	36 (29.0)	4 (21.1)
8 - <12	52 (41.9)	8 (42.1)
12 - <18	10 (8.1)	2 (10.5)
>=18	0	0
Duration of exposure (months)		
n	124	24
Mean (SD)	7.8 (3.22)	7.9 (3.92)
Median	8.0	8.6
Min-Max	0.1 – 16.2	1.5 – 16.2

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-1.1, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-1.1j

1.2.2.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における治験薬の投与期間の中央値は 27.3 週であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 54.6%であり，減量回数 1 回の被験者が多く（64.5%, 107/166）を占めた。また，SAF の 67.4%が少なくとも 1 回休薬し，休薬期間の中央値は 7.5 日であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-1.3a，Table 14.3-1.4a]。相対用量強度（中央値）は，87.2%であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-1.2a]。

750 mg QD 群（n = 255）では，治験薬の投与期間の中央値は 26.9 週であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 58.8%であり，減量回数 1 回の被験者が多く（66.0%, 99/150）を占めた。また，750 mg QD 群の 68.6%が少なくとも 1 回休薬し，休薬期間の中央値は 7.7 日であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-1.3a，Table 14.3-1.4a]。相対用量強度（中央値）は，84.8%であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-1.2a]。

400-700 mg QD 群（n = 39）では，治験薬の投与期間の中央値は 37.9 週であった。400-700 mg QD 群に比べて，750 mg QD 群の投与期間は短かったが，750 mg QD は用量漸増パートにおける最後の用量であったことが理由と考えられた。

Table 1-9 投与期間（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10	LDK378 400-700 mg N = 39	LDK378 750 mg N = 255	All patients[a)] N = 304
Exposure categories, weeks – n (%)				
< 1	0	1 (2.6)	2 (0.8)	3 (1.0)
1 - < 6	2 (20.0)	3 (7.7)	28 (11.0)	33 (10.9)
6 - < 12	4 (40.0)	2 (5.1)	20 (7.8)	26 (8.6)
12 - < 18	1 (10.0)	5 (12.8)	28 (11.0)	34 (11.2)
18 - < 24	0	1 (2.6)	32 (12.5)	33 (10.9)
24 - < 52	1 (10.0)	16 (41.0)	108 (42.4)	125 (41.1)
≥ 52	2 (20.0)	11 (28.2)	37 (14.5)	50 (16.4)
Duration of exposure (weeks)				
n	10	39	255	304
Mean (SD)	32.1 (45.41)	43.3 (32.91)	29.2 (18.99)	31.1 (22.84)
Median	8.8	37.9	26.9	27.3
Min-Max	2.3-117.4	0.7-119.0	0.4-82.3	0.4-119.0

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3-1.1a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
投与期間 (週) = (最終投与日 – 初回投与日 + 1)/7

1.2.2.4 X1101 試験

SAF（N = 19）における治験薬の投与期間の中央値は 32.14 週であった。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 42.1%（8 名）であり，減量回数 1 回の被験者が多く（7 名）を占めた。また，SAF の 68.4%（13 名）が少なくとも 1 回休薬し，休薬期間の中央値は 22.0 日であった[5.3.5.2-4-

X1101 試験-Table 14.3-1.3a，Table 14.3-1.4a]。相対用量強度（中央値）は，88.8%であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-1.2a]。

Table 1-10　投与期間（X1101 試験，SAF）

Duration of exposure	LDK378 300 mg N = 3	LDK378 450 mg N = 6	LDK378 600 mg N = 4	LDK378 750 mg N = 6	All patients N = 19
Exposure categories (weeks) - n (%)					
<1	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
1 - <6	0	0	0	2 (33.3)	2 (10.5)
6 - <12	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.3)
12 - <18	0	0	0	0	0
18 - <24	0	0	0	0	0
>=24	3 (100)	5 (83.3)	3 (75.0)	4 (66.7)	15 (78.9)
Duration of exposure (weeks)					
n	3	6	4	6	19
Mean (SD)	36.29 (16.826)	27.76 (16.524)	33.04 (18.198)	25.67 (17.569)	29.56 (16.266)
Median	26.57	29.21	40.14	34.64	32.14
Min-Max	26.6 - 55.7	0.1 - 51.3	6.3 - 45.6	3.0 - 39.7	0.1 - 55.7

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-1.1a
投与期間 (週)=(最終投与日 – 初回投与日 + 1)/7

1.2.3　Maximum Tolerated Dose（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（BLRM）に基づく Cycle 1 の用量制限毒性（Dose limiting toxicity, 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。なお，いずれの試験も MTD は Dose-determining set を用いて決定された。

［Dose-determining set の定義］

Cycle 1 でセリチニブを 16 日以上（75%以上）投与され安全性評価がなされたか，あるいは DLT が Cycle 1（PK run-in 期間を含む）で認められた被験者を対象とした。さらに，Cycle 1（PK run-in 期間を含む）で DLT が認められなかった被験者は，Cycle 1 の投与開始後に 21 日間以上の観察がなされ，かつ用量決定に必要な安全性評価がなされている場合に対象とした。

1.2.3.1　X2101 試験

X2101 試験の用量漸増パートでは計 59 名が投与され，50 mg QD から開始し 750 mg QD まで増量された。750 mg QD までに Dose-determining set の 54 名中 6 名で 8 件の DLT が Cycle 1 で認められた。

Table 1-11　Cycle 1 で認められた DLT（X2101 試験，Dose-determining set）

被験者番号	投与量	有害事象	Grade
X2101-0504-00006	400 mg QD	低リン酸血症	3
X2101-0121-00006	400 mg QD	ALT 増加	2

被験者番号	投与量	有害事象	Grade
		トランスアミナーゼ上昇	3
X2101-0504-00017	600 mg QD	下痢	3
X2101-0505-00010	600 mg QD	脱水	3
X2101-0504-00014	750 mg QD	下痢	3
		嘔吐	3
X2101-0504-00025	750 mg QD	下痢 a)	2

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Listing 14.3.2-1.1
a): 忍容不能な下痢

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 増加が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，投与拡大パートで評価することとした[5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 11.3]。

1.2.3.2 X1101 試験

X1101 試験の用量漸増パートでは計 19 名が投与され，300 mg QD から開始し 750 mg QD まで増量された。DLT として 600 mg QD で Grade 3 のリパーゼ増加が，750 mg QD で Grade 3 の薬物性肝障害が認められた。

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，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 名で 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，増量は行わなかった。日本人での MTD は 750 mg QD とし，投与拡大パートで評価することとした[5.3.5.2-4-X1101 試験-Section 12.1]。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1 A2201 試験

FAS における人口統計学的特性及びその他の特性は[2.7.3-3.1.4.1 項] に示した。

1.3.1.2 A2203 試験

FAS における人口統計学的特性及びその他の特性は[2.7.3-3.1.4.2 項] に示した。

1.3.1.3 X2101 試験

人口統計学的特性

本試験では FAS-NSCLC（290 名）と SAF は同一ではなかった。SAF における年齢の中央値（範囲）は 53.0（22.0～80.0）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 16.1%であった。ほとんどの被験者は，非喫煙者（63.2%）あるいは元喫煙者（34.2%）であり，ECOG（WHO）PS は 0（25.0%）又は 1（63.5%）であった。なお，750 mg QD 群でも同様の傾向がみられた。

Table 1-12 人口統計学的特性（X2101 試験，SAF）

Demographic variable	LDK378 50-300 mg N = 10	LDK378 400-700 mg N = 39	LDK378 750 mg N = 255	All patients[a)] N = 304
Age (years)				
n	10	39	255	304
Mean (SD)	49.1 (14.95)	52.8 (14.06)	51.9 (12.08)	52.0 (12.41)
Median	51.0	53.0	53.0	53.0
Min-Max	22.0 - 66.0	22.0 - 78.0	22.0 - 80.0	22.0 - 80.0
Age category (years) – n (%)				
< 65	9 (90.0)	31 (79.5)	215 (84.3)	255 (83.9)
≥ 65	1 (10.0)	8 (20.5)	40 (15.7)	49 (16.1)
Sex – n (%)				
Male	3 (30.0)	12 (30.8)	119 (46.7)	134 (44.1)
Female	7 (70.0)	27 (69.2)	136 (53.3)	170 (55.9)
Predominant race – n (%)				
Caucasian	8 (80.0)	31 (79.5)	160 (62.7)	199 (65.5)
Black	0	0	4 (1.6)	4 (1.3)
Asian	1 (10.0)	7 (17.9)	87 (34.1)	95 (31.3)
Native American	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Pacific Islander	1 (10.0)	0	0	1 (0.3)
Other	0	1 (2.6)	3 (1.2)	4 (1.3)
Ethnicity – n (%)				
Hispanic/Latino	1 (10.0)	5 (12.8)	26 (10.2)	32 (10.5)
Chinese	0	2 (5.1)	17 (6.7)	19 (6.3)
Indian (Indian subcontinent)	0	0	6 (2.4)	6 (2.0)
Mixed ethnicity	0	2 (5.1)	1 (0.4)	3 (1.0)
Other	9 (90.0)	30 (76.9)	205 (80.4)	244 (80.3)
BMI (kg/m^2)				
n	10	38	254	302
Mean (SD)	22.6 (5.16)	24.3 (4.82)	24.5 (4.40)	24.4 (4.48)
Median	23.2	23.3	24.2	24.2
Min-Max	16.7 - 33.0	17.5 - 36.5	14.7 - 42.5	14.7 - 42.5
ECOG （WHO）PS – n (%)				
0	3 (30.0)	8 (20.5)	65 (25.5)	76 (25.0)
1	7 (70.0)	25 (64.1)	161 (63.1)	193 (63.5)
2	0	6 (15.4)	28 (11.0)	34 (11.2)

Demographic variable	LDK378 50-300 mg N = 10	LDK378 400-700 mg N = 39	LDK378 750 mg N = 255	All patients[a)] N = 304
> 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Smoking history – n (%)				
Never smoked	6 (60.0)	27 (69.2)	159 (62.4)	192 (63.2)
Ex-smoker	4 (40.0)	12 (30.8)	88 (34.5)	104 (34.2)
Current smoker	0	0	8 (3.1)	8 (2.6)

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.1a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む（50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名）

疾患特性

SAF の 304 名中 NSCLC が 290 名，non-NSCLC が 14 名であり，non-NSCLC には乳癌（4 名），直腸癌（2 名），リンパ腫（1 名）などが含まれた。高頻度にみられた転移部位は，肺（70.4%），胸部リンパ節（54.3%），脳（48.0%），肝臓（40.1%），骨（38.5%）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 19.0 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 0.9 ヵ月であった。なお，750 mg QD 群でも同様の傾向がみられた。

Table 1-13　疾患特性（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10	LDK378 400-700 mg N = 39	LDK378 750 mg N = 255	All patients[a)] N = 304
Primary site of cancer − n(%)				
Lung	8 (80.0)	36 (92.3)	246 (96.5)	290 (95.4)
Rectum	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
Breast	1 (10.0)	3 (7.7)	0	4 (1.3)
Lymph nodes	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Other	1 (10.0)	0	6 (2.4)	7 (2.3)
Details of tumor histology/cytology − n(%)				
Adenocarcinoma	8 (80.0)	32 (82.1)	229 (89.8)	269 (88.5)
Invasive ductal carcinoma	0	2 (5.1)	0	2 (0.7)
Mucinous adenocarcinoma	0	1 (2.6)	0	1 (0.3)
Squamous cell carcinoma	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
Sarcoma	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Adenosquamous cell carcinoma	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
Large cell carcinoma	0	2 (5.1)	2 (0.8)	4 (1.3)
DCIS (ductal carcinoma in situ)	0	1 (2.6)	0	1 (0.3)
Spindle cell	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Other	2 (20.0)	1 (2.6)	14 (5.5)	17 (5.6)
Missing	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
Histological grade − n(%)				
Well differentiated	4 (40.0)	3 (7.7)	10 (3.9)	17 (5.6)
Moderately differentiated	0	8 (20.5)	25 (9.8)	33 (10.9)
Poorly differentiated	2 (20.0)	15 (38.5)	81 (31.8)	98 (32.2)
Undifferentiated	0	1 (2.6)	4 (1.6)	5 (1.6)

	LDK378 50-300 mg N = 10	LDK378 400-700 mg N = 39	LDK378 750 mg N = 255	All patients[a] N = 304
Unknown	4 (40.0)	12 (30.8)	135 (52.9)	151 (49.7)
Disease burden based on Investigator assessment (cm) [b]				
n	8	39	255	302
Mean (SD)	9.69 (8.635)	9.64 (7.135)	9.08 (6.585)	9.17 (6.693)
Median	7.4	7.7	7.6	7.6
Min-Max	1.1-24.7	1.6-28.0	1.0-42.4	1.0-42.4
Disease burden based on BIRC assessment (cm) [b]				
n	6	28	218	252
Mean (SD)	13.66 (10.531)	11.20 (8.166)	10.10 (7.605)	10.31 (7.732)
Median	8.6	8.4	8.2	8.2
Min-Max	4.8-31.1	1.1-33.2	1.4-34.3	1.1-34.3
Time from initial diagnosis to first dose of study drug (months)				
n	10	39	255	304
Mean (SD)	26.10 (20.196)	30.98 (16.649)	23.83 (24.002)	24.82 (23.143)
Median	18.6	28.0	17.9	19.0
Min-Max	5.5-67.9	8.7-76.5	0.9-174.2	0.9-174.2
Time from most recent relapse to first dose of study drug (months)				
n	10	39	248	297
Mean (SD)	1.09 (1.192)	1.15 (1.003)	1.56 (2.499)	1.49 (2.325)
Median	0.7	0.7	1.0	0.9
Min-Max	0.2-3.4	0.1-3.4	0.1-19.3	0.1-19.3

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.2a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
b) Disease burden はベースライン時の標的病変の長径の合計

1.3.1.4 X1101 試験

SAF（N = 19）における年齢の中央値（範囲）は 45.0（29～68）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 10.5%であった。ほとんどの被験者は，非喫煙者（63.2%）あるいは元喫煙者（31.6%）であり，ECOG（WHO）PS は大部分が 0（36.8%）又は 1（52.6%）であった。19 名のうち，18 名は NSCLC で，1 名は炎症性筋線維芽細胞腫瘍であり，高頻度にみられた転移部位は，肺（78.9%），骨（47.4%），脳及び胸膜（各 42.1%）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 23.1 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 0.9 ヵ月であった。

1.3.2 前治療

1.3.2.1 A2201 試験

FAS における人口統計学的特性及びその他の特性は[2.7.3-3.1.4.1 項]に示した。

1.3.2.2 A2203 試験

FAS における人口統計学的特性及びその他の特性は[2.7.3-3.1.4.2 項]に示した。

1.3.2.3 X2101 試験

SAF のほとんど（97.7%）が手術を受けており，60.5%の被験者は放射線療法を受けていた[5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.6a, Table 14.1-3.7a]。また，ほとんどの被験者（94.4%，287 名）が抗悪性腫瘍薬による前治療も受け，この 287 名の多く（74.6%）は 2 レジメ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 81.3%であり[5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.9a]，ALK 阻害剤による治療歴がある被験者の割合は 65.5%，未治療の被験者の割合は 34.5%であった[5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.1-3.8a]。また，化学療法も ALK 阻害剤による治療も受けていない被験者は 5.6%であった。なお，750 mg QD 群でも同様の傾向がみられた。

1.3.2.4 X1101 試験

SAF の 63.2%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おり，白金製剤を投与された被験者の割合は 94.7%であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.1-5.5a]。また，15 名（78.9%）に ALK 阻害剤の治療歴があり，NSCLC 患者（18 名）で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，炎症性筋線維芽細胞腫瘍の 1 名は ASP3026 であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.1-5.4a，Listing 16.2.5-1.3]。

1.3.3 併用薬

1.3.3.1 A2201 試験

SAF（140 名）のうち，治験薬投与後に併用薬を投与した被験者の割合は 96.4%であった。30%以上に使用された薬剤（ATC コード）は，止痢薬（49.3%：ロペラミドなど），消化管運動改善薬（46.4%：メトクロプラミドなど），グルココルチコイド（45.0%：デキサメタゾンなど），セロトニン拮抗薬（41.4%：オンダンセトロンなど），副腎皮質ステロイド（34.3%：デキサメタゾンなど），その他の眼科用薬（30.7%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-2.3]。

1.3.3.2 A2203 試験

SAF（124 名）のうち，治験薬投与後に併用薬を投与した被験者の割合は 96.0%であった。30%以上に使用された薬剤（ATC コード）は，止痢薬（62.9%：ロペラミドなど），消化管運動改善薬（50.8%：メトクロプラミドなど），グルココルチコイド（35.5%：デキサメタゾンなど），アニリド（33.1%：パラセタモールなど），副腎皮質ステロイド（30.6%：デキサメタゾンなど），プロトンポンプ阻害薬（30.6%：オメプラゾールなど）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-2.3]。

1.3.3.3 X2101 試験

SAF（304 名）のうち，治験薬投与後に併用薬を投与した被験者の割合は 97.7%であった。30%以上に使用された薬剤（ATC コード）は，止痢薬（54.6%：ロペラミドなど），消化管運動改善薬（37.2%：メトクロプラミドなど），セロトニン拮抗薬（38.2%：オンダンセトロンなど），グルココルチコイド（39.1%：デキサメタゾンなど），天然アヘンアルカロイド（36.8%：オキシコドンなど），副腎皮質ステロイド（32.9%：デキサメタゾンなど），その他の眼科用薬（32.9%），アニリド（32.6%：パラセタモールなど），全身用副腎皮質ステロイド（31.6%：デキサメタゾンなど）であった[5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.3-2.2a]。

また，13.8%の被験者が QT 間隔延長の副作用を有する薬剤を併用していた（アジスロマイシン 4.9%，シタロプラム 3.0%，モキシフロキサシン 2.0%，ドンペリドン 1.6%など）[5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 14.3-2.4a]。

1.3.3.4 X1101 試験

SAF（19 名）の全員が治験薬投与後に併用薬を投与した。最も高頻度に使用された薬剤（ATC コード）は，消化管運動改善薬（89.5%：メトクロプラミドなど）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-2.2]。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の解析方法は1.1.2 項に示した。

2.2 比較的よくみられる有害事象

2.2.1 有害事象（SOC 別）

2.2.1.1 A2201 試験

SAF（N = 140）の全被験者が有害事象を発現した。SOC 別で 50%以上に発現した事象は，「胃腸障害」，「臨床検査」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「代謝および栄養障害」であった。

Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 140	
Primary system organ class	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any primary system organ class	140 (100)	94 (67.1)
胃腸障害	135 (96.4)	26 (18.6)
臨床検査	105 (75.0)	42 (30.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	88 (62.9)	25 (17.9)
代謝および栄養障害	76 (54.3)	19 (13.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	64 (45.7)	16 (11.4)
神経系障害	58 (41.4)	6 (4.3)
感染症および寄生虫症	57 (40.7)	14 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	54 (38.6)	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	50 (35.7)	0
精神障害	26 (18.6)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	24 (17.1)	7 (5.0)
心臓障害	14 (10.0)	8 (5.7)
傷害，中毒および処置合併症	13 (9.3)	2 (1.4)
眼障害	12 (8.6)	1 (0.7)
腎および尿路障害	10 (7.1)	1 (0.7)
血管障害	6 (4.3)	0
肝胆道系障害	5 (3.6)	4 (2.9)
耳および迷路障害	5 (3.6)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.6)	1 (0.7)
内分泌障害	2 (1.4)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0

Primary system organ class	LDK378 750 mg N = 140 All grades n (%)	LDK378 750 mg N = 140 Grade 3/4 n (%)
免疫系障害	1 (0.7)	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.2
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

日本人（N = 24）で SOC 別に高頻度にみられた事象は，「胃腸障害」，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

Table 2-2 SOC 別の有害事象発現率（A2201 試験日本人，SAF）

Primary system organ class	LDK378 750 mg N = 24 All grades n (%)	LDK378 750 mg N = 24 Grade 3/4 n (%)
Any primary system organ class	24 (100)	15 (62.5)
胃腸障害	24 (100)	3 (12.5)
臨床検査	18 (75.0)	7 (29.2)
代謝および栄養障害	18 (75.0)	5 (20.8)
皮膚および皮下組織障害	17 (70.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (66.7)	3 (12.5)
神経系障害	13 (54.2)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	13 (54.2)	3 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	8 (33.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (25.0)	1 (4.2)
血液およびリンパ系障害	6 (25.0)	2 (8.3)
精神障害	5 (20.8)	0
傷害，中毒および処置合併症	5 (20.8)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (16.7)	1 (4.2)
心臓障害	4 (16.7)	2 (8.3)
肝胆道系障害	4 (16.7)	3 (12.5)
腎および尿路障害	3 (12.5)	0
眼障害	3 (12.5)	0
血管障害	2 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (4.2)	0
耳および迷路障害	1 (4.2)	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.2j
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

2.2.1.2 A2203 試験

SAF（N = 124）の全被験者が有害事象を発現した。SOC 別で 50%以上に発現した事象は，「胃腸障害」，「臨床検査」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「代謝および栄養障害」であった。

Table 2-3 SOC 別の有害事象発現率（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 124	
Primary system organ class	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any primary system organ class	123 (99.2)	80 (64.5)
胃腸障害	121 (97.6)	12 (9.7)
臨床検査	96 (77.4)	45 (36.3)
代謝および栄養障害	83 (66.9)	18 (14.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (60.5)	12 (9.7)
感染症および寄生虫症	53 (42.7)	9 (7.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	50 (40.3)	7 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	48 (38.7)	2 (1.6)
神経系障害	44 (35.5)	6 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	37 (29.8)	2 (1.6)
血液およびリンパ系障害	20 (16.1)	4 (3.2)
精神障害	16 (12.9)	1 (0.8)
心臓障害	14 (11.3)	3 (2.4)
傷害，中毒および処置合併症	13 (10.5)	3 (2.4)
腎および尿路障害	11 (8.9)	1 (0.8)
眼障害	10 (8.1)	0
肝胆道系障害	6 (4.8)	5 (4.0)
血管障害	6 (4.8)	1 (0.8)
耳および迷路障害	5 (4.0)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.4)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	3 (2.4)	0
免疫系障害	2 (1.6)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.8)	0
内分泌障害	1 (0.8)	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.2
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

日本人（N = 19）で SOC 別に高頻度にみられた事象は，「胃腸障害」，「代謝および栄養障害」，「臨床検査」であった。

Table 2-4 SOC 別の有害事象発現率（A2203 試験日本人，SAF）

Primary system organ class	LDK378 750 mg N = 19 All grades n (%)	LDK378 750 mg N = 19 Grade 3/4 n (%)
Any primary system organ class	19 (100)	13 (68.4)
胃腸障害	19 (100.0)	0
代謝および栄養障害	17 (89.5)	3 (15.8)
臨床検査	15 (78.9)	8 (42.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (57.9)	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	10 (52.6)	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (52.6)	1 (5.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (36.8)	1 (5.3)
神経系障害	6 (31.6)	0
肝胆道系障害	4 (21.1)	4 (21.1)
傷害，中毒および処置合併症	4 (21.1)	0
血液およびリンパ系障害	3 (15.8)	0
心臓障害	3 (15.8)	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8)	0
免疫系障害	2 (10.5)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (10.5)	0
腎および尿路障害	2 (10.5)	1 (5.3)
眼障害	1 (5.3)	0
精神障害	1 (5.3)	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.2j
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

2.2.1.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における有害事象の発現率は 100%であった。SOC 別で 50%以上に発現した事象は，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「筋骨格系および結合組織障害」であった。

750 mg QD 群でも SAF 全体と同様の傾向がみられた。また，400-700 mg QD 群に比べて 750 mg QD 群で発現率が 10%以上高かった事象は「感染症および寄生虫症」であった。

Table 2-5 SOC 別の有害事象発現率（X2101 試験，SAF）

Primary system organ class	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a)] N = 304 n (%)
Any SOC	10 (100)	39 (100)	255 (100)	304 (100)
胃腸障害	7 (70.0)	39 (100)	251 (98.4)	297 (97.7)

Primary system organ class	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a)] N = 304 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (60.0)	29 (74.4)	180 (70.6)	215 (70.7)
臨床検査	5 (50.0)	27 (69.2)	173 (67.8)	205 (67.4)
代謝および栄養障害	3 (30.0)	20 (51.3)	142 (55.7)	165 (54.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (70.0)	21 (53.8)	136 (53.3)	164 (53.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (60.0)	22 (56.4)	129 (50.6)	157 (51.6)
神経系障害	3 (30.0)	18 (46.2)	112 (43.9)	133 (43.8)
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	13 (33.3)	113 (44.3)	130 (42.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	15 (38.5)	91 (35.7)	107 (35.2)
精神障害	2 (20.0)	8 (20.5)	63 (24.7)	73 (24.0)
心臓障害	1 (10.0)	5 (12.8)	40 (15.7)	46 (15.1)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	7 (17.9)	37 (14.5)	45 (14.8)
眼障害	1 (10.0)	5 (12.8)	38 (14.9)	44 (14.5)
腎および尿路障害	0	2 (5.1)	39 (15.3)	41 (13.5)
血管障害	2 (20.0)	4 (10.3)	28 (11.0)	34 (11.2)
傷害，中毒および処置合併症	1 (10.0)	3 (7.7)	25 (9.8)	29 (9.5)
耳および迷路障害	0	2 (5.1)	15 (5.9)	17 (5.6)
生殖系および乳房障害	1 (10.0)	1 (2.6)	12 (4.7)	14 (4.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (10.0)	1 (2.6)	8 (3.1)	10 (3.3)
免疫系障害	0	1 (2.6)	8 (3.1)	9 (3.0)
肝胆道系障害	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
内分泌障害	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (2.6)	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.1a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
SOC は All patients の発現率の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 28 日以内に発現した事象を表示した。

2.2.1.4 X1101 試験

SAF（N = 19）の全員が少なくとも 1 回有害事象を発現した。SOC 別で 50%以上に発現した事象は，「胃腸障害」（100%），「臨床検査」（78.9%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（73.7%），「代謝および栄養障害」（63.2%），「皮膚および皮下組織障害」（63.2%），「感染症および寄生虫症」（52.6%）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3.1-2.1a]。

2.2.2 有害事象（PT 別）

2.2.2.1 A2201 試験

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

Table 2-6 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上）（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 140	
Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
-Total	140 (100)	94 (67.1)
下痢	112 (80.0)	9 (6.4)
悪心	111 (79.3)	9 (6.4)
嘔吐	87 (62.1)	6 (4.3)
ALT 増加	56 (40.0)	19 (13.6)
食欲減退	56 (40.0)	5 (3.6)
疲労	46 (32.9)	9 (6.4)
体重減少	45 (32.1)	6 (4.3)
腹痛	43 (30.7)	2 (1.4)
AST 増加	42 (30.0)	7 (5.0)
便秘	33 (23.6)	3 (2.1)
発熱	29 (20.7)	4 (2.9)
咳嗽	26 (18.6)	0
呼吸困難	25 (17.9)	7 (5.0)
γ－GTP 増加	25 (17.9)	17 (12.1)
非心臓性胸痛	23 (16.4)	2 (1.4)
無力症	22 (15.7)	6 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	21 (15.0)	4 (2.9)
貧血	20 (14.3)	3 (2.1)
血中クレアチニン増加	20 (14.3)	0
頭痛	20 (14.3)	0
発疹	20 (14.3)	0
背部痛	18 (12.9)	1 (0.7)
上腹部痛	16 (11.4)	1 (0.7)
肺炎	9 (6.4)	5 (3.6)
低カリウム血症	8 (5.7)	4 (2.9)
高血糖	6 (4.3)	3 (2.1)
心嚢液貯留	5 (3.6)	5 (3.6)
脱水	4 (2.9)	3 (2.1)
肝機能異常	4 (2.9)	3 (2.1)

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

日本人

PT 別で 25%以上に発現した事象は，悪心，下痢，嘔吐，食欲減退，ALT 増加，AST 増加，疲労，体重減少，血中アルカリホスファターゼ増加，腹痛，ざ瘡様皮膚炎，γ－GTP 増加であった。Grade 3 以上の事象は日本人の 62.5%に発現し，3 名以上に発現した事象はγ－GTP 増加，疲労，肝機能異常，低カリウム血症であった。

Table 2-7 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2201 試験日本人，SAF）

	LDK378 750 mg N = 24	
Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
-Total	24 (100)	15 (62.5)
悪心	22 (91.7)	1 (4.2)
下痢	20 (83.3)	0
嘔吐	20 (83.3)	1 (4.2)
食欲減退	16 (66.7)	1 (4.2)
ALT 増加	10 (41.7)	2 (8.3)
AST 増加	10 (41.7)	0
疲労	10 (41.7)	3 (12.5)
体重減少	8 (33.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (29.2)	1 (4.2)
腹痛	6 (25.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (25.0)	0
γ－GTP 増加	6 (25.0)	4 (16.7)
貧血	5 (20.8)	1 (4.2)
便秘	5 (20.8)	2 (8.3)
頭痛	5 (20.8)	0
不眠症	5 (20.8)	0
発疹	5 (20.8)	0
上腹部痛	4 (16.7)	0
味覚異常	4 (16.7)	0
心電図 QT 延長	4 (16.7)	0
肝機能異常	4 (16.7)	3 (12.5)
高尿酸血症	4 (16.7)	0
低カリウム血症	4 (16.7)	3 (12.5)
頚部痛	4 (16.7)	0
非心臓性胸痛	4 (16.7)	0
末梢性浮腫	4 (16.7)	0

Preferred term	LDK378 750 mg N = 24 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
血中クレアチニン増加	3 (12.5)	0
癌疼痛	3 (12.5)	1 (4.2)
皮膚乾燥	3 (12.5)	0
低アルブミン血症	3 (12.5)	1 (4.2)
筋骨格痛	3 (12.5)	0
鼻咽頭炎	3 (12.5)	0
発熱	3 (12.5)	0
口内炎	3 (12.5)	0
白血球数減少	3 (12.5)	0
心膜炎	2 (8.3)	2 (8.3)

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

2.2.2.2 A2203 試験

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

Table 2-8 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2%以上）（A2203 試験，SAF）

Preferred term	LDK378 750 mg N = 124 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
-Total	123 (99.2)	80 (64.5)
下痢	102 (82.3)	4 (3.2)
悪心	92 (74.2)	4 (3.2)
嘔吐	83 (66.9)	6 (4.8)
食欲減退	61 (49.2)	2 (1.6)
ALT 増加	50 (40.3)	19 (15.3)
腹痛	41 (33.1)	0
疲労	40 (32.3)	7 (5.6)
AST 増加	38 (30.6)	9 (7.3)
体重減少	36 (29.0)	1 (0.8)
γ－GTP 増加	33 (26.6)	23 (18.5)
血中クレアチニン増加	26 (21.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	25 (20.2)	8 (6.5)

Preferred term	LDK378 750 mg N = 124 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
咳嗽	21 (16.9)	0
背部痛	19 (15.3)	1 (0.8)
便秘	19 (15.3)	0
発疹	19 (15.3)	1 (0.8)
無力症	18 (14.5)	2 (1.6)
呼吸困難	17 (13.7)	1 (0.8)
非心臓性胸痛	16 (12.9)	1 (0.8)
心電図 QT 延長	15 (12.1)	1 (0.8)
高血糖	13 (10.5)	7 (5.6)
発熱	13 (10.5)	1 (0.8)
低カリウム血症	11 (8.9)	5 (4.0)
肺炎	8 (6.5)	4 (3.2)
肝機能異常	4 (3.2)	4 (3.2)
低ナトリウム血症	4 (3.2)	3 (2.4)

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

日本人

PT 別で 25%以上に発現した事象は，下痢，悪心，食欲減退，血中アルカリホスファターゼ増加，嘔吐，血中クレアチニン増加，ALT 増加，AST 増加，γ－GTP 増加，鼻咽頭炎，腹痛，心電図 QT 延長，疲労，高尿酸血症であった。Grade 3 以上の事象は日本人の 68.4%に発現し，3 名以上に発現した事象はγ－GTP 増加及び肝機能異常であった。

Table 2-9 PT 別の有害事象発現率（All grades で 10%超あるいは Grade 3/4 で 2 名以上）（A2203 試験日本人，SAF）

Preferred term	LDK378 750 mg N = 19 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
-Total	19 (100)	13 (68.4)
下痢	19 (100)	0
悪心	16 (84.2)	0
食欲減退	13 (68.4)	1 (5.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (57.9)	2 (10.5)
嘔吐	11 (57.9)	0
血中クレアチニン増加	9 (47.4)	0
ALT 増加	7 (36.8)	2 (10.5)
AST 増加	7 (36.8)	0

Preferred term	LDK378 750 mg N = 19 All grades n (%)	LDK378 750 mg N = 19 Grade 3/4 n (%)
γ－GTP 増加	7 (36.8)	5 (26.3)
鼻咽頭炎	6 (31.6)	0
腹痛	5 (26.3)	0
心電図 QT 延長	5 (26.3)	0
疲労	5 (26.3)	0
高尿酸血症	5 (26.3)	0
味覚異常	4 (21.1)	0
肝酵素上昇	4 (21.1)	0
肝機能異常	4 (21.1)	4 (21.1)
発疹	4 (21.1)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (21.1)	1 (5.3)
白血球数減少	4 (21.1)	0
背部痛	3 (15.8)	0
血中ビリルビン増加	3 (15.8)	0
便秘	3 (15.8)	0
皮膚乾燥	3 (15.8)	0
肺炎	3 (15.8)	1 (5.3)
発熱	3 (15.8)	0
口内炎	3 (15.8)	0
体重減少	3 (15.8)	0
血中クレアチン増加	2 (10.5)	0
咳嗽	2 (10.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (10.5)	0
しゃっくり	2 (10.5)	0
高カリウム血症	2 (10.5)	0
過敏症	2 (10.5)	0
低カリウム血症	2 (10.5)	1 (5.3)
白血球減少症	2 (10.5)	0
倦怠感	2 (10.5)	0
好中球数減少	2 (10.5)	1 (5.3)
心膜炎	2 (10.5)	1 (5.3)
胸膜炎	2 (10.5)	1 (5.3)
そう痒症	2 (10.5)	0

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

2.2.2.3 X2101 試験

SAF（N = 304）において PT 別で 25%以上に発現した事象は，下痢，悪心，嘔吐，ALT 増加，疲労，腹痛，食欲減退，AST 増加，便秘であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 71.1%に発現し，5%以上に発現した事象は ALT 増加，AST 増加，下痢であった。

750 mg QD 群でも SAF 全体と同様の傾向がみられた。また，400-700 mg QD 群に比べて 750 mg QD 群で発現率が 10%以上高かった事象は，腹痛，上腹部痛，下痢，ALT 増加，血中クレアチニン増加であった。さらに，Grade 3 以上の事象について，400-700 mg QD 群に比べて 750 mg QD 群で発現率が 3%以上高かった事象は，高血糖，肺炎，ALT 増加であった。

Table 2-10 PT 別の有害事象発現率（5%以上）（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[a)] N = 304	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	10 (100)	5 (50.0)	39 (100)	27 (69.2)	255 (100)	184 (72.2)	304 (100)	216 (71.1)
下痢	3 (30.0)	1 (10.0)	28 (71.8)	3 (7.7)	219 (85.9)	15 (5.9)	250 (82.2)	19 (6.3)
悪心	5 (50.0)	0	34 (87.2)	2 (5.1)	205 (80.4)	11 (4.3)	244 (80.3)	13 (4.3)
嘔吐	5 (50.0)	0	26 (66.7)	1 (2.6)	153 (60.0)	10 (3.9)	184 (60.5)	11 (3.6)
ALT 増加	1 (10.0)	1 (10.0)	12 (30.8)	8 (20.5)	110 (43.1)	68 (26.7)	123 (40.5)	77 (25.3)
疲労	3 (30.0)	1 (10.0)	17 (43.6)	1 (2.6)	102 (40.0)	10 (3.9)	122 (40.1)	12 (3.9)
腹痛	2 (20.0)	0	6 (15.4)	0	91 (35.7)	3 (1.2)	99 (32.6)	3 (1.0)
食欲減退	2 (20.0)	1 (10.0)	10 (25.6)	1 (2.6)	87 (34.1)	2 (0.8)	99 (32.6)	4 (1.3)
AST 増加	1 (10.0)	0	10 (25.6)	5 (12.8)	78 (30.6)	21 (8.2)	89 (29.3)	26 (8.6)
便秘	1 (10.0)	0	12 (30.8)	0	73 (28.6)	0	86 (28.3)	0
咳嗽	2 (20.0)	0	9 (23.1)	1 (2.6)	62 (24.3)	0	73 (24.0)	1 (0.3)
上腹部痛	0	0	4 (10.3)	0	58 (22.7)	2 (0.8)	62 (20.4)	2 (0.7)
無力症	3 (30.0)	1 (10.0)	9 (23.1)	1 (2.6)	45 (17.6)	2 (0.8)	57 (18.8)	4 (1.3)
呼吸困難	4 (40.0)	0	6 (15.4)	2 (5.1)	47 (18.4)	8 (3.1)	57 (18.8)	10 (3.3)
背部痛	2 (20.0)	0	7 (17.9)	1 (2.6)	43 (16.9)	1 (0.4)	52 (17.1)	2 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	4 (10.3)	2 (5.1)	45 (17.6)	13 (5.1)	49 (16.1)	15 (4.9)
頭痛	2 (20.0)	0	6 (15.4)	0	41 (16.1)	3 (1.2)	49 (16.1)	3 (1.0)
体重減少	1 (10.0)	0	9 (23.1)	0	39 (15.3)	4 (1.6)	49 (16.1)	4 (1.3)
発熱	1 (10.0)	0	3 (7.7)	0	38 (14.9)	0	42 (13.8)	0
血中クレアチニン増加	0	0	2 (5.1)	0	39 (15.3)	0	41 (13.5)	0
発疹	1 (10.0)	0	4 (10.3)	0	32 (12.5)	0	37 (12.2)	0
不眠症	0	0	5 (12.8)	0	31 (12.2)	0	36 (11.8)	0
消化不良	1 (10.0)	0	6 (15.4)	0	26 (10.2)	1 (0.4)	33 (10.9)	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (10.0)	0	7 (17.9)	0	25 (9.8)	0	33 (10.9)	0
貧血	1 (10.0)	1 (10.0)	7 (17.9)	1 (2.6)	24 (9.4)	9 (3.5)	32 (10.5)	11 (3.6)
低カリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)	5 (12.8)	2 (5.1)	26 (10.2)	11 (4.3)	32 (10.5)	14 (4.6)
浮動性めまい	0	0	3 (7.7)	0	26 (10.2)	0	29 (9.5)	0
低マグネシウム血症	1 (10.0)	0	4 (10.3)	0	22 (8.6)	0	27 (8.9)	0
末梢性浮腫	0	0	3 (7.7)	0	24 (9.4)	0	27 (8.9)	0

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

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

2.2.2.4 X1101 試験

PT 別で 25%以上に発現した事象は，悪心（94.7%），下痢（73.7%），嘔吐（73.7%），血中クレアチニン増加（63.2%），食欲減退（52.6%），疲労（36.8%），腹痛（31.6%），便秘（26.3%），高尿酸血症（26.3%）であり，750 mg QD コホートでも同様の傾向がみられた。Grade 3 以上の事象は SAF の 78.9%に発現し，このうち 2 名（10.5%）以上に発現した事象は ALT 増加（10.5%，600 mg QD 及び 750 mg QD コホート各 1 名）及び腫瘍疼痛（10.5%，300 mg QD 及び 450 mg QD コホート各 1 名）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3.1-2.3a]。

2.2.3 副作用

2.2.3.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における副作用の発現率は 96.4%であった。PT 別で 25%以上に発現した事象は，悪心（77.9%），下痢（77.1%），嘔吐（58.6%），ALT 増加（37.9%），食欲減退（35.7%），

AST 増加（28.6%），疲労（25.7%）であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 45.7%に発現し，5%以上に発現した事象は ALT 増加（13.6%），γ－GTP 増加（9.3%），下痢（6.4%），悪心（5.7%），AST 増加（5.0%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.8]。

2.2.3.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における副作用の発現率は 98.4%であった。PT 別で 25%以上に発現した事象は，下痢（79.8%），悪心（73.4%），嘔吐（66.1%），食欲減退（42.7%），ALT 増加（37.9%），腹痛（30.6%），AST 増加（29.0%），疲労（25.8%）であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 47.6%に発現し，5%以上に発現した事象はγ－GTP 増加（14.5%），ALT 増加（13.7%），血中アルカリホスファターゼ増加（6.5%），AST 増加（5.6%）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.8]。

2.2.3.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における副作用の発現率は 95.4%であった。PT 別で 25%以上に発現した事象は，下痢（79.6%），悪心（77.0%），嘔吐（55.9%），ALT 増加（37.5%），腹痛（28.9%），疲労（28.3%），AST 増加（26.3%），食欲減退（26.0%）であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 46.1%に発現し，5%以上に発現した Grade 3 以上の事象は ALT 増加（23.4%），AST 増加（7.6%），下痢（5.6%）であった[5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.7a]。

2.2.3.4 X1101 試験

SAF（N = 19）の全員が少なくとも 1 回副作用を発現した。PT 別で 25%以上に発現した事象は，悪心（94.7%），下痢（73.7%），嘔吐（73.7%），血中クレアチニン増加（57.9%），食欲減退（52.6%），疲労（36.8%），腹痛（26.3%）であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 47.4%に発現し，このうち 2 名（10.5%）以上に発現した事象は ALT 増加（10.5%）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3.1-2.7a]。

2.3 死亡

本項では，治験期間中の死亡を評価した。

2.3.1 A2201 試験

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

Table 2-11 治験薬投与期間中の死亡（A2201 試験，SAF）

主な死因	LDK378 750 mg N = 140 n (%)
Total	17 (12.1)
治験対象疾患（病勢進行）	15 (10.7)
その他	2 (1.4)
非小細胞肺癌	15 (10.7)
肺炎	1 (0.7)
呼吸不全	1 (0.7)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.5
治験期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）の死亡を集計した。

Table 2-12 治験薬と関連ありと判断された死亡の要約（A2201 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	死因/関連性	経過
LDK378 750 mg		
ITA/1156/005 [redacted]歳，白人，女性 死亡日: Day 38 最終投与日: Day 8	肺炎 / あり	本被験者は[redacted]歳，女性の転移性（脳及び縦隔リンパ節）NSCLC 患者で，前治療としてシスプラチン，ペメトレキセド，ドセタキセル，クリゾチニブ，及び脳に対して緩和的な放射線療法を受けていた。また，合併症として高血圧，甲状腺機能低下症，錯感覚，呼吸困難（Grade 2），筋力低下，無力症が認められていた。Day 9 に胸郭痛と呼吸困難の悪化のために入院し，Grade 3 の肺炎と診断され，治験薬の投与は中止された。被験者は抗菌薬による治療を受けたが，治験薬の投与中止 7 日後に肺炎は Grade 4 に悪化した。治験薬投与中止 11 日後に X 線で肺炎の回復が認められた。その後，月日不明であるが被験者はホスピスに転院した。治験薬投与中止 30 日後に，被験者は肺炎のために死亡した。

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.1, Section 14.3.3

日本人

日本人 24 名中 1 名（4.2%）が病勢進行のため治験期間中に死亡した[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.5j]。

2.3.2 A2203 試験

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

Table 2-13　　治験薬投与期間中の死亡（A2203 試験，SAF）

主な死因	LDK378 750 mg N = 124 n (%)
Total	10 (8.1)
治験対象疾患（病勢進行）	8 (6.5)
その他	2 (1.6)
非小細胞肺癌	8 (6.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)
心タンポナーデ	1 (0.8)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.5
治験期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）の死亡を集計した。

日本人

日本人 19 名で死亡の報告はなかった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.5j]。

2.3.3　　X2101 試験

SAF の 304 名中 45 名（14.8%）が治験期間中に死亡し，このうち 31 名は病勢進行による死亡であった（Table 2-14）。45 名のうち治験薬と関連ありと判断されたのは間質性肺疾患によって死亡した 1 名のみであった（Table 2-15）。死亡例の一覧をTable 7-5に，詳細な死亡例の叙述は[5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 14.3.3]及び[5.3.5.3-6-SCS-appendix 3]に示す。

Table 2-14　　治験薬投与期間中の死亡（X2101 試験，FAS）

主な死因	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a)] N = 304 n (%)
Total	3 (30.0)	9 (23.1)	33 (12.9)	45 (14.8)
治験対象疾患（病勢進行）	3 (30.0)	8 (20.5)	20 (7.8)	31 (10.2)
その他	0	1 (2.6)	13 (5.1)	14 (4.6)
心タンポナーデ	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
胃出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
安楽死	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
全身健康状態低下	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肺炎	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
肺結核	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
気胸	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

主な死因	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a] N = 304 n (%)
呼吸不全	0	1 (2.6)	1 (0.4)	2 (0.7)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.4a, Listing 14.3.2-2.1
a) All patients：14名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2名, 400-700 mg: 3名, 750 mg: 9名)
治験期間中（治験薬の最終投与後 28 日以内）の死亡を集計した。

Table 2-15　治験薬と関連ありと判断された死亡の要約（X2101 試験，FAS）

被験者番号/背景情報	死因 / 関連性	経過
LDK378 750 mg		
X2101-0081-90176 [redacted]歳，白人，男性 死亡日: Day 42 最終投与日: Day 23	間質性肺疾患 / あり	本被験者は [redacted]歳，男性の転移性（肺，腋窩，リンパ節，腹膜，骨，脳，肝）NSCLC 患者で，前治療としてシスプラチン，ペメトレキセド，エルロチニブ，ドセタキセル，クリゾチニブを含む 4 回の全身療法，及び脳（2 回），骨（骨盤，大腿部，胸椎），頚部に対する放射線療法を受けていた。また，合併症として喘息（無治療）及び背部痛（デキサメタゾン，フェンタニル，ガバペンチン）が認められていた。Day 23 に，低酸素症を伴う呼吸困難の急速な悪化がみられ，左側肺の間質性肺疾患と診断され入院した。治験薬の投与は中止され，抗菌薬やステロイドによる治療で一時的に軽快したが，Day 42 に間質性肺疾患のために死亡した。

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 14.3.3

2.3.4　X1101 試験

SAF の 19 名中 450 mg QD を投与された 2 名が病勢進行のために死亡した。いずれも治験薬との関連はなしと判断された。詳細な死亡例の叙述は[5.3.5.2-4-X1101 試験-Section 14.3.3]に示す。

Table 2-16　死亡例の一覧（X1101 試験，SAF）

投与量	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因（PT）	最終投与日 [a]	死亡日 [a]
450 mg	X1101-1001-001	[redacted]F/AS	新生物 [b]	224	241
450 mg	X1101-1003-001	[redacted]F/AS	新生物 [b]	1	2

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Listing 14.3.2-2.1
a) 投与開始日を Day 1 とした。
b) 治験対象疾患（病勢進行）
F：女性，AS：アジア人

2.4　その他の重篤な有害事象

2.4.1　A2201 試験

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

以上にみられた副作用は肺炎（4 名），悪心，嘔吐（各 3 名），腹痛，心膜炎，肺臓炎，発熱（各 2 名）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.14]。

Table 2-17　　重篤な有害事象（All grades で 2 名以上に発現）（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 140	
Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
-Total	51 (36.4)	42 (30.0)
発熱	7 (5.0)	4 (2.9)
呼吸困難	6 (4.3)	5 (3.6)
肺炎	5 (3.6)	4 (2.9)
腹痛	3 (2.1)	1 (0.7)
無力症	3 (2.1)	2 (1.4)
脱水	3 (2.1)	3 (2.1)
悪心	3 (2.1)	0
非心臓性胸痛	3 (2.1)	2 (1.4)
肺臓炎	3 (2.1)	1 (0.7)
嘔吐	3 (2.1)	1 (0.7)
痙攣	2 (1.4)	1 (0.7)
倦怠感	2 (1.4)	1 (0.7)
心嚢液貯留	2 (1.4)	2 (1.4)
心膜炎	2 (1.4)	2 (1.4)
胸水	2 (1.4)	1 (0.7)
胸膜炎	2 (1.4)	2 (1.4)
呼吸不全	2 (1.4)	2 (1.4)
体重減少	2 (1.4)	1 (0.7)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.11
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

日本人（N = 24）における重篤な有害事象の発現率は 29.2%（7 名）であった。PT 別に 2 名以上にみられた事象は心膜炎（2 名，8.3%）のみであり，感染性腸炎，肝機能異常，髄膜炎，悪心，胸膜感染，胸膜炎，肺炎が各 1 名にみられた[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.10j]。治験薬と関連ありと判断された事象（副作用）は 7 名にみられ，2 名以上にみられた副作用は心膜炎（2 名）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.2]。

2.4.2　　A2203 試験

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

用）は 10 名（8.1%）にみられ，2 名以上にみられた副作用は心膜炎（3 名）のみであった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.14]。

Table 2-18 重篤な有害事象（All grades で 2 名以上に発現）（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 124	
Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
-Total	27 (21.8)	23 (18.5)
高血糖	3 (2.4)	3 (2.4)
心膜炎	3 (2.4)	1 (0.8)
肺炎	3 (2.4)	3 (2.4)
意識変容状態	2 (1.6)	2 (1.6)
疲労	2 (1.6)	1 (0.8)
肺感染	2 (1.6)	2 (1.6)
呼吸不全	2 (1.6)	2 (1.6)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.11
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

日本人（N = 19）における重篤な有害事象の発現率は 10.5%（2 名）であった。PT 別に 2 名以上にみられた事象は心膜炎（2 名，10.5%）のみであり，胸膜炎，肺炎が各 1 名にみられた[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.10j]。治験薬と関連ありと判断された事象（副作用）は，心膜炎（2 名）及び胸膜炎であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Listing 14.3.2-1.2]。

2.4.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における重篤な有害事象の発現率は 41.4%（126 名）であり，PT 別に 2%以上にみられた事象は，肺炎，痙攣，呼吸困難，肺臓炎，高血糖，呼吸不全であった。治験薬と関連ありと判断された事象（副作用）は 36 名（11.8%）にみられ，2 名以上にみられた副作用は肺臓炎（7 名），嘔吐（5 名），心膜炎（3 名），下痢，悪心，ALT 増加，AST 増加，高血糖，間質性肺疾患（各 2 名）であった[5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.12a]。

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

Table 2-19 重篤な有害事象（All patients で 2 名以上に発現）（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[a)] N = 304	
Preferred term	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)
Total	3 (30.0)	3 (30.0)	20 (51.3)	17 (43.6)	103 (40.4)	78 (30.6)	126 (41.4)	98 (32.2)
痙攣	0	0	2 (5.1)	0	9 (3.5)	6 (2.4)	11 (3.6)	6 (2.0)
肺炎	0	0	0	0	11 (4.3)	9 (3.5)	11 (3.6)	9 (3.0)
呼吸困難	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	7 (2.7)	4 (1.6)	8 (2.6)	5 (1.6)
肺臓炎	0	0	0	0	8 (3.1)	6 (2.4)	8 (2.6)	6 (2.0)
高血糖	0	0	0	0	6 (2.4)	5 (2.0)	6 (2.0)	5 (1.6)
呼吸不全	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	6 (2.0)	6 (2.0)
脱水	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	2 (0.8)	5 (1.6)	3 (1.0)
悪心	0	0	0	0	5 (2.0)	2 (0.8)	5 (1.6)	2 (0.7)
心嚢液貯留	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	3 (1.2)	5 (1.6)	4 (1.3)
気胸	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	5 (1.6)	5 (1.6)
嘔吐	1 (10.0)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (1.6)	3 (1.0)
心膜炎	0	0	0	0	4 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.3)	3 (1.0)
ALT 増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.0)	3 (1.0)
便秘	0	0	1 (2.6)	0	2 (0.8)	0	3 (1.0)	0
下痢	0	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.3)
全身健康状態低下	0	0	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.0)	3 (1.0)
頭痛	0	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.7)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.7)
肺塞栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.0)	3 (1.0)
発熱	0	0	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.0)	0
腹痛	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
急性呼吸不全	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
貧血	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
不安	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
関節痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
AST 増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
心房細動	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
背部痛	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
気管支炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
食欲減退	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
蓄膿	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
疲労	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
胃腸炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
イレウス	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
肺感染	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
中枢神経系転移	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
疼痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
胸水	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
胸膜痛	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[a] N = 304	
Preferred term	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)
呼吸窮迫	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
気道感染	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
敗血症性ショック	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)	0
尿路感染	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.10a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
All patients の All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 28 日以内に発現した事象を表示した。

2.4.4 X1101 試験

SAF の 19 名中 9 名（47.4%）に重篤な有害事象が発現した。PT 別に 2 名以上に発現した事象はみられず，水頭症，心膜炎，肝機能異常，顔面神経障害，腫瘍疼痛，歩行障害，意識レベルの低下，呼吸不全，肺炎，胆道感染，化膿性胆管炎，胆管炎，薬物性肝障害が各 1 件発現した[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3.1-2.10a]。このうち治験薬と関連ありと判断された事象（副作用）（心膜炎，肝機能異常，薬物性肝障害）は 3 名に発現した。3 名中 2 名は 750 mg QD コホートであり，肝機能異常（X1101-1001-005）及び薬物性肝障害（X1101-1003-006）が発現した（Table 2-43）。肝機能異常を発現した被験者は休薬後に 600 mg QD で投与を再開し，再開後には肝機能異常の悪化はみられなかった。また，薬物性肝障害は DLT と判断され，本被験者は投与を中止した。残る 1 名（X1101-1001-002）は 450 mg QD コホートで心膜炎を発現し，休薬したもののセリチニブの投与を再開しなかった。いずれの事象も適切な処置により改善した。

2.5 その他の重要な有害事象

2.5.1 投与中止に至った有害事象

2.5.1.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における投与中止に至った有害事象の発現率は 7.1%（10 名）であった。2 名以上に発現した事象は，悪心，肺臓炎（各 2 名）であった。

Table 2-20 投与中止に至った有害事象（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 140	
Preferred term	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Total	10 (7.1)	8 (5.7)
悪心	2 (1.4)	1 (0.7)

Preferred term	LDK378 750 mg N = 140 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
肺臓炎	2 (1.4)	1 (0.7)
癌疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)
糞塊	1 (0.7)	1 (0.7)
疲労	1 (0.7)	1 (0.7)
γ－GTP 増加	1 (0.7)	1 (0.7)
腸管穿孔	1 (0.7)	1 (0.7)
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)	1 (0.7)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.15
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

日本人（N = 24）における投与中止に至った有害事象の発現率は 8.3%（2 名）であり，PT 別に癌疼痛及び疲労が各 1 名（4.2%）に発現した[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.15j]。

2.5.1.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における投与中止に至った有害事象の発現率は 7.3%（9 名）であった。2 名以上に発現した事象はみられなかった。

Table 2-21 投与中止に至った有害事象（A2203 試験，SAF）

Preferred term	LDK378 750 mg N = 124 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Total	9 (7.3)	5 (4.0)
AST 増加	1 (0.8)	0
心タンポナーデ	1 (0.8)	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	1 (0.8)
高血糖	1 (0.8)	1 (0.8)
間質性肺疾患	1 (0.8)	0
パーキンソン病	1 (0.8)	0
心膜炎	1 (0.8)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)
気道感染	1 (0.8)	1 (0.8)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.15
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

日本人（N = 19）における投与中止に至った有害事象の発現率は 5.3%（1 名）であり，PT 別に心膜炎（1 名）が発現した[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.15j]。

2.5.1.3 X2101 試験

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

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

Table 2-22 投与中止に至った有害事象（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[a)] N = 304	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Preferred terms	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	0	0	3 (7.7)	2 (5.1)	26 (10.2)	23 (9.0)	29 (9.5)	25 (8.2)
肺炎	0	0	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.0)	3 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
食欲減退	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
全身健康状態低下	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
肺臓炎	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
呼吸不全	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
ALT 増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
AST 増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
心タンポナーデ	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
馬尾症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
角膜浸潤	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
意識レベルの低下	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
疲労	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
喀血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[a)] N = 304	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Preferred terms	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
胸部の悪性新生物	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
単麻痺	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
四肢痛	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.3)	0
活動状態低下	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胸水	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
気胸	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腎不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
体重減少	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.14a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
All patients の All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 28 日以内に発現した事象を表示した。

2.5.1.4 X1101 試験

SAF の 19 名中 2 名（10.5%）で投与中止に至った有害事象が発現した[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3.1-2.14a]。

1 名（X1101-1003-004）は 600 mg QD コホートに登録されたステント機能不全の既往歴がある被験者であった。本被験者は，Grade 3 の胆管炎及び肝酵素上昇が発現し投与を中止したが，胆管炎は胆管ステントの機能不全によるものであり，いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。また，セリチニブの投与中止後にいずれの事象も回復した。もう 1 名（X1101-1003-006）は 750 mg QD コホートの被験者で，重篤な薬物性肝障害を発現し投与を中止したが，薬物治療により本事象は改善した。また，治験薬と関連ありと判断された（Table 2-43）。

2.5.2 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象

2.5.2.1 A2201 試験

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

Table 2-23 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 1%以上）（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 140			
Preferred term	**All grades n (%)**		**Grade 3/4 n (%)**	
-Total	101	(72.1)	55	(39.3)
嘔吐	37	(26.4)	5	(3.6)
ALT 増加	37	(26.4)	19	(13.6)
悪心	32	(22.9)	6	(4.3)
下痢	24	(17.1)	7	(5.0)
AST 増加	20	(14.3)	6	(4.3)
腹痛	7	(5.0)	1	(0.7)
疲労	7	(5.0)	4	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(4.3)	2	(1.4)
食欲減退	6	(4.3)	2	(1.4)
心膜炎	4	(2.9)	2	(1.4)
無力症	4	(2.9)	3	(2.1)
発熱	4	(2.9)	0	
肝機能異常	4	(2.9)	3	(2.1)
上気道感染	4	(2.9)	0	
肺炎	3	(2.1)	2	(1.4)
γ－GTP 増加	3	(2.1)	2	(1.4)
胸膜炎	3	(2.1)	2	(1.4)
好中球減少症	2	(1.4)	2	(1.4)
上腹部痛	2	(1.4)	1	(0.7)
胃腸毒性	2	(1.4)	1	(0.7)
非心臓性胸痛	2	(1.4)	0	
肺感染	2	(1.4)	1	(0.7)
肝酵素上昇	2	(1.4)	1	(0.7)
肝機能検査異常	2	(1.4)	0	
発疹	2	(1.4)	0	
斑状丘疹状皮疹	2	(1.4)	0	

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.18
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

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

あった。Grade 3 以上の事象は日本人の 50.0%に発現し，2 名以上に発現した事象は肝機能異常，ALT 増加，心膜炎であった。

Table 2-24 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 2 名以上）（A2201 試験日本人，SAF）

	LDK378 750 mg N = 24			
Preferred term	**All grades n (%)**		**Grade 3/4 n (%)**	
-Total	22	(91.7)	12	(50.0)
悪心	11	(45.8)	0	
下痢	9	(37.5)	0	
嘔吐	8	(33.3)	1	(4.2)
ALT 増加	5	(20.8)	2	(8.3)
肝機能異常	4	(16.7)	3	(12.5)
AST 増加	3	(12.5)	0	
食欲減退	3	(12.5)	1	(4.2)
心膜炎	2	(8.3)	2	(8.3)
疲労	2	(8.3)	1	(4.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(8.3)	0	
γ－GTP 増加	2	(8.3)	1	(4.2)
胸膜炎	2	(8.3)	1	(4.2)
斑状丘疹状皮疹	2	(8.3)	0	

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.18j
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

2.5.2.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 72.6%（90 名）であった。5%以上に発現した事象は，ALT 増加，嘔吐，AST 増加，下痢，悪心，血中クレアチニン増加であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 48.4%に発現し，3%以上に発現した事象は ALT 増加，AST 増加，嘔吐，下痢，悪心，疲労，肝機能異常であった。

Table 2-25 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 1%以上）（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 124			
Preferred term	**All grades n (%)**		**Grade 3/4 n (%)**	
-Total	90	(72.6)	60	(48.4)
ALT 増加	36	(29.0)	15	(12.1)
嘔吐	20	(16.1)	5	(4.0)
AST 増加	20	(16.1)	6	(4.8)

Preferred term	LDK378 750 mg N = 124 All grades n (%)		Grade 3/4 n (%)	
下痢	14	(11.3)	4	(3.2)
悪心	12	(9.7)	4	(3.2)
血中クレアチニン増加	9	(7.3)	0	
疲労	6	(4.8)	4	(3.2)
腹痛	5	(4.0)	0	
食欲減退	5	(4.0)	2	(1.6)
無力症	4	(3.2)	2	(1.6)
肝機能異常	4	(3.2)	4	(3.2)
肺炎	4	(3.2)	2	(1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(3.2)	2	(1.6)
γ－GTP 増加	4	(3.2)	3	(2.4)
上腹部痛	3	(2.4)	0	
低カリウム血症	3	(2.4)	3	(2.4)
貧血	2	(1.6)	1	(0.8)
心膜炎	2	(1.6)	1	(0.8)
発熱	2	(1.6)	0	
肝炎	2	(1.6)	1	(0.8)
胃腸炎	2	(1.6)	0	
肺感染	2	(1.6)	2	(1.6)
血中ビリルビン増加	2	(1.6)	0	
肝酵素上昇	2	(1.6)	0	
肝機能検査異常	2	(1.6)	1	(0.8)
体重減少	2	(1.6)	0	
呼吸困難	2	(1.6)	1	(0.8)
胸膜炎	2	(1.6)	1	(0.8)
斑状丘疹状皮疹	2	(1.6)	1	(0.8)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.18
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

日本人

日本人（N = 19）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 100%（19 名）であった。3 名以上に発現した事象は，ALT 増加，嘔吐，肝機能異常，γ－GTP 増加，下痢，肺炎，AST 増加，血中アルカリホスファターゼ増加であった。Grade 3 以上の事象は日本人の 68.4%に発現し，2 名以上に発現した事象は肝機能異常，γ－GTP 増加，ALT 増加であった。

Table 2-26 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All grades で 2 名以上）（A2203 試験日本人，SAF）

	LDK378 750 mg N = 19			
Preferred term	**All grades n (%)**		**Grade 3/4 n (%)**	
-Total	19	(100)	13	(68.4)
ALT 増加	5	(26.3)	2	(10.5)
嘔吐	4	(21.1)	0	
肝機能異常	4	(21.1)	4	(21.1)
γ－GTP 増加	4	(21.1)	3	(15.8)
下痢	3	(15.8)	0	
肺炎	3	(15.8)	1	(5.3)
AST 増加	3	(15.8)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(15.8)	1	(5.3)
悪心	2	(10.5)	0	
発熱	2	(10.5)	0	
血中クレアチニン増加	2	(10.5)	0	
肝酵素上昇	2	(10.5)	0	
胸膜炎	2	(10.5)	1	(5.3)
斑状丘疹状皮疹	2	(10.5)	1	(5.3)

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.18j
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

2.5.2.3 X2101 試験

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

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

Table 2-27 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象（All patients の All grade で 1% 以上）（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[a)] N = 304	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	2 (20.0)	2 (20.0)	24 (61.5)	17 (43.6)	189 (74.1)	128 (50.2)	215 (70.7)	147 (48.4)
ALT 増加	1 (10.0)	1 (10.0)	8 (20.5)	7 (17.9)	73 (28.6)	66 (25.9)	82 (27.0)	74 (24.3)
悪心	0	0	5 (12.8)	0	50 (19.6)	9 (3.5)	55 (18.1)	9 (3.0)
AST 増加	1 (10.0)	0	6 (15.4)	5 (12.8)	40 (15.7)	20 (7.8)	47 (15.5)	25 (8.2)
嘔吐	0	0	6 (15.4)	1 (2.6)	40 (15.7)	9 (3.5)	46 (15.1)	10 (3.3)
下痢	0	0	2 (5.1)	1 (2.6)	41 (16.1)	11 (4.3)	43 (14.1)	12 (3.9)
疲労	0	0	3 (7.7)	0	20 (7.8)	7 (2.7)	23 (7.6)	7 (2.3)
腹痛	0	0	1 (2.6)	0	16 (6.3)	2 (0.8)	17 (5.6)	2 (0.7)
食欲減退	0	0	0	0	12 (4.7)	1 (0.4)	12 (3.9)	1 (0.3)
リパーゼ増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	10 (3.9)	10 (3.9)	11 (3.6)	11 (3.6)
上腹部痛	0	0	0	0	10 (3.9)	1 (0.4)	10 (3.3)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	9 (3.5)	5 (2.0)	10 (3.3)	6 (2.0)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.6)	0	8 (3.1)	0	9 (3.0)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	7 (2.7)	4 (1.6)	8 (2.6)	5 (1.6)
無力症	0	0	2 (5.1)	0	5 (2.0)	0	7 (2.3)	0
高血糖	0	0	0	0	6 (2.4)	5 (2.0)	6 (2.0)	5 (1.6)
γ－GTP 増加	0	0	0	0	5 (2.0)	4 (1.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
心嚢液貯留	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	2 (0.8)	5 (1.6)	3 (1.0)
肺炎	0	0	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	5 (1.6)	1 (0.3)
肺臓炎	0	0	0	0	5 (2.0)	2 (0.8)	5 (1.6)	2 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	3 (1.2)	5 (1.6)	4 (1.3)
体重減少	0	0	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	5 (1.6)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (1.3)	3 (1.0)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	4 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.3)	3 (1.0)
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (1.3)	4 (1.3)
発熱	0	0	0	0	4 (1.6)	0	4 (1.3)	0
貧血	0	0	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.0)	3 (1.0)
痙攣	0	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.7)
低カリウム血症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.0)	3 (1.0)
好中球減少症	0	0	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.0)	3 (1.0)
心膜炎	0	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.7)
発疹	0	0	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.0)	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.15a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
All patients の All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 28 日以内に発現した事象を表示した。

2.5.2.4 X1101 試験

SAF（N = 19）における休薬又は減量を要した有害事象の発現率は 63.2%（12 名）であった。2 名以上に発現した事象は，肝機能異常（3 名），ALT 増加，インフルエンザ，悪心（各 2 名）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3.1-2.15a] 。なお，用量別の休薬又は減量を要した有害事象の発現率は，750 mg QD コホートで 83.3%，600 mg QD コホートで 100%，450 mg QD コホートで 50.0%であり，300 mg QD コホートでは発現しなかった。

2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，セリチニブに関連した安全性の問題やリスクを検討するため，有害事象，臨床検査，心電図の結果を包括的に評価した。グループ化した事象は1.1.2.2 項に示した。「臨床的に注目すべき事象」として肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，QT 間隔延長，高血糖，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢），徐脈を，「その他の注目すべき事象」としてリパーゼ増加，急性腎不全，ニューロパチー，光線過敏症，視覚異常，浮腫，腎嚢胞，白血球減少を示した。

2.6.1 肝毒性

2.6.1.1 A2201 試験

（a）有害事象

SAF（N = 140）における肝毒性に関する事象の発現率は 52.1%（73 名）であり，Grade 3 以上の事象は 25.0%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，ALT 増加，AST 増加，γ－GTP 増加であり，他の事象の発現率はいずれも 3%未満であった。重篤な肝毒性に関する事象は 4 名（2.9%）に発現したが，肝毒性に関する事象により死亡した被験者はいなかった。肝毒性に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は 45 名（32.1%）にみられたが，投与中止に至った被験者は Grade 4 のγ－GTP 増加を発現した 1 名（0.7%）のみであった。

日本人（N = 24）における肝毒性に関する事象の発現率は 66.7%であり，Grade 3 以上の事象は 29.2%に発現した。休薬又は減量を要した被験者は 41.7%にみられたが，投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 2-28 肝毒性に関する事象（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
All AE	73 (52.1)	16 (66.7)
ALT 増加	56 (40.0)	10 (41.7)
AST 増加	42 (30.0)	10 (41.7)
γ－GTP 増加	25 (17.9)	6 (25.0)
肝機能異常	4 (2.9)	4 (16.7)
肝酵素上昇	3 (2.1)	2 (8.3)
肝機能検査異常	2 (1.4)	0
固定姿勢保持困難	1 (0.7)	0
肝性脳症	1 (0.7)	0
肝毒性	1 (0.7)	0
肝細胞損傷	1 (0.7)	0
CTC grade 3/4 AE	35 (25.0)	7 (29.2)
AE suspected to be drug related	68 (48.6)	16 (66.7)
SAE	4 (2.9)	1 (4.2)
AE leading to discontinuation	1 (0.7)	0
AE requiring dose adjustment/interruption	45 (32.1)	10 (41.7)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-1c, Table 8-1cj, Table 8-01c2

Table 2-29 重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（A2201 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
A2201-1052-001 [redacted]歳，白人，女性 SAE: 肝細胞損傷	Day 58 に Grade 3 の肝細胞損傷（AST：255 U/L, ALT：401 U/L, ALP：241 U/L, TBILI：3 μmol/L）及び悪心（Grade 1）と診断された。なお，エコーやバイオプシーの記録はなかった。Day 89 に被験者は入院し，Day 90 から肝細胞損傷のため治験薬の投与を中断した。Day 105 に肝細胞損傷は消失した。Day 108 に 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。肝細胞損傷と治験薬との関連はありと判断された。
A2201-1605-004 (日本) [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: 肝機能異常	Day 29 に Grade 3 の肝機能異常（AST：576 U/L, ALT：362 U/L, ALP：3475 U/L, γ－GTP：571 U/L）が発現した。本事象のため Day 30 から治験薬の投与を中断し，グリチルリチン酸製剤とウルソデオキシコール酸による治療を開始した。Day 34 に肝機能異常は改善した（AST：24 U/L, ALT：68 U/L, ALP：2084 U/L, γ－GTP：388 U/L）。Day 41 に ALT が 32 U/L，γ－GTP が 318 U/L に回復し，Day 48 に 750 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 55 に γ－GTP 増加が Grade 3 に悪化した。Day 140 に Grade 3 の癌疼痛が発現し，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終報告時点で，ALP 増加と γ－GTP 増加は継続していた。肝機能異常と治験薬との関連はありと判断された。
A2201-1253-003 [redacted]歳，白人，男性 SAE: 肝性脳症	Day 57 に，Grade 4 の γ－GTP 増加（1743 U/L），Grade 3 の ALT 増加（311 U/L），Grade 1 の ALP 増加（266 U/L）が発現し，Day 64 に γ－GTP 増加のために治験薬の投与は中止された。治験薬の投与中止 16 日後に被験者は Grade 3 の肝性脳症を発現し，入院した（ALT：446 U/L, TBILI：6.3 μmol/L）。被験者はジアゼパム，レベチラセタムなどによる治療を受け，治験薬の投与中止 23 日後に肝性脳症は消失した。肝性脳症と治験薬との関連はありと判断された。
A2201-1153-005 [redacted]歳，白人，男性 SAE: ALT 増加，AST 増加	Day 75 に Grade 2 の AST 増加及び ALT 増加が発現した。治験薬の投与は Day 89 から AST 増加及び ALT 増加のために中断された。Day 95 に両事象は消失し，750 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 141 に Grade 3 の ALT 増加（463 U/L）及び Grade 2 の AST 増加（162U/L）が発現し，治験薬の投与は中断された。Day 154 にいずれの事象も消失した（AST：34 U/L, ALT：100 U/L）。同

被験者番号/背景情報	経過
	日，600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。AST 増加及び ALT 増加と治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Section 14.3.3

（b）臨床検査

- トランスアミナーゼ

SAF（N = 140）において，ベースライン以降に ALT 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 92 名（65.7%）であった。新たに Grade 3 以上の ALT 上昇を発現した被験者は 28 名（20.0%）であった。

日本人（N = 24）では，ベースライン以降に ALT 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 18 名（75.0%）であった。新たに Grade 3 以上の ALT 上昇を発現した被験者は 6 名（25.0%）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-3.4j]。

Table 2-30　ALT（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2201 試験，SAF）

		Baseline	Worst post-baseline value					
Treatment		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
LDK378 750 mg (N = 140)	Grade 0	109 (77.9)	28 (25.7)	44 (40.4)	16 (14.7)	19 (17.4)	1 (0.9)	1 (0.9)
	Grade 1	29 (20.7)	1 (3.4)	14 (48.3)	4 (13.8)	8 (27.6)	0	2 (6.9)
	Grade 2	2 (1.4)	0	2 (100)	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	140 (100)	29 (20.7)	60 (42.9)	20 (14.3)	27 (19.3)	1 (0.7)	3 (2.1)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4

SAF（N = 140）において，ベースライン以降に AST 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 91 名（65.0%）であった。新たに Grade 3 以上の AST 上昇を発現した被験者は 13 名（9.3%）であった。

日本人（N = 24）では，ベースライン以降に AST 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 19 名（79.2%）であった。新たに Grade 3 以上の AST 上昇を発現した被験者は 4 名（16.7%）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-3.4j]。

Table 2-31　AST（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2201 試験，SAF）

		Baseline	Worst post-baseline value					
Treatment		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
LDK378 750 mg (N = 140)	Grade 0	116 (82.9)	29 (25.0)	59 (50.9)	17 (14.7)	8 (6.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
	Grade 1	24 (17.1)	7 (29.2)	10 (41.7)	2 (8.3)	4 (16.7)	0	1 (4.2)

		Baseline	Worst post-baseline value					
Treatment		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	140 (100)	36 (25.7)	69 (49.3)	19 (13.6)	12 (8.6)	1 (0.7)	3 (2.1)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4

- ALT 及び AST のベースラインからの推移

ALT 及び AST のベースラインからの変化の推移図では，いずれの項目も Cycle 2 Day 1 まで上昇した後，安定的に推移し，経時的に悪化する傾向はみられなかった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.3-3.1]。

- アルカリホスファターゼ（ALP）

SAF（N＝140）において，ベースライン以降に ALP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 70 名（50.0%）であった。新たに Grade 3 以上の ALP 上昇を発現した被験者は 8 名（5.7%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4]。

日本人（N＝24）では，ベースライン以降に ALP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 11 名（45.8%）であった。新たに Grade 3 以上の ALP 上昇を発現した被験者は 2 名（8.3%）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-3.4j]。

- 総ビリルビン

SAF（N＝140）において，ベースライン以降に総ビリルビン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は 1 名（0.7%）のみであり，Grade 1 への悪化がみられた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4]。

日本人（N＝24）では，ベースライン以降に総ビリルビン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者はいなかった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-3.4j]。

- γ－GTP

SAF（N＝140）において，ベースライン以降に γ－GTP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 89 名（63.6%）であった。新たに Grade 3 以上の γ－GTP 上昇を発現した被験者は 43 名（30.7%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4]。

日本人（N＝24）では，ベースライン以降に γ－GTP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 14 名（58.3%）であった。新たに Grade 3 以上の γ－GTP 上昇を発現した被験者は 8 名（33.3%）であった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-3.4j]。

- 「薬物性肝障害」に関するリスク評価

セリチニブの「薬物性肝障害」に関するリスクを Hy’s law の基準を指標に評価した。トランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）及び総ビリルビン上昇（> 2×ULN）を同時に発現した被験者はみられず，Hy’s law の基準に合致した被験者はいなかった。

Table 2-32 肝機能検査値異常（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 140	N = 24
Abnormality criteria	n (%)	n (%)
ALT > 3×ULN	48 (34.3)	8 (33.3)
ALT > 5×ULN	28 (20.0)	6 (25.0)
ALT > 10×ULN	8 (5.7)	2 (8.3)
ALT > 20×ULN	1 (0.7)	0
AST > 3×ULN	32 (22.9)	6 (25.0)
AST > 5×ULN	13 (9.3)	4 (16.7)
AST > 10×ULN	5 (3.6)	3 (12.5)
AST > 20×ULN	1 (0.7)	1 (4.2)
AST or ALT > 3×ULN	48 (34.3)	8 (33.3)
AST or ALT > 5×ULN	29 (20.7)	6 (25.0)
AST or ALT > 10×ULN	9 (6.4)	3 (12.5)
AST or ALT > 20×ULN	2 (1.4)	1 (4.2)
TBILI > 2×ULN	0	0
Concurrent ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	0	0
Concurrent AST > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	0	0
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	0	0
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP < 2×ULN	0	0
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP >= 2×ULN	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.8, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-3.8j
ULN = Upper Limit of Normal range
Concurrent ：同日に発現した場合
ベースライン後の最高値をカテゴライズした（ただし，ALP はベースライン後の最低値を参照した）。

2.6.1.2 A2203 試験

（a）有害事象

SAF（N = 124）における肝毒性に関する事象の発現率は 60.5%（75 名）であり，Grade 3 以上の事象は 34.7%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，ALT 増加，AST 増加，γ－GTP 増加であり，他の事象の発現率はいずれも 5%未満であった。重篤な肝毒性に関する事象は 1 名（0.8%）に発現したが，肝毒性に関する事象により死亡した被験者はいなかった。肝毒性に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は 50 名（40.3%）にみられたが，投与中止に至った被験者は Grade 2 の AST 増加を発現した 1 名（0.8%）のみであった。

日本人（N = 19）における肝毒性に関する事象の発現率は 84.2%であり，Grade 3 以上の事象は 47.4%に発現した。休薬又は減量を要した被験者は 63.2%にみられたが，投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 2-33 肝毒性に関する事象（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	75 (60.5)	16 (84.2)
ALT 増加	50 (40.3)	7 (36.8)
AST 増加	38 (30.6)	7 (36.8)
γ－GTP 増加	33 (26.6)	7 (36.8)
血中ビリルビン増加	5 (4.0)	3 (15.8)
肝機能異常	4 (3.2)	4 (21.1)
肝酵素上昇	4 (3.2)	4 (21.1)
肝機能検査異常	3 (2.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.6)	0
肝炎	2 (1.6)	0
アンモニア増加	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	43 (34.7)	9 (47.4)
AE suspected to be drug related	66 (53.2)	15 (78.9)
SAE	1 (0.8)	0
AE leading to discontinuation	1 (0.8)	0
AE requiring dose adjustment/interruption	50 (40.3)	12 (63.2)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-1d, Table 8-1dj, Table 8-1d2

Table 2-34 重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（A2203 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
A2203-3702-010 [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: 肝炎	Day 174 に Grade 4 の肝炎（AST：1575 U/L, ALT：1567 U/L, γ－GTP：41 U/L, TBILI：8.2 μmol/L）が発現し，治験薬の投与を中断した。Day 183 に肝炎（AST：34 U/L, ALT：169 U/L, γ－GTP：66 U/L, TBILI：11.6 μmol/L, ALP 102 U/L）は消失した。Day 190 に 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。肝炎と治験薬との関連はなしと判断された。

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Section 14.3.3

（b）臨床検査

- トランスアミナーゼ

SAF（N = 124）において，ベースライン以降に ALT 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 98 名（79.0%）であった。新たに Grade 3 以上の ALT 上昇を発現した被験者は 23 名（18.5%）であった。

日本人（N = 19）では，ベースライン以降に ALT 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 18 名（94.7%）であった。新たに Grade 3 以上の ALT 上昇を発現した被験者は 2 名（10.5%）であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-3.4j]。

Table 2-35 ALT（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2203 試験, SAF）

Treatment		Baseline n (%)	Worst post-baseline value: Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
LDK378 750 mg (N = 124)	Grade 0	113 (91.1)	19 (16.8)	45 (39.8)	28 (24.8)	17 (15.0)	3 (2.7)	1 (0.9)
	Grade 1	9 (7.3)	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
	Grade 2	2 (1.6)	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	124 (100)	21 (16.9)	49 (39.5)	30 (24.2)	19 (15.3)	4 (3.2)	1 (0.8)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4

SAF（N = 124）において，ベースライン以降に AST 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 92 名（74.2%）であった。新たに Grade 3 以上の AST 上昇を発現した被験者は 12 名（9.7%）であった。

日本人（N = 19）では，ベースライン以降に AST 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 16 名（84.2%）であった。新たに Grade 3 以上の AST 上昇を発現した被験者はいなかった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-3.4j]。

Table 2-36 AST（高値）の CTC grade に基づくシフトテーブル（A2203 試験, SAF）

Treatment		Baseline n (%)	Worst post-baseline value: Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
LDK378 750 mg (N = 124)	Grade 0	110 (88.7)	23 (20.9)	59 (53.6)	16 (14.5)	8 (7.3)	3 (2.7)	1 (0.9)
	Grade 1	13 (10.5)	2 (15.4)	5 (38.5)	5 (38.5)	1 (7.7)	0	0
	Grade 2	1 (0.8)	0	1 (100)	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Total	124 (100)	25 (20.2)	65 (52.4)	21 (16.9)	9 (7.3)	3 (2.4)	1 (0.8)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4

- ALT 及び AST のベースラインからの推移

ALT 及び AST のベースラインからの変化の推移図では，いずれの項目も Cycle 2 Day 1 まで上昇した後，安定的に推移し，経時的に悪化する傾向はみられなかった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.3-3.1]。

- アルカリホスファターゼ（ALP）

SAF（N = 124）において，ベースライン以降に ALP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 78 名（62.9%）であった。新たに Grade 3 以上の ALP 上昇を発現した被験者は 17 名（13.7%）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4]。

日本人（N = 19）では，ベースライン以降に ALP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 16 名（84.2%）であった。新たに Grade 3 以上の ALP 上昇を発現した被験者は 3 名（15.8%）であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-3.4j]。

- 総ビリルビン

SAF（N = 124）において，ベースライン以降に総ビリルビン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は 7 名（5.6%）のみであり，新たに Grade 3 以上の総ビリルビン上昇を発現した被験者は 1 名（0.8%）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4]。

日本人（N = 19）では，ベースライン以降に総ビリルビン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 3 名（15.8%）であった。新たに Grade 3 以上の総ビリルビン上昇を発現した被験者は 1 名（5.3%）であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-3.4j]。

- γ－GTP

SAF（N = 124）において，ベースライン以降に γ－GTP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 90 名（72.6%）であった。新たに Grade 3 以上の γ－GTP 上昇を発現した被験者は 43 名（34.7%）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4]。

日本人（N = 19）では，ベースライン以降に γ－GTP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 14 名（73.7%）であった。新たに Grade 3 以上の γ－GTP 上昇を発現した被験者は 7 名（36.8%）であった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-3.4j]。

- 「薬物性肝障害」に関するリスク評価

セリチニブの「薬物性肝障害」に関するリスクを Hy's law の基準を指標に評価した。ALP 上昇（< 2×ULN）を伴わないトランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）及び総ビリルビン上昇（> 2×ULN）を同時に発現した被験者はみられず，Hy's law の基準に合致した被験者はいなかった。

Table 2-37　肝機能検査値異常（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Abnormality criteria	**n (%)**	**n (%)**
ALT > 3×ULN	53 (42.7)	9 (47.4)
ALT > 5×ULN	23 (18.5)	2 (10.5)
ALT > 10×ULN	7 (5.6)	1 (5.3)
ALT > 20×ULN	4 (3.2)	0
AST > 3×ULN	33 (26.6)	5 (26.3)
AST > 5×ULN	12 (9.7)	0
AST > 10×ULN	5 (4.0)	0
AST > 20×ULN	3 (2.4)	0
AST or ALT > 3×ULN	54 (43.5)	9 (47.4)
AST or ALT > 5×ULN	24 (19.4)	2 (10.5)
AST or ALT > 10×ULN	7 (5.6)	1 (5.3)

	LDK378 750 mg	
	全体	日本人
	N = 124	N = 19
Abnormality criteria	n (%)	n (%)
AST or ALT > 20×ULN	4 (3.2)	0
TBILI > 2×ULN	1 (0.8)	1 (5.3)
Concurrent ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	1 (0.8)	1 (5.3)
Concurrent AST > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	0	0
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	1 (0.8)	1 (5.3)
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP < 2×ULN	0	0
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP >= 2×ULN	1 (0.8)	1 (5.3)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.8, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-3.8j
ULN = Upper Limit of Normal range; Concurrent ：同日に発現した場合
ベースライン後の最高値をカテゴライズした（ただし，ALP はベースライン後の最低値を参照した）。

2.6.1.3 X2101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 304）における肝毒性に関する事象の発現率は 45.7%（139 名）であり，Grade 3 以上の事象は 28.0%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，ALT 増加及び AST 増加であり，他の事象の発現率はいずれも 5%未満であった。重篤な肝毒性に関する事象は 5 名（1.6%）に発現したが，肝毒性に関する事象により死亡した被験者はいなかった。肝毒性に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は 92 名（30.3%）にみられたが，投与中止に至った被験者は胆汁うっ滞性肝炎，ALT 増加，及び AST 増加（いずれも Grade 3）を発現した 1 名のみであった。

用量別には，肝毒性に関する事象の発現率は 400-700 mg QD 群（N = 39）で 43.6%，750 mg QD 群（N = 255）で 47.1%であった。また，Grade 3 以上の事象の発現率は，400-700 mg QD 群で 25.6%，750 mg QD 群で 29.0%であった。

Table 2-38 肝毒性に関する事象（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a)] N = 304 n (%)
All AE	2 (20.0)	17 (43.6)	120 (47.1)	139 (45.7)
ALT 増加	1 (10.0)	12 (30.8)	110 (43.1)	123 (40.5)
AST 増加	1 (10.0)	10 (25.6)	78 (30.6)	89 (29.3)
γ－GTP 増加	0	0	13 (5.1)	13 (4.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	3 (7.7)	7 (2.7)	10 (3.3)
血中ビリルビン増加	0	0	8 (3.1)	8 (2.6)
腹水	1 (10.0)	0	2 (0.8)	3 (1.0)
抱合ビリルビン増加	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a] N = 304 n (%)
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
黄疸	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	1 (10.0)	10 (25.6)	74 (29.0)	85 (28.0)
AE suspected to be drug related	1 (10.0)	15 (38.5)	111 (43.5)	127 (41.8)
SAE	0	2 (5.1)	3 (1.2)	5 (1.6)
AE leading to discontinuation	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
AE requiring dose adjustment/interruption	1 (10.0)	11 (28.2)	80 (31.4)	92 (30.3)
On-treatment deaths	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.19a, Table 8-14a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)

Table 2-39　重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
LDK378 400 mg	
X2101-0504-00004 [redacted]歳，白人，女性 SAE: ALT 増加，AST 増加	Day 160 に Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加が発現し，治験薬の投与は 21 日間中断された。Day 163 に ALT 増加は Grade 4 に悪化し，被験者は入院した。いずれの事象も回復したため，Day 181 に 400 mg QD で LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0121-00006 [redacted]歳，白人，女性 SAE: トランスアミナーゼ上昇	Day 22 に Grade 2 のトランスアミナーゼ上昇が発現し，被験者は入院した。本事象により治験薬の投与は 8 日間中断された。Day 24 にトランスアミナーゼ上昇は Grade 3 に悪化したが，ビリルビンの上昇はみられなかった。Day 28 にトランスアミナーゼ上昇が改善（Grade 1）したため，Day 30 に 200 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 56 にトランスアミナーゼ上昇は Grade 2 に悪化したが，休薬などの処置なく消失した。治験薬との関連はありと判断された。後に，プロトコルに従い本被験者は 300 mg QD へ増量した。
LDK378 750 mg	
X2101-0201-90013 [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: ALT 増加	Day 217 に Grade 4 の ALT 増加が発現し，被験者は入院した。治験薬の投与は 15 日間中断された。Day 231 に ALT 増加が消失したため，Day 232 に 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はなしと判断された。
X2101-0141-90035 [redacted]歳，白人，女性 SAE: 薬物性肝障害	Day 36 に Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加，Grade 2 の ALP 増加が発現し，治験薬の投与は中断された（AST：728 U/L, ALT：981 U/L, ALP：509 U/L）。Day 43 に被験者は薬物性肝障害（Grade 3）及び黄疸（Grade 3）と診断された（総ビリルビン：74 µmol/L, 直接ビリルビン：64 µmol/L）。Day 50 に ALT 増加，AST 増加，ALP 増加は消失し，Day 70 に黄疸が消失した。データカットオフ日時点で，薬物性肝障害は継続中であり，治験薬の投与も中断されたままであった（AST：87 U/L, ALT：120 U/L, ALP：164 U/L, 総ビリルビン：21 µmol/L）。治験薬との関連はありと判断された。Day 127 に 450 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 130 に Grade 1 の ALT 増加，AST 増加，ALP 増加，Grade 3 の胆汁うっ滞性肝炎が発現し，Day 133 には ALT 増加，AST 増加，ALP 増加が Grade 3 に悪化した。その後，肝機能検査値は改善傾向にあったが，これらの事象のため Day 133 に治験薬の投与は中止された。
X2101-0504-90034 [redacted]歳，白人，男性 SAE: ALT 増加，AST 増加	Day 187 に Grade 4 の ALT 増加及び AST 増加が発現し，被験者は入院した。総ビリルビンは基準範囲内であった。本事象により治験薬の投与は 21 日間中断された。ALT 増加及び AST 増加が消失したため，Day 208 に 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 14.3.3, 5.3.5.3-6-SCS-appendix 3

（b）臨床検査

血液生化学的検査のシフトテーブルを[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.2a]に示す。

- トランスアミナーゼ

ベースライン以降に ALT 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 211 名（69.4%）であった。新たに Grade 3 以上の ALT 上昇を発現した被験者は 80 名（26.3%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 10/39 名（25.6%），750 mg QD 群で 69/255 名（27.1%）に認められた。

ベースライン以降に AST 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 206 名（67.8%）であった。新たに Grade 3 以上の AST 上昇を発現した被験者は 41 名（13.5%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 7/39 名（17.9%），750 mg QD 群で 34/255 名（13.3%）に認められた。

- ALT 及び AST のベースラインからの推移

ALT 及び AST のベースラインからの変化の推移図では，いずれの項目も Cycle 2 Day 15 まで上昇した後，安定的に推移し，経時的に悪化する傾向はみられなかった[5.3.5.3-5-Figure 14.3-2.1j]。

- アルカリホスファターゼ（ALP）

ベースライン以降に ALP 上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 165 名（54.3%）であった。新たに Grade 3 以上の ALP 上昇を発現した被験者は 30 名（9.9%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 4/39 名（10.3%），750 mg QD 群で 26/255 名（10.3%）に認められた。Grade 4 の ALP 上昇はみられなかった。

- 総ビリルビン

ベースライン以降に総ビリルビン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 39 名（12.8%）であった。新たに Grade 3 以上の総ビリルビン上昇を発現した被験者は 2 名（0.7%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群ではみられず，750 mg QD 群で 2/255 名（0.8%）に認められた。Grade 4 の総ビリルビン上昇はみられなかった。

- 「薬物性肝障害」に関するリスク評価

セリチニブの「薬物性肝障害」に関するリスクを Hy's law の基準を指標に評価した。750 mg QD 群の 1 名（X2101-0504-90059）が，ALP 上昇（≥ 2×ULN）を伴うトランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）及び総ビリルビン上昇（> 2×ULN）を同時に発現したが，これらの肝機能検査値異常は有害事象としては報告されなかった（Table 2-12）。また，本被験者は Hy's law の基準にも合致しなかった。また，750 mg QD 群の 1 名（X2101-0081-00108）が，ALP 上昇（< 2×ULN）を伴わない AST 上昇（> 3×ULN）及び総ビリルビン上昇（> 2×ULN）を同時に発現し（ALT は基準範囲内），臨床検査値の値としては Hy's law の基準に合致した。しかし，以下の臨床経過からセリチニブの投与を継続しているにもかかわらず，Grade 1 又は 2 の総ビリルビン上昇，AST 上昇，ALT 上昇が発現・消失を繰り返していたため，薬剤性肝障害の特徴的な臨床経過とは異なると考えられ，Hy's law にも当てはまらないと考えられた（Table 2-40）。

Table 2-40　Hy's law の臨床検査値の基準に合致した被験者の経過（X2101 試験，SAF）

被験者番号	経過
LDK378 750 mg	
X2101-0081-00108	本被験者は Day 1 から LDK378 の 750 mg QD 投与を開始した。Day 33 から Day 520 の期間に Grade 1 又は 2 の肝機能検査値異常（総ビリルビン上昇，AST 上昇，ALT 上昇）が繰り返し発現した。この 16 ヵ月間で肝毒性に関する有害事象は計 6 件（Grade 1 の直接ビリルビン増加 1 件，Grade 2 のビリルビン増加 3 件，Grade 2 の AST 増加 1 件，Grade 2 の ALT 増加 1 件）発現したが，いずれも重篤なものではなく，LDK378 の投与継続中に肝機能検査値は正常化した。なお，Day 334 に嘔吐のため 600 mg QD に減量した。Day 543 に Hy's law の臨床検査値の基準に合致する異常が発現した［AST（> 3×ULN），ALT（基準範囲内），総ビリルビン（> 2×ULN），ALP（< 2×ULN）］。LDK378 600 mg QD の投与は継続していたが，この 19 日後に AST は正常化し，Grade 2 のビリルビン増加はデータカットオフ時点で継続していた。

Source: 5.3.5.3-4-Section 4.1.1

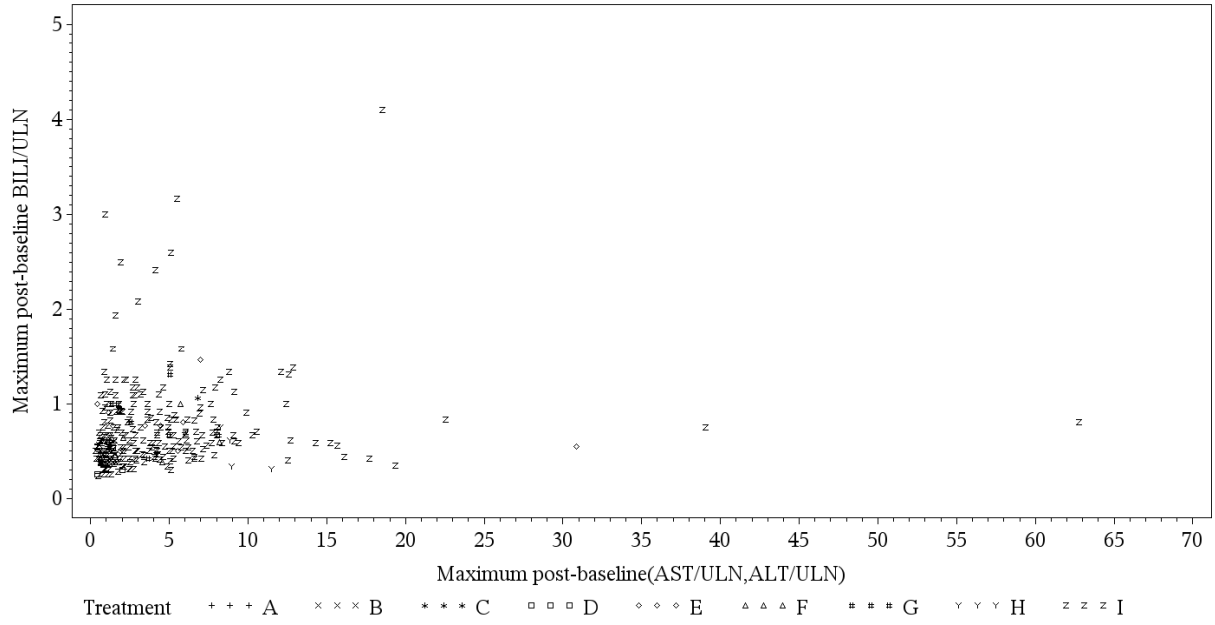
ベースライン後の総ビリルビンと AT の最高値に関する散布図を示した（Figure 2-1）。なお，本解析では，総ビリルビンと ALT 又は AST（AT）の同時発現には限定しなかった。ベースライン後の最高値で，トランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）かつ総ビリルビン上昇（> 2×ULN）を発現した被験者は少なく，セリチニブ投与によって「薬物性肝障害」が発現するリスクは低いと考えられた。

Table 2-41　肝機能検査値異常（X2101 試験，SAF）

Abnormality criteria	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients[a)] N = 304 n (%)
ALT > 3×ULN	1 (10.0)	14 (35.9)	107 (42.0)	122 (40.1)
ALT > 5×ULN	1 (10.0)	10 (25.6)	69 (27.1)	80 (26.3)
ALT > 10×ULN	0	2 (5.1)	18 (7.1)	20 (6.6)
ALT > 20×ULN	0	1 (2.6)	3 (1.2)	4 (1.3)
AST > 3×ULN	1 (10.0)	16 (41.0)	86 (33.7)	103 (33.9)
AST > 5×ULN	0	7 (17.9)	34 (13.3)	41 (13.5)
AST > 10×ULN	0	1 (2.6)	7 (2.7)	8 (2.6)
AST > 20×ULN	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
AST or ALT > 3×ULN	1 (10.0)	17 (43.6)	113 (44.3)	131 (43.1)
AST or ALT > 5×ULN	1 (10.0)	12 (30.8)	73 (28.6)	86 (28.3)
AST or ALT > 10×ULN	0	2 (5.1)	18 (7.1)	20 (6.6)
AST or ALT > 20×ULN	0	1 (2.6)	3 (1.2)	4 (1.3)
TBILI > 2×ULN	0	0	7 (2.7)	7 (2.3)
Concurrent ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	0	0	0	0
Concurrent AST > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP < 2×ULN	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Concurrent AST or ALT > 3×ULN and TBILI > 2×ULN and ALP >= 2×ULN	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3-3.5a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)
Concurrent ：同日に発現した場合
ベースライン後の最高値をカテゴライズした（ただし，ALP はベースライン後の最低値を参照した）。

Figure 2-1　　ベースライン後の最高値に関する総ビリルビン/ULN vs. AT/ULN の散布図（X2101 試験，SAF）



-A - LDK378 50 mg B - LDK378 100 mg C - LDK378 200 mg D - LDK378 300 mg E - LDK378 400 mg
F - LDK378 500 mg G - LDK378 600 mg H - LDK378 700 mg I - LDK378 750 mg.

Source: 5.3.5.3-5-Figure 14.3-1.1a
AT: ALT 又は AST

（c）セリチニブの曝露と ALT，AST，総ビリルビン上昇の関係

新たに Grade 2 以上の ALT 又は AST 上昇を発現した被験者の割合は，セリチニブの定常状態トラフ濃度に相関して高くなる傾向がみられた。また，Grade 2 以上の総ビリルビン上昇発現とトラフ濃度の間に関連は認められなかった[2.7.2-3.7.2 項]。

2.6.1.4　X1101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 19）における肝毒性に関する事象の発現率は 57.9%（11 名）であり，Grade 3 以上の事象は 31.6%に発現した。750 mg QD コホートでは，肝毒性に関する事象の発現率は 83.3%（5/6 名）であり，Grade 3 以上の事象は 50.0%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，ALT 増加及び AST 増加（各 21.1%）であった。肝毒性により休薬又は減量を要した被験者は 7 名（36.8%）であった。また，重篤な肝毒性に関する事象は 2 名（10.5%）に発現し，1 名はセリチ

ニブの投与を中止した。この 2 名の SAE の叙述の要約，並びに肝毒性の定義には含まれなかったが重篤な胆管炎を発現した 1 名の叙述の要約をTable 2-43に示した。

Table 2-42 肝毒性に関する事象の要約（X1101 試験，SAF）

	Study X1101	
	750 mg N = 6 n (%)	All patients N = 19 n (%)
All AE	5 (83.3)	11 (57.9)
ALT 増加	1 (16.7)	4 (21.1)
AST 増加	1 (16.7)	4 (21.1)
肝酵素上昇	1 (16.7)	3 (15.8)
肝機能異常	2 (33.3)	3 (15.8)
薬物性肝障害	1 (16.7)	1 (5.3)
γ－GTP 増加	0	1 (5.3)
CTC grade 3/4 AE	3 (50.0)	6 (31.6)
AE suspected to be drug related	5 (83.3)	10 (52.6)
SAE	2 (33.3)	2 (10.5)
AE leading to discontinuation	1 (16.7)	2 (10.5)
AE requiring dose adjustment/ interruption	3 (50.0)	7 (36.8)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-3-Table 8-1b, Table 8-14b

Table 2-43 重篤な肝毒性に関する事象の叙述の要約（X1101 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
LDK378 600 mg	
X1101-1003-004 [a] [redacted]歳，日本人，男性 SAE: 胆道感染，化膿性胆管炎，胆管炎	本被験者はステント機能不全の既往歴があった。Day 43 に Grade 4 の肝酵素上昇が発現し，胆道感染（Grade 3）と診断された。治験薬の投与を中断し，胆道ドレナージを施行した。Day 46 に胆道感染は消失し，Day 49 に 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 159 に Grade 3 の肝酵素上昇が発現し，化膿性胆管炎と診断され，治験薬の投与を一時中断した。Day 167 に化膿性胆管炎は消失した。Day 193 に 450 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 260 にステントの機能不全による胆管炎と診断され，Grade 3 の肝酵素上昇が発現した。胆管炎及び肝酵素上昇のために LDK378 の投与を中止した。LDK378 の投与中止 7 日後，胆道ドレナージの施行後に胆管炎は回復した。また，投与中止 18 日後に，肝酵素上昇は消失した。いずれの事象（胆道感染，化膿性胆管炎，胆管炎，肝酵素上昇）も，ステントの機能不全による一時的な閉塞が原因であり，治験薬との関連はなしと判断された。
LDK378 750 mg	
X1101-1001-005 [redacted]歳，日本人，男性 SAE: 肝機能異常	Day 25 に Grade 3 の肝機能異常が発現し，治験薬の投与を一時中断した。Day 61 に本事象は Grade 1 に軽快し，Day 62 に 600 mg QD で投与を再開した。再開後，データカットオフ日まで肝機能異常は継続していたが，その他に肝機能に関する有害事象は報告されなかった。治験薬との関連はありと判断された。
X1101-1003-006 [redacted]歳，日本人，男性 SAE: 薬物性肝障害	Day 21 に高ビリルビン血症は伴わない Grade 1 の薬物性肝障害が発現した（総ビリルビン：9 µmol/L, ALP：399 U/L, ALT：33 U/L, AST：31 U/L）。Day 23 に薬物性肝障害は Grade 3 に悪化し（総ビリルビン：12 µmol/L, ALP：856 U/L, ALT：247 U/L, AST：247 U/L），LDK378 の投与は中止された。被験者は薬物治療を受けた。また，肝生検により胆汁うっ滞が確認された。投与中止 73 日後に本事象は Grade 1 に改善した（総ビリルビン：12 µmol/L, ALP：684 U/L, ALT：71 U/L, AST：32 U/L）。治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Section 12.1.2, Section 14.3.3
a): 胆道感染，化膿性胆管炎，胆管炎は肝毒性の定義には含まなかった。

（b）臨床検査

SAF（N＝19）において，トランスアミナーゼ上昇は，「> 3×ULN」が 9 名（47.4%），「> 5×ULN」が 5 名（26.3%），「> 10×ULN」が 2 名（10.5%）に発現した。また，総ビリルビン上昇（> 2×ULN）は 1 名（5.3%）に発現した。750 mg QD コホート（N＝6）では，トランスアミナーゼ上昇は，「＞3×ULN」が 3 名（50.0%），「＞5×ULN」が 3 名（50.0%），「> 10×ULN」が 1 名（16.7%）に発現した。また，総ビリルビン上昇（> 2×ULN）は発現しなかった。

600 mg QD コホートの 1 名（X1101-1003-004）が，ALP 上昇（ALP ≥ 2×ULN）を伴わず，トランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）及び総ビリルビン上昇（> 2×ULN）を同時に発現した。本被験者は，ステントの機能不全による胆道感染及び胆管炎を発現しており，治験薬との関連はなしと判断された。

2.6.1.5 まとめ（肝毒性）

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

日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）では，セリチニブ 750 mg QD 投与時の肝毒性に関する事象の発現率は A2201 試験で 66.7%（Grade 3 以上：29.2%，以下同），A2203 試験で 84.2%（47.4%），X1101 試験で 83.3%（50.0%）であり，各第 II 相試験全体あるいは X2101 試験と比べてやや高い傾向がみられた。しかしながら，投与中止に至った事象は少なく（X1101 試験の 1 名のみ），休薬又は減量によって管理可能と考えられた。また，臨床検査値の変動については，新たにトランスアミナーゼ上昇（> 3×ULN）を発現した被験者の割合は 33.3%（A2201 試験），47.4%（A2203 試験），50.0%（X1101 試験）であり，各第 II 相試験全体あるいは X2101 試験と大きな違いはなかった。

有害事象（PT）として薬物性肝障害は A2201 試験及び A2203 試験ではみられず，X2101 試験及び X1101 試験で各 1 名に発現したが，Hy’s law の基準に合致した被験者はいなかった。

2.6.2 間質性肺疾患／肺臓炎

2.6.2.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における間質性肺疾患／肺臓炎の発現率は 2.1%（3 名）であった。いずれも重篤と判断され，2 名は投与中止に至ったが，死亡した被験者はいなかった。

日本人では間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象は発現しなかった。

Table 2-44 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
All AE	3 (2.1)	0
肺臓炎	3 (2.1)	0
CTC grade 3/4 AE	1 (0.7)	0
AE suspected to be drug related	2 (1.4)	0
SAE	3 (2.1)	0
AE leading to discontinuation	2 (1.4)	0
AE requiring dose adjustment/interruption	1 (0.7)	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-3c, Table 8-3cj, Table 8-03c2

Table 2-45 重篤な間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象の叙述の要約（A2201 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
A2201-1150-002 [redacted]歳，白人，男性 SAE: 肺臓炎	CT所見（月日不明）から肺臓炎が疑われた。Day 70 に被験者は入院し，Grade 2 の肺臓炎と診断され，抗菌薬及び抗真菌薬による治療が開始された。治験薬の投与は Day 68 から中断されていた。Day 87 に肺臓炎が消失し，Day 88 に 750 mg QD で LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はなしと判断された。
A2201-1452-003 [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: 肺臓炎	Day 115 から ALT 増加のために治験薬の投与を中断した。Day 120 に Grade 2 の肺臓炎と診断され，治験薬の投与は本事象のため再開することなく中止された（治験薬の最終投与日は Day 114）。肺臓炎はデータカットオフ日時点で継続中であった。治験薬との関連はありと判断された。
A2201-5021-003 [redacted]歳，白人，男性 SAE: 肺臓炎	Day 21 から労作性呼吸困難のため，治験薬の投与は中断された。Day 22 に Grade 4 の肺臓炎と診断され，本事象のために治験薬の投与は中止した（治験薬の最終投与日は Day 20）。被験者は抗菌薬やステロイドによる治療を受け，治験薬の最終投与から 14 日後に回復した。治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Section 14.3.3

2.6.2.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における間質性肺疾患／肺臓炎の発現率は 1.6%（2 名）であった。間質性肺疾患を発現した 1 名は投与中止に至り，肺臓炎を発現した 1 名は休薬を要したが，いずれも重篤とは判断されなかった。

日本人では間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象は発現しなかった。

Table 2-46 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	2 (1.6)	0
間質性肺疾患	1 (0.8)	0
肺臓炎	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	2 (1.6)	0
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	1 (0.8)	0
AE requiring dose adjustment/interruption	1 (0.8)	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-3d, Table 8-3dj, Table 8-3d2

2.6.2.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における間質性肺疾患／肺臓炎の発現率は 3.9%（12 名）であり，うち 11 名は 750 mg QD 群で，かつ重篤と判断された。間質性肺疾患のために死亡した被験者が 1 名（X2101-0081-90176）認められ，投与中止に至ったのは 3 名（間質性肺疾患による死亡 1 名，肺臓炎 2 名）であった。

Table 2-47 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients N = 304 n (%)
All AE	0	1 (2.6)	11 (4.3)	12 (3.9)
肺臓炎	0	1 (2.6)	8 (3.1)	9 (3.0)
間質性肺疾患	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
肺浸潤	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	0	0	8 (3.1)	8 (2.6)
AE suspected to be drug related	0	1 (2.6)	10 (3.9)	11 (3.6)
SAE	0	0	11 (4.3)	11 (3.6)
AE leading to discontinuation	0	0	3 (1.2)	3 (1.0)
AE requiring dose adjustment/interruption	0	0	7 (2.7)	7 (2.3)
On-treatment deaths	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.19a, Table 8-16a

Table 2-48　重篤な間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
Non-NSCLC	
X2101-0081-00057 [redacted]歳，白人，男性 LDK378 750 mg SAE: 間質性肺疾患	本被験者は直腸癌患者であった。Day 36 に Grade 3 の間質性肺疾患が発現し，治験薬の投与は中断され，酸素吸入療法や抗菌薬による治療が行われた。Day 61 に本事象は消失し，同日，病勢進行のため投与中止となった。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0175-90024 [redacted]歳，アジア人，男性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	本被験者は炎症性筋線維芽細胞腫瘍の患者であった。Day 189 に Grade 2 の肺臓炎が発現し，被験者は入院した。本事象のため，Day 215 に治験薬の投与は中断され，ステロイドや抗菌薬による治療が開始された。Day 232 に肺臓炎は消失し，450 mg QD に減量して LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はありと判断された。
NSCLC	
X2101-0505-90042 [redacted]歳，白人，女性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	Day 130 に Grade 3 の肺臓炎が発現し，被験者は入院した。肺臓炎及び高血糖のため，同日に治験薬の投与は中断された。Day 131 に気管支鏡検査を行い，検査後に気胸が発見されたため，胸腔ドレナージを施行した。また，抗菌薬の投与後にステロイドによる治療が行われた。Day 141 に肺臓炎は消失した。Day 155 に 450 mg QD に減量して LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0141-90033 [redacted]歳，白人，女性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	Day 60 に Grade 3 の肺臓炎が発現し，被験者は入院した。Day 66 に治験薬の投与は中断された。被験者はステロイドや抗菌薬による治療を受け，同月（期日不明）に回復した。Day 88 に休薬前と同じ 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0507-90031 [redacted]歳，白人，女性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	Day 85 に Grade 1 の肺臓炎が発現したが，LDK378 の休薬又は減量を含め，特に処置は行われなかった。Day 209 に病勢進行のため本被験者は投与を中止した。治験薬の投与中止 8 日後に，LDK378 と AUY922 の併用投与を受けた（LDK378X2102 試験）。LDK378 と AUY922 の併用投与開始の翌日に，肺臓炎は Grade 4 に悪化し，LDK378 と AUY922 の併用投与は中止された。被験者は多臓器不全に至り，治験薬の投与中止 22 日後に呼吸不全のために死亡した。治験薬（LDK378）との関連はなしと判断された。
X2101-0201-90004 [redacted]歳，アジア人，女性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	Day 200 に Grade 2 の肺臓炎が発現し，被験者は入院した。同日に治験薬の投与は中断され，抗菌薬などの治療を受けた。Day 202 に休薬前と同じ 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 274 に肺臓炎は消失した。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0201-90020 [redacted]歳，アジア人，女性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	Day 120 に Grade 2 の肺臓炎が発現し，被験者は入院した。同日に治験薬の投与は中断され，抗菌薬などの治療を受けた。Day 137 に 450 mg QD に減量して LDK378 の投与を再開した。Day 148 に肺臓炎は消失した。Day 154 に Grade 3 の肺臓炎が発現し，被験者は入院した。Day 157，本事象のために治験薬の投与は中止され，ステロイドや抗菌薬による治療が行われた。治験薬の投与中止 12 日後に肺臓炎は消失した。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0506-90016 [redacted]歳，白人，男性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	治験薬の投与中止 8 日後に Grade 3 の肺臓炎及び Grade 4 の呼吸不全（再発）が発現した。肺臓炎はデータカットオフ日時点（2013 年 8 月 2 日）で継続中であった。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0081-90176 [redacted]歳，白人，男性 LDK378 750 mg SAE: 間質性肺疾患	Table 2-15参照
X2101-0062-90005 [redacted]歳，白人，女性 LDK378 750 mg SAE: 肺浸潤	本被験者には心嚢液貯留の既往があった。Day 107 に Grade 1 の肺浸潤が発現し，被験者は入院した。同日に治験薬の投与は中断された。Day 121 に特に処置なく肺浸潤は消失した。Day 127 に 450 mg QD に減量して LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0504-90052 [redacted]歳，白人，男性 LDK378 750 mg SAE: 肺臓炎	Day 162 に Grade 2 の肺炎が発現したが，治験薬の休薬又は減量は要さなかった。Day 175 に呼吸困難が発現し，Grade 3 の肺臓炎と診断された。被験者は酸素吸入療法やステロイドなどの治療を受けた。Day 188 に肺臓炎のために治験薬の投与は中止された。データカットオフ日以降の投与中止 34 日後に被験者は病勢進行のため死亡した。治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 14.3.3, 5.3.5.3-6-SCS-appendix 3

2.6.2.4 X1101 試験

SAF（N = 19）における間質性肺疾患／肺臓炎の発現は 1 名（5.3%）のみであった。本被験者は 750 mg QD コホートであり，Grade 1 の肺臓炎を発現した。

Table 2-49 間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象の経過（X1101 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
Non-NSCLC	
X1101-1001-005 [redacted]歳，日本人，男性 LDK378 750 mg	本被験者は炎症性筋線維芽細胞腫瘍の患者であった。Day 255 に Grade 1 の肺臓炎が発現し，治験薬の投与は中断された。Day 276 に休薬前と同じ 600 mg QD で LDK378 の投与を再開した。データカットオフ日時点で肺臓炎は継続中 a)であった。治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Section 12.4.3.5.2
a) データカットオフ日以降（期日不明）に本事象は消失した。

2.6.2.5 まとめ（間質性肺疾患／肺臓炎）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，セリチニブ 750 mg QD 投与時の間質性肺疾患／肺臓炎の発現率は 2%～4%（A2201 2.1%, A2203 1.6%, X2101 4.3%, 以下同順）であり，Grade 3 以上は 0%～3%（0.7%, 0%, 3.1%）であった。ほとんどの被験者が重篤と判断されたが，これらの大部分の事象は，セリチニブの休薬又は減量，抗菌薬やステロイドによる治療で改善又は消失した。また，間質性肺疾患／肺臓炎により投与中止に至った被験者の割合は約 1%であり（1.4%, 0.8%, 1.2%），間質性肺疾患／肺臓炎による死亡は X2101 試験の 1 名のみに認められた。また，日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）では，X1101 試験の 1 名に Grade 1 の肺臓炎が発現した休薬したが，セリチニブの投与再開後に消失した。

2.6.3 QT 間隔延長

2.6.3.1 A2201 試験

（a）有害事象

SAF（N = 140）における QT 間隔延長に関する事象の発現率は 6.4%（9 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別にはいずれの事象も心電図 QT 延長（9 名）であった。重篤な QT 間隔延長に関する事象は発現せず，休薬又は減量あるいは投与中止に至った被験者もみられなかった。

日本人（N = 24）における QT 間隔延長に関する事象の発現率は 16.7%であったが，Grade 3 以上の事象はなく，休薬又は減量あるいは投与中止に至った被験者もみられなかった。

Table 2-50 QT 間隔延長に関する事象（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
All AE	9 (6.4)	4 (16.7)
心電図 QT 延長	9 (6.4)	4 (16.7)
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	8 (5.7)	4 (16.7)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-2c, Table 8-2cj, Table 8-02c2

（b）心電図

一般的に QT 間隔を心拍数で補正する場合は Fridericia 法がよく用いられる。しかし，A2201 試験では QTcF と RR 間隔のピアソン相関係数が 0.32 であり，線形回帰による心拍数の補正の方が適切と考えられたため，QTcP を用いて評価した。

Table 2-51 QT/QTc と RR 間隔のピアソン相関（A2201 試験，SAF）

	RR
QT	0.880
QTcF (Fridericia)	0.321
QTcB (Bazett)	-0.414
QTcP (linear regression)	0.000
QTcLogP (log-linear regression)	-0.022

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.3-1.3

- QT 間隔

心電図の評価可能な 136 名のうち，QTcP が 480 msec を超えた被験者は 3 名（2.2%）で，500 msec を超えた被験者はみられなかった。また，ベースラインから 60 msec を超える QTcP 延長がみられた被験者は 7 名（5.1%）であった。

- 心拍数

136 名中 6 名（4.4%）で，心拍数が「ベースラインから 25%を超える低下かつ 50 bpm 未満」の基準に合致した。また，1 名（0.8%）に心電図異常として洞性徐脈が認められた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-5.4]。

- PR 間隔

135 名中 7 名（5.3%）で，PR 間隔が 200 msec を超えた。また，136 名中 7 名（5.1%）の被験者に第一度房室ブロックが認められた[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-5.4]。

- QRS 間隔

133 名中 3 名（2.3%）で，QRS 間隔が 120 msec を超えた。また，心電図異常として伝導や調律の異常が認められた被験者は，それぞれ 18 名（13.2%）及び 14 名（10.3%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-5.4]。

Table 2-52　　心電図異常（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg					
	全体 N = 140			日本人 N = 24		
	Total	n	%	Total	n	%
QT (msec)						
New > 450	132	24	18.2	22	9	40.9
New > 480	136	9	6.6	23	6	26.1
New > 500	136	1	0.7	23	1	4.3
Increase from baseline > 30	136	95	69.9	23	19	82.6
Increase from baseline > 60	136	36	26.5	23	8	34.8
QTcP (msec)						
New > 450	135	49	36.3	23	13	56.5
New > 480	136	3	2.2	23	2	8.7
New > 500	136	0		23	0	
Increase from baseline > 30	136	75	55.1	23	17	73.9
Increase from baseline > 60	136	7	5.1	23	4	17.4
HR (bpm)						
Increase > 25% and to > 100	136	8	5.9	23	2	8.7
Decrease > 25% and to < 50	136	6	4.4	23	0	
PR (msec)						
Increase > 25% and to > 200	135	1	0.7	23	0	
New PR >200 and ≤ 220	134	6	4.5	23	0	
New PR >220	135	1	0.7	23	0	
QRS (msec)						
Increase > 25% and to > 110	136	4	2.9	23	1	4.3
New QRS >110 and ≤ 120	132	8	6.1	23	1	4.3
New QRS > 120	133	3	2.3	23	1	4.3

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-5.3, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3-5.3j

2.6.3.2　A2203 試験

（a）有害事象

SAF（N = 124）における QT 間隔延長に関する事象の発現率は 12.1%（15 名）であり，Grade 3 以上の事象は 1 名（0.8%）に発現した。PT 別に最も多くみられた事象は心電図 QT 延長（15

名）であった。QT 間隔延長に関する事象で，休薬又は減量を要した被験者，投与中止に至った被験者は各 1 名にみられたが，重篤な QT 間隔延長に関する事象は発現しなかった。

日本人（N = 19）における QT 間隔延長に関する事象の発現率は 26.3%であったが，Grade 3 以上の事象はなく，休薬又は減量を要した被験者，投与中止に至った被験者もみられなかった。

Table 2-53 QT 間隔延長に関する事象（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	15 (12.1)	5 (26.3)
心電図 QT 延長	15 (12.1)	5 (26.3)
心室性不整脈	1 (0.8)	1 (5.3)
CTC grade 3/4 AE	1 (0.8)	0
AE suspected to be drug related	15 (12.1)	5 (26.3)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	1 (0.8)	0
AE requiring dose adjustment/interruption	1 (0.8)	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-2d, Table 8-2dj, Table 8-2d2

（b）心電図

一般的に QT 間隔を心拍数で補正する場合は Fridericia 法がよく用いられる。しかし，A2203 試験では QTcF と RR 間隔のピアソン相関係数が 0.21 であり，線形回帰による心拍数の補正の方が適切と考えられたため，QTcP を用いて評価した。

Table 2-54 QT/QTc と RR 間隔のピアソン相関（A2203 試験，SAF）

	RR
QT	0.805
QTcF (Fridericia)	0.214
QTcB (Bazett)	-0.324
QTcP (linear regression)	0.000
QTcLogP (log-linear regression)	-0.009

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Figure 14.3-1.3

- QT 間隔

心電図の評価可能な 123 名のうち，QTcP が 480 msec を超えた被験者は 6 名（4.9%），500 msec を超えた被験者は 1 名（0.8%）に認められた。また，ベースラインから 60 msec を超える QTcP 延長がみられた被験者は 6 名（4.9%）であった。

- 心拍数

123 名中 6 名（4.9%）で，心拍数が「ベースラインから 25%を超える低下かつ 50 bpm 未満」の基準に合致した。また，2 名（1.6%）に心電図異常として洞性徐脈が認められた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-5.4]。

- PR 間隔

119 名中 10 名（8.4%）で，PR 間隔が 200 msec を超えた。また，118 名中 10 名（8.5%）の被験者に第一度房室ブロックが認められた[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-5.4]。

- QRS 間隔

119 名中 3 名（2.5%）で，QRS 間隔が 120 msec を超えた。また，心電図異常として伝導や調律の異常が認められた被験者は，それぞれ 25 名（20.3%）及び 16 名（13.0%）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-5.4]。

Table 2-55　　心電図異常（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg					
	全体 N = 124 Total n (%)			日本人 N = 19 Total n (%)		
QT (msec)						
New > 450	122	29	23.8	19	7	36.8
New > 480	123	8	6.5	19	2	10.5
New > 500	123	2	1.6	19	0	
Increase from baseline > 30	123	105	85.4	19	17	89.5
Increase from baseline > 60	123	48	39.0	19	9	47.4
QTcP (msec)						
New > 450	117	50	42.7	18	7	38.9
New > 480	123	6	4.9	19	2	10.5
New > 500	123	1	0.8	19	0	
Increase from baseline > 30	123	59	48.0	19	10	52.6
Increase from baseline > 60	123	6	4.9	19	1	5.3
HR (bpm)						
Increase > 25% and to > 100	123	5	4.1	19	1	5.3
Decrease > 25% and to < 50	123	6	4.9	19	1	5.3
PR (msec)						
Increase > 25% and to > 200	122	0		19	0	
New PR >200 and ≤ 220	119	10	8.4	18	0	
New PR >220	122	0		19	0	
QRS (msec)						
Increase > 25% and to > 110	123	1	0.8	19	0	
New QRS >110 and ≤ 120	117	6	5.1	19	0	
New QRS > 120	119	3	2.5	19	0	

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-5.3, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3-5.3j

2.6.3.3 X2101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 304）における QT 間隔延長に関する事象の発現率は 6.3%（19 名）であり，Grade 3 以上の事象は 2.3%に発現した。PT 別に最も高頻度に発現した事象は心電図 QT 延長（4.3%）であった。重篤な QT 間隔延長に関する事象は 2 名（0.7%）に発現したが，死亡した被験者はいなかった。また，休薬又は減量を要した被験者は 4 名にみられたが，投与中止に至った被験者はいなかった。SAE の叙述の要約をTable 2-57に示す。

失神は 4 名に発現し，いずれも治験薬との関連はなしと判断された。また，いずれの被験者にも顕著な心電図の変化は認められず，治験薬の休薬又は減量は要さなかった。

用量別には，QT 間隔延長に関する事象の発現率は 400-700 mg QD 群（N = 39）が 7.7%，750 mg QD 群（N = 255）が 6.3%であった。

Table 2-56 QT 間隔延長に関する事象（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10 n (%)	LDK378 400-700 mg N = 39 n (%)	LDK378 750 mg N = 255 n (%)	All patients N = 304 n (%)
All AE	0	3 (7.7)	16 (6.3)	19 (6.3)
心電図 QT 延長	0	3 (7.7)	10 (3.9)	13 (4.3)
失神	0	0	4 (1.6)	4 (1.3)
心肺停止	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
意識消失	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	0	0	7 (2.7)	7 (2.3)
AE suspected to be drug related	0	2 (5.1)	9 (3.5)	11 (3.6)
SAE	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)
AE leading to discontinuation	0	0	0	0
AE requiring dose adjustment/interruption	0	0	4 (1.6)	4 (1.3)
On-treatment deaths	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.19a, Table 8-15a

Table 2-57　重篤な QT 間隔延長に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
LDK378 750 mg	
X2101-0002-90002 4[redacted]歳，白人，男性 SAE: 意識消失	Day 71 に Grade 2 の意識消失が発現したが，本事象による治験薬の休薬又は減量は要さなかった。同日，Grade 4 の誤嚥性肺炎を発現し，治験薬の投与は中止された。治験薬投与終了 10 日後に，病勢進行を起因とする誤嚥性肺炎のため被験者は死亡した。意識消失は脳転移によるものと考えられ，治験薬との関連はなしと判断された。
X2101-0505-90050 6[redacted]歳，白人，女性 SAE: 心肺停止	Day 3 に脈拍低下と息切れが発現した。Day 4 に被験者は自宅で意識をなくし，心肺停止のため入院した。治験薬との関連はなしと判断された。D ダイマーは 5582 ng/mL で，胸部 CT 所見では右肺塞栓，鎖骨下静脈血栓，肺動脈の肥大，両側胸水が認められた。また，頭部 CT にて脳虚血が疑われる所見が認められた。Day 4 に病勢進行のため被験者は死亡した。

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 14.3.3

（b）心電図

X2101 試験では，ベースラインでの QTcF と RR 間隔のピアソン相関係数が 0.38 と高く，線形回帰による心拍数の補正の方が適切と考えられたため，QTcP を用いて評価した。

Table 2-58　QT/QTc と RR 間隔のピアソン相関（X2101 試験，SAF）

	RR
QT	0.880
QTcF (Fridericia)	0.382
QTcB (Bazett)	-0.306
QTcP (linear regression)	0.000
QTcLogP (log-linear regression)	-0.016

Source: 5.3.5.3-5- Figure 14.3-1.4a

- QT 間隔

心電図の評価可能な 303 名のうち，QTcP が 480 msec を超えた被験者は 10 名（3.3%），500 msec を超えた被験者は 1 名（0.3%）であった。また，ベースラインから 60 msec を超える QTcP 延長がみられた被験者は 10 名（3.3%）であった。Cycle 2 Day 1 の定常状態における QTcP のベースラインからの平均変化量は 12.9 msec（SD = 16.39）であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-5.1a]。

- 心拍数

303 名中 9 名（3.0%）で，心拍数が「ベースラインから 25%を超える低下かつ 50 bpm 未満」の基準に合致し，Cycle 2 Day 1 の定常状態における心拍数の平均変化量は−9.0 bpm（SD = 12.89）であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-5.1a]。また，750 mg QD 群の 2 名（0.7%）に心電図異常として洞性徐脈が認められた[5.3.5.3-5-Table 14.3-5.5a]。

- PR 間隔

302 名中 27 名（8.9%）で，PR 間隔が 200 msec を超え，Cycle 2 Day 1 の定常状態における PR 間隔の平均変化量は 3.1 msec（SD = 12.47）であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-5.1a]。また，298 名中 19 名（6.4%）の被験者に第一度房室ブロックが認められた[5.3.5.3-5-Table 14.3-5.5a]。

- QRS 間隔

303 名中 5 名（1.7%）で QRS 間隔が 110 msec を超えたが，120 msec を超えた被験者はみられなかった。また，心電図異常として伝導や調律の異常が認められた被験者は，それぞれ 39 名（12.9%）及び 36 名（11.9%）であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-5.5a]。

Table 2-59　　心電図異常（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10 Total n (%)		LDK378 400-700 mg N = 39 Total n (%)		LDK378 750 mg N = 255 Total n (%)		All patients[a] N = 304 Total n (%)	
QT (msec)								
New > 450	9	1 (11.1)	38	5 (13.2)	250	42 (16.8)	297	48 (16.2)
New > 480	9	0	39	1 (2.6)	254	11 (4.3)	302	12 (4.0)
New > 500	10	1 (10.0)	39	0	254	3 (1.2)	303	4 (1.3)
Increase from baseline > 30	10	3 (30.0)	39	31 (79.5)	254	174 (68.5)	303	208 (68.6)
Increase from baseline > 60	10	0	39	15 (38.5)	254	69 (27.2)	303	84 (27.7)
QTcP (msec)								
New > 450	7	2 (28.6)	37	13 (35.1)	249	79 (31.7)	293	94 (32.1)
New > 480	10	1 (10.0)	39	1 (2.6)	254	8 (3.1)	303	10 (3.3)
New > 500	10	0	39	1 (2.6)	254	0	303	1 (0.3)
Increase from baseline > 30	10	2 (20.0)	39	20 (51.3)	254	104 (40.9)	303	126 (41.6)
Increase from baseline > 60	10	0	39	3 (7.7)	254	7 (2.8)	303	10 (3.3)
HR (bpm)								
Decrease > 25% and to < 50	10	0	39	1 (2.6)	254	8 (3.1)	303	9 (3.0)
Increase > 25% and to > 100	10	2 (20.0)	39	2 (5.1)	254	14 (5.5)	303	18 (5.9)
PR (msec)								
Increase > 25% and to > 200	10	0	38	0	254	1 (0.4)	302	1 (0.3)
New PR >200 and ≤ 220	10	0	38	1 (2.6)	254	19 (7.5)	302	20 (6.6)
New PR >220	10	0	38	0	254	7 (2.8)	302	7 (2.3)
QRS (msec)								
Increase > 25% and to > 110	10	0	39	0	254	0	303	0
New QRS >110 and ≤ 120	10	0	39	0	254	5 (2.0)	303	5 (1.7)
New QRS > 120	10	0	39	0	254	0	303	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3-5.4a
a) All patients：14 名の non-NSCLC 患者を含む (50-300 mg: 2 名, 400-700 mg: 3 名, 750 mg: 9 名)。

（c）セリチニブの曝露と QTc の変化との関係

セリチニブ 750 mg QD 投与時の定常状態における Cmax（中央値）に相当する 1080 ng/mL では，QTcP のベースラインからの平均変化量（90%信頼区間）は 13.6 msec（11.7, 15.5）と推定された[2.7.2-3.7.2 項]。また，定常状態での Cmax の 75 パーセンタイルに相当する 1350 ng/mL でも，QTcP のベースラインからの平均変化量の 90%CI 上限は 20 msec 未満であった。

2.6.3.4 X1101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 19）における QT 間隔延長の発現の発現は 1 名（5.3%）のみであった。本被験者は 600 mg QD コホートであり，Grade 2 の心電図 QT 延長が発現した。本事象は治験薬と関連ありと判断されたが，治験薬の休薬又は減量は要せず，治験薬の投与中に消失した（X1101-1003-003）。

（b）心電図

X1101 試験では，ベースラインでの QTcF と RR 間隔のピアソン相関係数が 0.23 とやや高かったものの QTcB（−0.50）よりは適切に補正されており，本試験では QTcF を用いることが最も適切と考えた[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 12-18]。

- QT 間隔

心電図の評価可能な 19 名のうち，QTcF が 480 msec を超えた被験者は 3 名（15.8%）であり，500 msec を超えた被験者はみられなかった。また，ベースラインから 60 msec を超える QTcF 延長がみられた被験者は 2 名（10.5%）（300 mg QD 及び 600 mg QD コホート，各 1 名）であった。300 mg QD コホートの 1 名は QT 間隔延長に関連する有害事象は発現しなかった。また，600 mg QD コホートの 1 名（X1101-1003-003）は，Grade 2 の心電図 QT 延長が発現した。

なお，QTcP での結果も同様であった。

- 心拍数

19 名中 1 名（5.3%）で，心拍数が「ベースラインから 25%を超える低下かつ 50 bpm 未満」の基準に合致した。本被験者（X1101-1001-001）には心電図異常として洞性徐脈が認められたが，心拍数低下に関連する有害事象（徐脈など）は発現しなかった。

- PR 間隔

19 名中 2 名（10.5%）で，PR 間隔が 200 msec を超えた。いずれの被験者（X1101-1001-006，X1101-1003-006）にも心電図異常として第一度房室ブロックが認められたが，PR 間隔延長に関連する有害事象（頻脈など）は発現しなかった。

- QRS 間隔

19 名のうち QRS 間隔が 110 msec を超えた被験者はみられなかった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-5.1a]。

2.6.3.5 まとめ（QT 間隔延長）

QTc の変化と PK の解析結果から，Cmax における QTcP のベースラインからの平均変化量は 13.6 msec と推定されたが，Cmax の 75 パーセンタイルに相当する濃度での QTcP のベースラインからの平均変化量の 90%CI 上限は 20 msec 未満であった。また，心電図の評価では，セリチニブ 750 mg QD 投与時に QTcP が 500 msec を超えた被験者は A2201 試験で 0 名，A2203 試験で 1 名（0.8%），X2101 試験で 0 名，ベースラインから 60 msec を超える QTcP 延長がみられた被験者

は A2201 試験で 7 名（5.1%），A2203 試験で 6 名（4.9%），X2101 試験で 7 名（2.8%）と少なかった。A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，セリチニブ 750 mg QD 投与時の QT 間隔延長に関する事象の発現率は 6%～12%（A2201 6.4%, A2203 12.1%, X2101 6.3%, 以下同順）であり，Grade 3 以上は 0%～3%（0%, 0.8%, 2.7%）であった。PT 別に高頻度に発現した事象は心電図 QT 延長であったが，ほとんどは Grade 1 又は 2 であった。失神は X2101 試験の 4 名に発現したが，いずれの被験者にも顕著な心電図の変化は認められず，治験薬の休薬又は減量は要さなかった。QT 間隔延長に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく（0%, 0.8%, 1.6%），投与中止に至った被験者はほとんどみられなかった（A2203 試験で 1 名のみ）。また，日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも QT 間隔延長に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.4 高血糖

2.6.4.1 A2201 試験

（a）有害事象

SAF（N = 140）における高血糖に関する事象の発現率は 7.9%（11 名）であり，Grade 3 以上の事象は 3.6%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，高血糖（4.3%），糖尿病（2.1%）であり，他の事象はいずれも 1 名（0.7%）の発現であった。高血糖に関する事象によって休薬又は減量を要した，あるいは投与中止に至った被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

糖尿病を発現した 3 名中 2 名はステロイド誘発性の糖尿病であり，1 名は糖尿病の悪化であった。重症度は Grade 1（1 名）又は Grade 3（2 名）であり，2 名は治験薬との関連なしと判断された。また，いずれの事象も休薬又は減量を要さず，軽快あるいは回復した[5.3.5.3-7-A2201 試験-Listing 8-4c]。

日本人（N = 24）では，高血糖に関する事象は 1 名のみに発現した。本被験者は Grade 3 の糖尿病（医師記載：ステロイド誘発性糖尿病）を発現したが，休薬又は減量を要さず軽快した。

Table 2-60 高血糖に関する事象（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
All AE	11 (7.9)	1 (4.2)
高血糖	6 (4.3)	0
糖尿病	3 (2.1)	1 (4.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	0
2 型糖尿病	1 (0.7)	0
CTC grade 3/4 AE	5 (3.6)	1 (4.2)
AE suspected to be drug related	2 (1.4)	0

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-4c, Table 8-4cj, Table 8-04c2

（b）臨床検査

ベースライン以降に血糖上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 70 名（50.0%）にみられた。これらの大部分は Grade 1 への変動であり（45 名，43.7%），新たに Grade 3 以上の血糖上昇を発現した被験者は 14 名（10.0%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4]。

2.6.4.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における高血糖に関する事象の発現率は 12.1%（15 名）であり，Grade 3 以上の事象は 7.3%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，高血糖（10.5%），糖尿病（2.4%）であり，糖尿病性ケトアシドーシスが 1 名（0.8%）に発現した。重篤な高血糖に関する事象は 5 名に発現し，このうち高血糖を発現した 1 名は投与中止に至った。高血糖に関する事象による死亡の報告はなかった。

糖尿病を発現した 3 名のうち 2 名の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。いずれの事象も休薬又は減量を要さず未回復であったが，治験薬との関連はなしと判断された。もう 1 名は Grade 3 の糖尿病の悪化（医師記載）であり，インスリンによる治療により回復した[5.3.5.3-7-A2203 試験-Listing 8-4d，5.3.5.2-2-A2203 試験-Listing 16.2.5-2.3]。

日本人（N = 19）では，高血糖に関する事象を発現した被験者はいなかった。

Table 2-61　高血糖に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	15 (12.1)	0
高血糖	13 (10.5)	0
糖尿病	3 (2.4)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	9 (7.3)	0
AE suspected to be drug related	4 (3.2)	0
SAE	5 (4.0)	0

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
AE leading to discontinuation	1 (0.8)	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	3 (2.4)	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-4d, Table 8-4dj, Table 8-4d2

Table 2-62　重篤な高血糖に関する事象の叙述の要約（A2203 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
A2203-3552-001 [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: 高血糖	Day 260 に Grade 3 の高血糖（空腹時血糖: 480 mg/dL）が発現したが，治験薬の投与は変更しなかった。本被験者はインスリンによる治療を受け，Day 266 時点での空腹時血糖は 255 mg/dL であった。治験薬と高血糖との関連はなしと判断された。
A2203-3552-003 [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: 糖尿病（医師記載：糖尿病の悪化）	本被験者は，治験薬の投与前から糖尿病に対して血糖降下薬による治療を受けており，Day 1 の血糖値は 6.5 mmol/L であった。 Day 78 に Grade 2 の食欲減退のため治験薬の投与は中断された。Day 85 に糖尿病が Grade 3 へ悪化した（血糖値: 12.8 mmol/L）。インスリンなどによる治療により Day 105 に糖尿病（の悪化）は消失し（血糖値: 156 mg/dL），450 mg QD で LDK378 の投与を再開した。治験薬と糖尿病との関連はなしと判断された。
A2203-3600-004 [redacted]歳，アジア人，男性 SAE: 高血糖	本被験者は糖尿病を合併しており，治験薬の投与前から糖尿病に対してインスリンや血糖降下薬による治療を受けていた。Day 1 の血糖値は 9.8 mmol/L であった。 Day 54 に Grade 3 の高血糖が発現した（血糖値: 20.4 mmol/L）。治験薬の投与は変更せず，糖尿病に対する治療を継続した。Day 110 に高血糖は Grade 4 に悪化した（血糖値: 30.9 mmol/L）。Day 113 から Grade 2 の ALT 増加及び AST 増加のため，治験薬の投与は中断された。Day 124 に高血糖は消失し，Day 127 に 450 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 222 に Grade 4 の高血糖が発現し（血糖値: 29.5 mmol/L），Day 224 に治験薬の投与は中断された。Day 227 に高血糖は消失し，Day 230 に 450 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 279 に Grade 4 の高血糖が発現した（血糖値: 32.9 mmol/L）。Day 299 から Grade 3 の大腸菌性菌血症のため，治験薬の投与は中断された。Day 307 に高血糖は消失し（血糖値: 5.4 mmol/L），Day 309 に 450 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 335 に Grade 3 の高血糖が発現した（血糖値: 27.0 mmol/L）。治験薬の投与は変更せず，糖尿病に対する治療を継続した。Day 362 に血糖値は 19.0 mmol/L であった。治験薬と高血糖との関連はなしと判断された。
A2203-3600-007 [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: 糖尿病性ケトアシドーシス	本被験者の Day 1 の血糖値は 10.6 mmol/L であった。 Day 155 に Grade 3 の糖尿病性ケトアシドーシス（血糖値: 24.5 mmol/L）が発現し，治験薬の投与は中断された。インスリンや血糖降下薬による治療で Day 158 に糖尿病性ケトアシドーシスは消失した（血糖値: 12.5 mmol/L）。Day 160 に 450 mg QD に減量して LDK378 の投与を再開した。治験薬と糖尿病性ケトアシドーシスとの関連はなしと判断された。
A2203-3702-012 [redacted]歳，アジア人，男性 SAE: 高血糖	Day 1 に Grade 1 の高血糖（血糖値: 8.3 mmol/L）が発現した。Day 57 に高血糖は Grade 3 に悪化した（血糖値: 14.0 mmol/L）。治験薬の投与は変更しなかった。Day 71 から Grade 2 の体重減少のため，治験薬の投与は中断された。Day 77 に高血糖は Grade 4 に悪化した（血糖値: 40.6 mmol/L）。高血糖のため治験薬の投与は再開せずに投与中止となった（最終投与日は Day 70）。被験者はインスリンによる治療を受け，治験薬の最終投与から 14 日後に高血糖は消失した（血糖値: 11.4 mmol/L）。治験薬と高血糖との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Section 14.3.3

(b) 臨床検査

ベースライン以降に血糖上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 61 名（49.2%）にみられた。これらの大部分は Grade 1 への変動であり（34 名，38.2%），新たに

Grade 3 以上の血糖上昇を発現した被験者は 10 名（8.1%）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4]。

2.6.4.3 X2101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 304）における高血糖に関する事象の発現率は 10.5%（32 名）であり，Grade 3 以上の事象は 5.3%に発現した（いずれも 750 mg QD 群）。PT 別に高頻度に発現した事象は，高血糖（7.2%），糖尿病（3.0%），血中ブドウ糖増加（0.7%）であり，他の事象はいずれも 1 名（0.3%）の発現であった。高血糖に関する事象により死亡した被験者はみられなかった。また，重篤な高血糖に関する事象は 7 名（2.3%）に発現したが，このうち 5 名は治験薬との関連なしと判断された。高血糖に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は 7 名（2.3%）にみられたが，投与中止に至った被験者はいなかった。

糖尿病を発現した 9 名のいずれも糖尿病の既往歴はなく，重症度は Grade 1（3 名）又は Grade 2（6 名）であり，8 名は治験薬との関連なしと判断された。糖尿病の発現時期は Day 11 から Day 253 の範囲にあり，特定の傾向はみられなかった。また，高血糖の副作用があるコルチコステロイドによる治療を受けていた被験者が 6 名に認められた。9 名のいずれも糖尿病のための治験薬の休薬又は減量は要さず，インスリンや血糖降下薬による治療を受けた[5.3.5.3-5-Listing 8-4a, 5.3.5.2-3-X2101 試験-Listing 16.2.5-2.1, Listing 16.2.5-2.2, Listing 16.2.4-1.3a]。

Table 2-63 高血糖に関する事象の要約（X2101 試験，SAF）

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	**All patients N = 304 n (%)**
All AE	31 (12.2)	32 (10.5)
高血糖	21 (8.2)	22 (7.2)
糖尿病	9 (3.5)	9 (3.0)
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	2 (0.7)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	1 (0.3)
耐糖能障害	1 (0.4)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	16 (6.3)	16 (5.3)
AE suspected to be drug related	7 (2.7)	8 (2.6)
SAE	7 (2.7)	7 (2.3)
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	7 (2.7)	7 (2.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 8-4a, Table 8-17a

Table 2-64　重篤な高血糖に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
LDK378 750 mg	
X2101-0082-00014 [redacted]歳，白人，女性 SAE: 高血糖 AE: 糖尿病	本被験者には，重篤な高血糖の発現前にコルチコステロイドによる脳転移に対する治療が行われていた。 Day 15 に Grade 3 の高血糖（空腹時血糖: 495 mg/dL）が発現し，治験薬の投与は中断された。また，同日に敗血症を発現したため，治験薬の投与は中止された。投与中止 7 日後に敗血症のために死亡した。治験薬と高血糖との関連はなしと判断された。
X2101-0201-90020 [redacted]歳，アジア人，女性 SAE: 高血糖 AE: 糖尿病（医師記載：ステロイド誘発性糖尿病）	本被験者には，重篤な高血糖の発現前にコルチコステロイドによる肺臓炎に対する治療が行われていた。 Day 120 に Grade 2 の肺臓炎を発現した。Day 148 に Grade 1 のステロイド誘発性糖尿病が発現したが，治験薬の休薬又は減量を含み，処置は行わなかった。同日，肺臓炎は消失した。Day 154 に Grade 3 の肺臓炎（second episode）を発現したため，治験薬の投与を中止した。投与中止 16 日後にステロイド誘発性糖尿病は消失した。投与中止 17 日後に Grade 3 の高血糖を発現し，被験者は入院した。治験薬と高血糖との関連はなしと判断された。
X2101-0175-90021 [redacted]歳，アジア人，男性 SAE: 高血糖	Day 54 に疲労と体重減少が発現し，治験薬の投与は中断された。Day 58 に Grade 4 の高血糖（血糖値: 43.4 mmol/L）が発現し，被験者は入院した。血糖降下薬による治療で Day 70 に高血糖は消失した（血糖値: 7 mmol/L）。Day 71 に休薬前と同じ 750 mg QD で LDK378 の投与を再開した。治験薬と高血糖との関連はなしと判断された。
X2101-0505-90042 [redacted]歳，白人，女性 SAE: 高血糖（医師記載：ステロイド誘発性高血糖）	本被験者には，重篤な高血糖の発現前にコルチコステロイドによる治療が行われていた。 Day 130 に Grade 3 の高血糖（血糖値: 23.43 mmol/L）及び Grade 3 の肺臓炎が発現し，治験薬の投与は中断された。インスリンによる治療で Day 141 に高血糖は消失した。Day 155 に 450 mg QD に減量して LDK378 の投与を再開した。治験薬と高血糖との関連はなしと判断された。
X2101-0505-90046 [redacted]歳，白人，男性 SAE: 糖尿病性ケトアシドーシス	本被験者には糖尿病の既往歴はなかったが，ステロイド誘発性高血糖の合併症があった。また，ベースラインの血糖値は基準範囲であった。重篤な糖尿病性ケトアシドーシスの発現前にコルチコステロイドによる脳転移に対する治療が行われていた。 Day 26 に Grade 3 の糖尿病性ケトアシドーシス及び Grade 3 の急性呼吸不全を発現し，被験者は入院した。治験薬の投与は中断され，インスリン及び血糖降下薬による治療が行われた。Day 29 に休薬前と同じ 750 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 36 に糖尿病性ケトアシドーシスは消失した。治験薬と糖尿病性ケトアシドーシスとの関連はなしと判断された。
X2101-0081-90131 [redacted]歳，白人，男性 SAE:高血糖	本被験者には糖尿病の既往歴はなかった。重篤な高血糖の発現前にコルチコステロイドを脳放射線療法後の予防投与などに用いていた。 Day 78 に Grade 4 の高血糖が発現し，被験者は入院した。治験薬の投与は中断され，インスリンによる治療が行われた。Day 91 に高血糖は消失した。Day 92 に 600 mg QD に減量して LDK378 の投与を再開した。治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0041-90027 [redacted]歳，白人，男性 SAE:高血糖	本被験者には糖尿病の既往歴はなかった。重篤な高血糖の発現前にコルチコステロイドによるてんかんに対する治療が行われていた。 Day 8 に Grade 3 の高血糖が発現し，スルホニルウレア（SU）剤及びインスリンによる治療を行った。Day 22 に高血糖は Grade 2 に改善した。Day 23 に高血糖のために治験薬を 600 mg QD に減量し，高血糖は Grade 1 に改善した。治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 14.3.3, 5.3.5.3-6-SCS-appendix 3

（b）臨床検査

ベースライン以降に血糖上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 129 名（42.4%）にみられた。新たに Grade 3 以上の血糖上昇を発現した被験者は 32 名（10.5%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 2/38 名（5.3%），750 mg QD 群で 30/255 名（11.8%）に認められた[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.2a]。

（c）セリチニブの曝露と血糖上昇の関係

新たな Grade 2 以上の血糖上昇の発現とセリチニブのトラフ及び定常状態の曝露との間に弱い相関が認められた[2.7.2-3.7.2 項]。

2.6.4.4 X1101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 19）において，高血糖に関する事象は 2 名（10.5%）に発現した。1 名は糖尿病の既往歴があり，Grade 2 の糖尿病を発現した。治験薬との関連はありと判断され，治験薬の投与は中断したが，中止には至らなかった。もう 1 名は Grade 3 の高血糖を発現したが，治験薬の休薬又は減量は要さなかった。また，治験薬との関連はなしと判断された。高血糖に関する事象で投与中止，重篤や死亡の報告はなかった。

Table 2-65　　高血糖に関する事象の要約（X1101 試験，SAF）

	Study X1101	
	750 mg **N = 6** **n (%)**	**All patients** **N = 19** **n (%)**
All AE	2 (33.3)	2 (10.5)
糖尿病	1 (16.7)	1 (5.3)
高血糖	1 (16.7)	1 (5.3)
CTC grade 3/4 AE	1 (16.7)	1 (5.3)
AE suspected to be drug related	1 (16.7)	1 (5.3)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	1 (16.7)	1 (5.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-3-Table 8-4b, Table 8-17b

（b）臨床検査

ベースライン以降に血糖上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 9 名（47.4%）にみられた。新たに Grade 3 以上の血糖上昇を発現した被験者は 2 名（10.5%）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-4.2a]。

2.6.4.5 まとめ（高血糖）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験での臨床検査値の変動について，ベースライン以降に血糖上昇を発現した被験者は 42%～50%にみられたが，多くは Grade 1 又は 2 であった（Grade 3 以上は A2201 10.0%, A2203 8.1%, X2101 11.8%，以下同順）。また，高血糖に関する事象の発現率は 8%～12%（7.9%, 12.1%, 12.2%）と低く，Grade 3 以上は 4%～7%（3.6%, 7.3%, 6.3%）であった。PK/PD の解析から Grade 2 以上の血糖上昇の発現とセリチニブの曝露との間に関連が認められた

が，高血糖に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく（0%～3%），投与中止に至った被験者もほとんどみられなかった（A2203 試験で 1 名のみ）。なお，いずれの試験でも，高血糖の副作用があるステロイドによる治療を受けていた被験者が 45%～55%を占めた。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）では，セリチニブ 750 mg QD 投与時の高血糖に関する事象の発現は A2201 試験で 1 名，A2203 試験で 0 名，X1101 試験で 2 名であり，高血糖に関する事象で重篤な事象や投与中止に至ったものはなかった。

2.6.5 消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）

2.6.5.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における消化器毒性の発現率は 95.7%（134 名）であり，Grade 3 以上の事象は 12.9%に発現した。PT 別には下痢（80.0%）及び悪心（79.3%）の発現率が高く，次いで嘔吐（62.1%）であった。重篤な消化器毒性は 5 名（3.6%）に発現したが，消化器毒性により死亡した被験者はいなかった。また，消化器毒性により休薬又は減量を要した被験者は 52 名（37.1%）にみられたが，投与中止に至った被験者は 2 名（1.4%）のみであった。

日本人（N = 24）では，24 名全員に消化器毒性が発現した。PT 別には悪心（91.7%）の発現率が最も高かった。重篤な消化器毒性として悪心が 1 名に発現したが，投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 2-66 消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
All AE	134 (95.7)	24 (100)
下痢	112 (80.0)	20 (83.3)
悪心	111 (79.3)	22 (91.7)
嘔吐	87 (62.1)	20 (83.3)
CTC grade 3/4 AE	18 (12.9)	1 (4.2)
AE suspected to be drug related	133 (95.0)	24 (100)
SAE	5 (3.6)	1 (4.2)
AE leading to discontinuation	2 (1.4)	0
AE requiring dose adjustment/interruption	52 (37.1)	14 (58.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-16c, Table 8-16cj, Table 8-16c2

2.6.5.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における消化器毒性の発現率は 95.2%（118 名）であり，Grade 3 以上の事象は 9.7%に発現した。PT 別には下痢（82.3%）の発現率が最も高く，次いで悪心（74.2%），嘔吐（66.9%）であった。重篤な消化器毒性は 3 名（2.4%）に発現したが，消化器毒性により死亡し

た被験者はいなかった。また，消化器毒性により休薬又は減量を要した被験者は 30 名（24.2%）にみられたが，投与中止に至った被験者はいなかった。

日本人（N = 19）では，19 名全員に消化器毒性が発現した。PT 別には下痢（100%）の発現率が最も高かった。重篤な消化器毒性は発現せず，投与中止に至った被験者もいなかった。

Table 2-67 消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	118 (95.2)	19 (100)
下痢	102 (82.3)	19 (100)
悪心	92 (74.2)	16 (84.2)
嘔吐	83 (66.9)	11 (57.9)
CTC grade 3/4 AE	12 (9.7)	0
AE suspected to be drug related	118 (95.2)	19 (100)
SAE	3 (2.4)	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/interruption	30 (24.2)	6 (31.6)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-16d, Table 8-16dj, Table 8-16d2

2.6.5.3 X2101 試験

第 I 相試験ではグループ化した事象である消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）を用いた集計は行わず，PT 別に悪心，嘔吐，下痢を評価した。

SAF（N = 304）における消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）の発現率は，下痢が 82.2%（250 名），悪心が 80.3%（244 名），嘔吐が 60.5%（184 名）であった。重篤な事象は悪心及び嘔吐が 1.6%（5 名），下痢が 1.0%（3 名）に発現したが，消化器毒性により死亡した被験者はいなかった。休薬又は減量を要した被験者は悪心が 18.1%（55 名），嘔吐が 15.1%（46 名），下痢が 14.1%（43 名）にみられたが，投与中止に至った被験者は悪心を発現した 1 名（0.3%）のみであった。750 mg QD 群（N = 255）では，下痢が 85.9%（219 名），悪心が 80.4%（205 名），嘔吐が 60.0%（153 名）であり，SAF 全体と同様の傾向がみられた。

2.6.5.4 X1101 試験

SAF（N = 19）における消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）の発現率は，悪心が 94.7%（18 名），下痢及び嘔吐が 73.7%（14 名）であった。悪心，嘔吐，下痢のいずれも重篤な事象は発現せず，悪心のために休薬又は減量を要した被験者が 2 名（10.5%）にみられたが，悪心，嘔吐，下痢のために投与中止に至った被験者はいなかった。750 mg QD コホート（N = 6）では，悪心及び下痢が 83.3%（5 名），嘔吐が 50.0%（3 名）に発現した。

2.6.5.5 まとめ（消化器毒性）

第 II 相試験でセリチニブ 750 mg QD 投与時の消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）の発現率は 95%～96%であり（A2201 95.7%, A2203 95.2%），ほとんどが Grade 1 又は 2 であった（Grade 3 以上は A2201 12.9%, A2203 9.7%）。消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）により休薬又は減量を要した被験者は 24%～37%にみられたが（A2201 37.1%, A2203 24.2%），投与中止に至った被験者は 0%～1%と少なかった（A2201 1.4%, A2203 0%）。また，X2101 試験の消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）のプロファイルは第 II 相試験と同様であった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.6 徐脈

心電図 QT 延長は，徐脈に加え2.6.3 項で示した QT 間隔延長に関する事象のグループ化でも用いた事象（PT）であるため，詳細は2.6.3 項で記載し本項での記載は省略した。

2.6.6.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における徐脈に関する事象の発現率は 7.1%（10 名）であり，Grade 3 以上の事象はみられなかった。徐脈及び右脚ブロックは各 1 名（0.7%）に発現した。いずれの事象も重篤ではなく，休薬又は減量は要せず，投与中止にも至らなかった。

日本人（N = 24）における徐脈に関する事象の発現率は 16.7%であったが，Grade 3 以上の事象はなく，休薬又は減量あるいは投与中止に至った被験者もみられなかった。また，徐脈や洞性徐脈の発現はみられなかった。

Table 2-68 徐脈に関する事象（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	**日本人 N = 24 n (%)**
All AE	10 (7.1)	4 (16.7)
心電図 QT 延長	9 (6.4)	4 (16.7)
徐脈	1 (0.7)	0
右脚ブロック	1 (0.7)	1 (4.2)
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	9 (6.4)	4 (16.7)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-8c, Table 8-8cj, Table 8-08c2

2.6.6.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における徐脈に関する事象の発現率は 13.7%（17 名）であり，Grade 3 以上の事象は心電図 QT 延長（1 名）のみであった。房室ブロック及び洞性徐脈は各 1 名（0.8%）に発現した。いずれの事象も重篤ではなく，休薬又は減量は要せず，投与中止にも至らなかった[5.3.5.3-7-A2203 試験-Listing 8-8d]。

日本人（N = 19）における徐脈に関する事象の発現率は 26.3%であり，いずれも心電図 QT 延長であった。

Table 2-69 徐脈に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	**日本人 N = 19 n (%)**
All AE	17 (13.7)	5 (26.3)
心電図 QT 延長	15 (12.1)	5 (26.3)
房室ブロック	1 (0.8)	0
洞性徐脈	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	1 (0.8)	0
AE suspected to be drug related	16 (12.9)	5 (26.3)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	1 (0.8)	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	1 (0.8)	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22, 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 14.3.1-1.22j, Table 8-8d, Table 8-8dj, Table 8-8d2

2.6.6.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における徐脈に関する事象の発現率は 8.2%（25 名）であり，Grade 3 以上の事象は 2.0%に発現した。徐脈及び洞性徐脈は各 5 名（1.6%）に発現した。いずれの事象も重篤ではなく，休薬又は減量は要せず，投与中止にも至らなかった[5.3.5.3-5-Listing 8-8a]。

Table 2-70 徐脈に関する事象の要約（X2101 試験，SAF）

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	**All patients N = 304 n (%)**
All AE	21 (8.2)	25 (8.2)
心電図 QT 延長 [a)]	10 (3.9)	13 (4.3)
徐脈	4 (1.6)	5 (1.6)
洞性徐脈	4 (1.6)	5 (1.6)
失神 [a)]	4 (1.6)	4 (1.3)
CTC grade 3/4 AE	6 (2.4)	6 (2.0)
AE suspected to be drug related	13 (5.1)	16 (5.3)

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	All patients N = 304 n (%)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	4 (1.6)	4 (1.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 8-8a, Table 8-21a
a): 心電図 QT 延長及び失神は QT 間隔延長に関する事象のグループ化にも用いた。

2.6.6.4 X1101 試験

SAF（N = 19）において，徐脈に関する事象は 1 名（5.3%）に発現した。本被験者は QT 間隔延長を発現した 1 名であった（X1101-1003-003）。

2.6.6.5 まとめ（徐脈）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，徐脈は 0%～2%（A2201 0.7%, A2203 0%, X2101 1.6%，以下同順），洞性徐脈は 0%～2%に発現したが（0%, 0.8%, 1.6%），いずれの事象も重篤ではなく，休薬又は減量は要せず，投与中止にも至らなかった。また，日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも徐脈に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.7 リパーゼ増加

2.6.7.1 A2201 試験

（a）有害事象

SAF（N = 140）におけるリパーゼ増加に関する事象の発現率は 1.4%（2 名）であり，Grade 3 以上の事象は 1 名に発現した。PT 別にはアミラーゼ増加及び膵炎が各 1 名に発現し，膵炎を発現した 1 名は重篤と判断され治験薬の休薬又は減量を要したが，適切な処置により回復した。また，いずれの被験者も投与中止に至らなかった。

日本人では，リパーゼ増加に関する事象は発現しなかった。

Table 2-71 リパーゼ増加に関する事象の要約（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
All AE	2 (1.4)	0
アミラーゼ増加	1 (0.7)	0
膵炎	1 (0.7)	0
CTC grade 3/4 AE	1 (0.7)	0
AE suspected to be drug related	1 (0.7)	0
SAE	1 (0.7)	0

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	1 (0.7)	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-6c, Table 8-6cj, Table 8-6c2

（b）臨床検査

リパーゼ

本試験では評価しなかった。

アミラーゼ

ベースライン以降にアミラーゼ上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 41 名（29.3%）にみられた。これらの大部分は Grade 1 への変動であり（30 名），新たに Grade 3 以上のアミラーゼ上昇を発現した被験者は 3 名（2.1%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4]。

2.6.7.2 A2203 試験

（a）有害事象

SAF（N = 124）におけるリパーゼ増加に関する事象の発現率は 4.0%（5 名）であり，Grade 3 以上の事象は 2 名に発現した。PT 別にはアミラーゼ増加が 5 名，膵炎が 1 名に発現し，膵炎を発現した 1 名は重篤と判断され治験薬の休薬又は減量を要したが，適切な処置により回復した。また，投与中止に至った被験者はみられなかった。

日本人では，リパーゼ増加に関する事象は発現しなかった。

Table 2-72　リパーゼ増加に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	5 (4.0)	0
アミラーゼ増加	5 (4.0)	0
膵炎	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	2 (1.6)	0
AE suspected to be drug related	3 (2.4)	0
SAE	1 (0.8)	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	1 (0.8)	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-6d, Table 8-6dj, Table 8-6d2

（b）臨床検査

リパーゼ

本試験では評価しなかった。

アミラーゼ

ベースライン以降にアミラーゼ上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 23 名（18.5%）にみられた。これらの大部分は Grade 1 への変動であり（14 名），新たに Grade 3 以上のアミラーゼ上昇を発現した被験者は 4 名（3.2%）であった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4]。

2.6.7.3 X2101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 304）におけるリパーゼ増加に関する事象の発現率は 9.9%（30 名）であり，Grade 3 以上の事象は 5.6%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，リパーゼ増加（7.2%）及びアミラーゼ増加（4.9%）であった。Grade 3 以上の事象を発現した 17 名中 2 名（いずれも 750 mg QD）は Grade 4 であった。Grade 4 のリパーゼ増加を発現した 1 名（X2101-0081-90138）は治験薬の休薬又は減量により，Grade 4 のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加を発現した 1 名（X2101-0201-90025）は治験薬の休薬又は減量は要せず，いずれの被験者も回復した。Grade 3 以上の事象を発現した 17 名のうち 15 名は 750 mg QD 群であり，残る 2 名は 300 mg QD 群及び 600 mg QD 群に各 1 名であった。また，重篤な事象や投与中止に至った被験者はみられなかった。

Table 2-73 リパーゼ増加に関する事象の要約（X2101 試験，SAF）

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	**All patients N = 304 n (%)**
All AE	26 (10.2)	30 (9.9)
リパーゼ増加	20 (7.8)	22 (7.2)
アミラーゼ増加	12 (4.7)	15 (4.9)
高リパーゼ血症	1 (0.4)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	15 (5.9)	17 (5.6)
AE suspected to be drug related	25 (9.8)	27 (8.9)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	14 (5.5)	15 (4.9)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 8-6a, Table 8-19a

（b）臨床検査

リパーゼ

ベースライン以降にリパーゼ上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 88 名（28.9%）にみられた。新たに Grade 3 以上のリパーゼ上昇を発現した被験者は 30 名（9.9%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 3/39 名（7.7%），750 mg QD 群で 26/255 名（10.2%）に認められた[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.2a]。

アミラーゼ

ベースライン以降にアミラーゼ上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 62 名（20.4%）にみられた。新たに Grade 3 以上のアミラーゼ上昇を発現した被験者は 15 名（4.9%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 1/39 名（2.6%），750 mg QD 群で 14/255 名（5.5%）に認められた[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.2a]。

2.6.7.4 X1101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 19）において，リパーゼ増加に関する事象は 2 名（10.5%）に発現した[5.3.5.3-3-Table 8-6b]。1 名（X1101-1001-003，600 mg QD）は Grade 3 のリパーゼ増加及び Grade 2 のアミラーゼ増加を発現し，治験薬の減量を要した。リパーゼ増加は DLT とされたが，いずれの事象も処置無く消失した。もう 1 名（X1101-1002-004，450 mg QD）は Grade 1 のアミラーゼ増加を発現したが，特に処置なく消失した[5.3.5.3-3-Listing 8-6b]。重篤な事象や投与中止に至った被験者はみられなかった。

（b）臨床検査

SAF（N = 19）において，新たに Grade 3 以上のリパーゼ上昇を発現した被験者は 2 名であり，新たに Grade 3 以上のアミラーゼ上昇を発現した被験者はみられなかった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-4.2a]。

2.6.7.5 まとめ（リパーゼ増加）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，セリチニブ 750 mg QD 投与時のリパーゼ増加に関する事象の発現率は 1%～9%で（A2201 1.4%, A2203 4.0%, X2101 10.2%），これらの事象の大部分は無症候性であった。膵炎は 2 名に発現し，いずれも重篤とされたが適切な処置により回復した。また，リパーゼ増加に関する事象により投与中止に至った被験者はみられず，休薬又は減量により管理可能と考えられた。臨床検査値の変動については，ベースライン以降にリパーゼ上昇を発現した被験者は約 30%，アミラーゼ上昇は 20%～30%にみられたが，いずれの変動も主に Grade 1 又は 2 であった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でもリパーゼ増加に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.8 急性腎不全

2.6.8.1 A2201 試験

（a）有害事象

SAF（N = 140）において，急性腎不全に関する事象の発現率は 19.3%（27 名）であり，Grade 3 以上の事象は 0.7%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，血中クレアチニン増加（14.3%），腎クレアチニン・クリアランス減少（2.9%），腎不全（1.4%），急性腎不全（1.4%）であり，他の事象はいずれも 1 名（0.7%）の発現であった。また，ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。重篤な急性腎不全に関する事象は 2 名（1.4%）に発現したが，急性腎不全に関する事象により死亡した被験者はいなかった。また，急性腎不全に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく，投与中止に至った被験者はみられなかった。

日本人（N = 24）における急性腎不全に関する事象の発現率は 16.7%であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。休薬又は減量を要した被験者は 4.2%にみられたが，投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 2-74 急性腎不全に関する事象の要約（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	**日本人 N = 24 n (%)**
All AE	27 (19.3)	4 (16.7)
血中クレアチニン増加	20 (14.3)	3 (12.5)
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (2.9)	0
腎不全	2 (1.4)	0
急性腎不全	2 (1.4)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.7)	0
蛋白尿	1 (0.7)	0
腎機能障害	1 (0.7)	1 (4.2)
CTC grade 3/4 AE	1 (0.7)	0
AE suspected to be drug related	17 (12.1)	4 (16.7)
SAE	2 (1.4)	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	2 (1.4)	1 (4.2)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-14c, Table 8-14cj, Table 8-14c2

Table 2-75　重篤な急性腎不全に関する事象の叙述の要約（A2201 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
A2201-1153-009 [redacted]歳，白人，女性 SAE: 腎不全	Day 52 に Grade 2 の嘔吐が発現した。Day 60 に Grade 2 の腎不全（クレアチニン: 180 µmol/L, BUN: 18.9 mmol/L）と診断され，治験薬の投与は中断された。Day 66 に嘔吐は Grade 1 に回復し，Grade 1 の悪心が発現した。Day 69 に，被験者のクレアチニンは 156 µmol/L，BUN は 80 mg/dL であった。Day 74 に腎不全は消失した。Day 77 に 750 mg QD で LDK378 の投与を再開した。Day 95 に被験者のクレアチニンは 96 µmol/L，BUN は 3.9 mmol/L であった。腎不全と治験薬との関連はありと判断された。
A2201-1200-002 [redacted]歳，白人，女性 SAE: 血中クレアチニン増加	Day 46 に悪心が Grade 2 に悪化し，Grade 2 の食欲減退，Grade 1 の腹痛，下痢，発熱が発現した。Day 49 に Grade 2 の血中クレアチニン増加（115 µmol/L）が発現し，入院した。本事象のために治験薬の休薬又は減量は要さず，輸液やデキサメタゾンによる治療を受け，同日に血中クレアチニン増加は消失した。Day 51 に被験者のクレアチニンは 83 µmol/L であった。血中クレアチニン増加と治験薬の関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Section 14.3.3

（b）臨床検査

ベースライン以降にクレアチニン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 96 名（68.6%）にみられた。これらの大部分は Grade 1（41 名，42.7%）又は Grade 2（55 名，57.3%）への変動であり，新たに Grade 3 以上のクレアチニン上昇を発現した被験者はみられなかった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4]。

2.6.8.2　A2203 試験

（a）有害事象

SAF（N = 124）において，急性腎不全に関する事象の発現率は 25.8%（32 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別に高頻度に発現した事象は，血中クレアチニン増加（21.0%），腎クレアチニン・クリアランス減少（5.6%）であり，他の事象はいずれも 1 名（0.8%）の発現であった。急性腎不全に関する事象で重篤なものは発現せず，死亡した被験者もいなかった。また，急性腎不全に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は 7.3%にみられたものの，投与中止に至った被験者はみられなかった。

日本人（N = 19）における急性腎不全に関する事象の発現率は 47.4%であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。休薬又は減量を要した被験者は 10.5%にみられたが，投与中止に至った被験者はいなかった。

Table 2-76　急性腎不全に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	32 (25.8)	9 (47.4)
血中クレアチニン増加	26 (21.0)	9 (47.4)
腎クレアチニン・クリアランス減少	7 (5.6)	0

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
血中尿素増加	1 (0.8)	0
蛋白尿	1 (0.8)	0
腎不全	1 (0.8)	0
急性腎不全	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	27 (21.8)	9 (47.4)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	9 (7.3)	2 (10.5)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-14d, Table 8-14dj, Table 8-14d2

（b）臨床検査

ベースライン以降にクレアチニン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 93 名（75.0%）にみられた。これらの大部分は Grade 1（26 名，28.0%）又は Grade 2（65 名，69.9%）への変動であり，新たに Grade 3 以上のクレアチニン上昇を発現した被験者は 2 名（1.6%）のみであった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4]。

2.6.8.3 X2101 試験

第 I 相試験ではグループ化した事象である急性腎不全を用いた集計は行わず，PT 別に急性腎不全，高窒素血症，腎不全，糸球体濾過率減少，糸球体濾過率異常，腎機能障害，血中クレアチニン増加を評価した。

（a）有害事象

SAF（N = 304）において，PT 別に血中クレアチニン増加（41 名，13.5%），急性腎不全（4 名，1.3%），高窒素血症（3 名，1.0%），腎不全（3 名，1.0%），糸球体濾過率減少（2 名，0.7%），糸球体濾過率異常（1 名，0.3%），腎機能障害（1 名，0.3%）が発現したが，ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。大部分の事象は 750 mg QD 群で発現し，低用量で発現したのは血中クレアチニン増加（500 mg QD 群及び 400 mg QD 群，各 1 名）と腎不全（500 mg QD 群 1 名）であった。Grade 3 の事象は 3 名に発現し，いずれの被験者も 750 mg QD を投与されていた［X2101-0201-90080：急性腎不全（重篤），X2101-0201-90062：高窒素血症（重篤），X2101-0502-90023：糸球体濾過率減少（非重篤）］。重篤な事象は 4 名に発現したが，投与中止に至った被験者は 1 名のみであった[5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.2a, Listing 16.2.7-1.1, Listing 14.3.2-2.2, Listing 14.3.2-2.3]。

Table 2-77　重篤な血中クレアチニン増加又は腎機能異常に関する事象の叙述の要約（X2101 試験，SAF）

被験者番号/背景情報	経過
LDK378 750 mg	
X2101-0201-90062 [redacted]歳，アジア人，男性 SAE: 高窒素血症	Day 15 に Grade 3 の高窒素血症，脱水，及び高尿酸血症が発現，被験者は入院し，ブドウ糖液及び生理食塩水による治療を受けた。Day 22 に被験者は病勢進行のために死亡した。いずれの事象も治験薬との関連はなしと判断された。
X2101-0505-00012 [redacted]歳，白人，女性 SAE: 腎不全	Day 115 に Grade 2 の腎不全が発現した。本事象のために治験薬の休薬又は減量は要さず，Day 120 に本事象は消失した（ただし，同時期に発現した Grade 3 の貧血のために休薬又は減量を要した）。腎不全と治験薬の関連はなしと判断された。
X2101-0061-90002 [redacted]歳，白人，男性 SAE: 血中クレアチニン増加，血中尿素増加	Day 43 に Grade 1 の血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が発現し，入院期間の延長を要した。これらの事象により治験薬の休薬を要したが，血液ろ過によりいずれの事象も消失したため，Day 59 に休薬前と同じ 750 mg QD で LDK378 の投与を再開した。いずれの事象も治験薬との関連はありと判断された。
X2101-0201-90080 [redacted]歳，アジア人，男性 SAE: 急性腎不全	本被験者は糖尿病と高血圧を合併しており，スクリーニング時にクレアチニンは 62 µmol/L であった。また，シスプラチンの前治療歴があった。Day 15 に Grade 3 の急性腎不全（クレアチニン 451 µmol/L）と診断され，被験者は入院した。同日，本事象のために治験薬の投与は中止された。血液ろ過などの処置により投与中止 22 日後に本事象は消失した。急性腎不全と治験薬との関連はありと判断された。

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験-Section 14.3.3

（b）臨床検査

ベースライン以降にクレアチニン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 171 名（56.3%）にみられた。新たに Grade 3 以上のクレアチニン上昇を発現した被験者は 4 名（1.3%）であり，400-700 mg QD 群ではみられず，750 mg QD 群で 4/255 名（1.6%）に認められた[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.2a]。

2.6.8.4　X1101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 19）における血中クレアチニン増加の発現率は 63.2%（12 名）であり，Grade 3 以上の事象はみられなかった。また，血中クレアチニン増加のために投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。その他に，Grade 2 の腎機能障害が 750 mg QD の 1 名（X1101-1001-006）に発現し，治験薬の減量を要した。なお，急性腎不全，高窒素血症，腎不全，糸球体濾過率減少，糸球体濾過率異常の発現はみられなかった。

（b）臨床検査

ベースライン以降にクレアチニン上昇（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 15 名（78.9%）にみられた。新たに Grade 3 以上のクレアチニン上昇を発現した被験者はみられなかった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-4.2a]。

2.6.8.5 臨床薬理試験（A2101，A2104，A2105，A2106）

健康被験者を対象とした臨床薬理試験で，セリチニブの単回投与後に一過性のクレアチニン上昇が認められた。以下にクレアチニン上昇の臨床検査値異常が認められた被験者数を示す。なお，腎機能異常に関する有害事象はいずれの試験でも発現しなかった。

- A2101 試験（食事の影響：セリチニブ 500 mg QD）：5/28 名
- A2104 試験（ケトコナゾール 200 mg BID との薬物相互作用：セリチニブ 450 mg QD）：15/19 名
- A2105 試験（ADME：セリチニブ 750 mg QD）：3/6 名
- A2106 試験（リファンピン 600 mg QD との薬物相互作用：セリチニブ 750 mg QD）：4/19 名

Grade 2 のクレアチニン上昇を発現した 2 名を除き，いずれも Grade 1 であり，ほとんどがセリチニブの投与翌日に発現した。また，すべてのクレアチニン上昇は特に処置を要せずに消失した。

2.6.8.6 まとめ（急性腎不全）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験での臨床検査値の変動について，ベースライン以降にクレアチニン上昇を発現した被験者は 56%～75%にみられたが，ほとんどは Grade 1 又は 2 であった（Grade 3 以上は A2201 0%, A2203 1.6%, X2101 1.3%）。また，健康被験者を対象とした臨床薬理試験でも一過性で Grade 1 又は 2 のクレアチニン上昇が認められた。同様に，有害事象についても，第 II 相試験でセリチニブ 750 mg QD 投与時の急性腎不全に関する事象の発現率は 19%～26%であったが（A2201 19.3%, A2203 25.8%），ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。また，X2101 試験でも血中クレアチニン増加又は腎機能異常に関する事象の発現率や重症度は第 II 相試験と同様であった。クレアチニン上昇のほとんどは臨床症状を伴わず，急性腎不全に関する事象で投与中止に至った被験者は 1 名（X2101 試験）のみであり，休薬又は減量により管理可能と考えられた。また，日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも急性腎不全に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.9 ニューロパチー

2.6.9.1 A2201 試験

SAF（N = 140）におけるニューロパチーに関する事象の発現率は 14.3%（20 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別に高頻度に発現した事象は，錯感覚（4.3%），末梢性感覚ニューロパチー（3.6%）であった。ニューロパチーに関する事象によって休薬又は減量を要した被験者は 1 名（0.7%）で，投与中止に至った被験者はみられなかった。重篤な錯感覚（Grade 2）が 1 名に発現したが，治験薬の休薬又は減量は要さず，本事象は消失した。ニューロパチーに関する事象による死亡の報告はなかった。

日本人（N = 24）では，Grade 1 の感覚鈍麻及び Grade 2 の末梢性感覚ニューロパチーが発現したが，重篤な事象や投与中止に至った事象はなかった。

Table 2-78　　ニューロパチーに関する事象の要約（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	**日本人 N = 24 n (%)**
All AE	20 (14.3)	1 (4.2)
錯感覚	6 (4.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (3.6)	1 (4.2)
感覚鈍麻	3 (2.1)	1 (4.2)
筋力低下	3 (2.1)	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.4)	0
異常感覚	1 (0.7)	0
神経毒性	1 (0.7)	0
腓骨神経麻痺	1 (0.7)	0
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	4 (2.9)	1 (4.2)
SAE	1 (0.7)	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	1 (0.7)	1 (4.2)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-7c, Table 8-7cj, Table 8-07c2

2.6.9.2　A2203 試験

SAF（N = 124）におけるニューロパチーに関する事象の発現率は 11.3%（14 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別に高頻度に発現した事象は筋力低下（3.2%）であった。重篤な筋力低下（Grade 2）が 1 名に発現し，治験薬の休薬又は減量は要さなかったが，本事象は最終報告時点で継続していた。ニューロパチーに関する事象によって休薬又は減量，投与中止に至った被験者はみられなかった。また，ニューロパチーに関する事象による死亡の報告はなかった。

日本人（N = 19）では，Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチーが 1 名に発現したが，重篤な事象や投与中止に至った事象はなかった。

Table 2-79　　ニューロパチーに関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	14 (11.3)	1 (5.3)
筋力低下	4 (3.2)	0
歩行障害	2 (1.6)	0
感覚鈍麻	2 (1.6)	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.6)	0
錯感覚	2 (1.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.6)	1 (5.3)
蟻走感	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	2 (1.6)	1 (5.3)
SAE	1 (0.8)	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-7d, Table 8-7dj, Table 8-7d2

2.6.9.3　X2101 試験

SAF（N = 304）におけるニューロパチーに関する事象の発現率は 16.4%（50 名）であり，Grade 3 以上の事象は 1.0%に発現した。また，ニューロパチーに関する事象を発現した 50 名のうち 43 名は 750 mg QD 群であった。PT 別に最も高頻度に発現した事象は錯感覚（5.6%），次いで筋力低下（3.6%）であり，ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。重篤なニューロパチーに関する事象は 2 名に発現した。1 名（X2101-0062-90004，750 mg QD）は，Grade 3 の歩行障害のために入院し，同日実施された CT 所見で新たな脳転移が示唆された。本事象のために治験薬の休薬又は減量は要せず，治験薬との関連はなしと判断された。もう 1 名（X2101-0121-00005，200 mg QD）は，Grade 2 の筋力低下を発現し入院した。治験薬の投与の変更は要さず，データカットオフ時点で筋力低下は継続していた。また，治験薬との関連はなしと判断された。ニューロパチーに関する事象により投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，死亡の報告もなかった。

Table 2-80　ニューロパチーに関する事象の要約（All patients で 1%以上）（X2101 試験，SAF）

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	All patients N = 304 n (%)
All AE	43 (16.9)	50 (16.4)
錯感覚	15 (5.9)	17 (5.6)
筋力低下	8 (3.1)	11 (3.6)
歩行障害	6 (2.4)	6 (2.0)
末梢性ニューロパチー	5 (2.0)	6 (2.0)
感覚鈍麻	5 (2.0)	5 (1.6)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.2)	4 (1.3)
CTC grade 3/4 AE	1 (0.4)	3 (1.0)
AE suspected to be drug related	6 (2.4)	7 (2.3)
SAE	1 (0.4)	2 (0.7)
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 8-7a, Table 8-20a

2.6.9.4　X1101 試験

SAF（N = 19）において，ニューロパチーに関する事象は 3 名（15.8%）に発現し，Grade 3 以上の事象は 1 名に発現した[5.3.5.3-3-Table 8-7b]。1 名（X1101-1002-004，450 mg QD）は，脳転移に対する放射線療法のため治験薬の投与を中断し，その 14 日後に重篤な歩行障害（Grade 3）が発現したが，放射線療法終了後に Grade 2 に改善し治験薬との関連はなしと判断された。その他の事象は，Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチー及び Grade 1 の神経痛が各 1 名に発現した。投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられなかった。

2.6.9.5　まとめ（ニューロパチー）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，セリチニブ 750 mg QD 投与時のニューロパチーに関する事象の発現率は 11%～17%であり（A2201 14.3%, A2203 11.3%, X2101 16.9%），ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。また，ニューロパチーに関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく，投与中止に至った被験者はみられなかった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でもニューロパチーに関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。なお，いずれの試験でも白金製剤による前治療を受けていた被験者が多く（80%以上）を占めていた。

2.6.10 光線過敏症

2.6.10.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における光線過敏症に関する事象の発現率は 0.7%（1 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別には Grade 2 の光線過敏性反応（0.7%）が発現したが，本事象は重篤ではなく，休薬又は減量，あるいは投与中止に至ることもなかった。なお，光線過敏性反応を発現した 1 名は日本人であった。

Table 2-81 光線過敏症に関する事象の要約（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	日本人 N = 24 n (%)
All AE	1 (0.7)	1 (4.2)
光線過敏性反応	1 (0.7)	1 (4.2)
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	1 (0.7)	1 (4.2)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-9c, Table 8-9cj, Table 8-09c2

2.6.10.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における光線過敏症に関する事象の発現率は 1.6%（2 名）であり，Grade 3 以上の事象は光線過敏性反応（Grade 3）が 1 名に発現した。本事象により休薬又は減量を要したが，投与中止に至ることはなく Grade 1 に軽快した。また，光線過敏症に関する事象で，重篤や死亡の報告はなかった。なお，光線過敏症に関する事象を発現した 2 名はいずれも日本人であった。

Table 2-82 光線過敏症に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	2 (1.6)	2 (10.5)
光線過敏性反応	1 (0.8)	1(5.3)
サンバーン	1 (0.8)	1(5.3)
CTC grade 3/4 AE	1 (0.8)	1(5.3)
AE suspected to be drug related	2 (1.6)	2 (10.5)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	1 (0.8)	1(5.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-9d, Table 8-9dj, Table 8-9d2

2.6.10.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における光線過敏症に関する事象の発現率は 2.0%（6 名）であり，Grade 3 以上の事象はみられなかった。また，光線過敏症に関する事象はいずれも 750 mg QD 群で発現した。PT 別には光線過敏性反応（3 名）及びサンバーン（3 名）が発現し，いずれも Grade 1 であった[5.3.5.3-5-Listing 8-9a]。光線過敏症に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

Table 2-83　光線過敏症に関する事象の要約（X2101 試験，SAF）

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	**All patients N = 304 n (%)**
All AE	6 (2.4)	6 (2.0)
光線過敏性反応	3 (1.2)	3 (1.0)
サンバーン	3 (1.2)	3 (1.0)
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	6 (2.4)	6 (2.0)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 8-9a, Table 8-22a

2.6.10.4 X1101 試験

SAF（N = 19）における光線過敏症に関する事象の発現率は 10.5%（2 名，450 mg QD 及び 750 mg QD に各 1 名）であり，Grade 3 以上の事象はみられなかった。PT 別には光線過敏性反応（2 名）が発現し，いずれも Grade 1 であった。光線過敏症に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった[5.3.5.3-3-Table 8-9b，Table 8-22b]。

2.6.10.5 まとめ（光線過敏症）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，セリチニブ 750 mg QD 投与時の光線過敏症に関する事象の発現率は 1%～2%であり（A2201 0.7%, A2203 1.6%, X2101 2.4%），ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 であった。また，光線過敏症に関する事象により休薬又は減量を要した被験者は少なく（A2203 試験で 1 名のみ），投与中止に至った被験者はいなかった。また，重篤や死亡の報告もなかった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも光線過敏症に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.11 視覚異常

2.6.11.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における視覚異常に関する事象の発現率は 6.4%（9 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別に高頻度に発現した事象は，視力障害（2.1%），霧視（1.4%）であり，他の事象はいずれも 1 名（0.7%）の発現であった。視覚異常に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

日本人（N = 24）における視覚異常に関する事象の発現率は 8.3%であったが，Grade 3 以上の事象は発現せず，休薬又は減量あるいは投与中止に至った被験者もみられなかった。

Table 2-84 視覚異常に関する事象の要約（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	**日本人 N = 24 n (%)**
All AE	9 (6.4)	2 (8.3)
視力障害	3 (2.1)	0
霧視	2 (1.4)	0
複視	1 (0.7)	1 (4.2)
光視症	1 (0.7)	0
視力低下	1 (0.7)	0
視野欠損	1 (0.7)	1 (4.2)
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	2 (1.4)	0
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-5c, Table 8-5cj, Table 8-05c2

2.6.11.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における視覚異常に関する事象の発現率は 2.4%（3 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別には，霧視（3 名）が発現した。視覚異常に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

日本人（N = 19）では，視覚異常に関する事象は発現しなかった。

Table 2-85 視覚異常に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	日本人 N = 19 n (%)
All AE	3 (2.4)	0
霧視	3 (2.4)	0
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	0	0
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-5d, Table 8-5dj, Table 8-5d2

2.6.11.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における視覚異常に関する事象の発現率は 9.9%（30 名）であり，Grade 3 以上の事象は 0.3%（1 名）に発現した。また，視覚異常に関する事象を発現した 30 名のうち 26 名は 750 mg QD 群であった。PT 別に最も高頻度に発現した事象は視力障害（4.3%）であり，次いで霧視（2.6%），光視症（1.6%），複視（1.0%）であった。視覚異常に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

Table 2-86 視覚異常に関する事象の要約（All patients で 1%以上）（X2101 試験, SAF）

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	All patients N = 304 n (%)
All AE	26 (10.2)	30 (9.9)
視力障害	13 (5.1)	13 (4.3)
霧視	8 (3.1)	8 (2.6)
光視症	2 (0.8)	5 (1.6)
複視	2 (0.8)	3 (1.0)
CTC grade 3/4 AE	0	1 (0.3)
AE suspected to be drug related	12 (4.7)	13 (4.3)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 8-5a, Table 8-18a

2.6.11.4 X1101 試験

SAF（N = 19）における視覚異常に関する事象は 1 名（5.3%，600 mg QD）に発現した。本被験者は Grade 1 の視力障害を発現し，治験薬の休薬又は減量は要せず，消失した[5.3.5.3-3-Listing 8-5b]。視覚異常に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった[5.3.5.3-3-Table 8-5b，Table 8-18b]。

2.6.11.5 まとめ（視覚異常）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，セリチニブ 750 mg QD 投与時の視覚異常に関する事象の発現率は 2%～10%であり（A2201 6.4%, A2203 2.4%, X2101 10.2%），ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 であった。また，視覚異常に関する事象により休薬又は減量を要した，あるいは投与中止に至った被験者はみられなかった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも視覚異常に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.12 浮腫

2.6.12.1 A2201 試験

SAF（N = 140）における浮腫に関する事象の発現率は 12.1%（17 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別に高頻度に発現した事象は，末梢性浮腫（9.3%）であった。浮腫に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

日本人（N = 24）における浮腫に関する事象の発現率は 20.8%であった。

Table 2-87 浮腫に関する事象の要約（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 140 n (%)	**日本人 N = 24 n (%)**
All AE	17 (12.1)	5 (20.8)
末梢性浮腫	13 (9.3)	4 (16.7)
全身性浮腫	2 (1.4)	1 (4.2)
限局性浮腫	2 (1.4)	1 (4.2)
浮腫	1 (0.7)	0
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	7 (5.0)	3 (12.5)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-11c, Table 8-11cj, Table 8-11c2

2.6.12.2 A2203 試験

SAF（N = 124）における浮腫に関する事象の発現率は 4.0%（5 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別に高頻度に発現した事象は，末梢性浮腫（3.2%）であった。浮腫に関する事象によって投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

日本人（N = 19）では，浮腫に関する事象は発現しなかった。

Table 2-88 浮腫に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 N = 124 n (%)	**日本人 N = 19 n (%)**
All AE	5 (4.0)	0
末梢性浮腫	4 (3.2)	0
全身性浮腫	1 (0.8)	0
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	2 (1.6)	0
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	0	0
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-11d, Table 8-11dj, Table 8-11d2

2.6.12.3 X2101 試験

SAF（N = 304）における浮腫に関する事象の発現率は 10.9%（33 名）であり，Grade 3 以上の事象は発現しなかった。PT 別に最も高頻度に発現した事象は末梢性浮腫（8.9%）であり，次いで浮腫（1.6%），顔面浮腫（0.3%）であった。浮腫に関する事象によって投与中止に至った被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった。

Table 2-89 浮腫に関する事象の要約（X2101 試験，SAF）

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	**All patients N = 304 n (%)**
All AE	28 (11.0)	33 (10.9)
末梢性浮腫	24 (9.4)	27 (8.9)
浮腫	3 (1.2)	5 (1.6)
顔面浮腫	1 (0.4)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	0	0
AE suspected to be drug related	7 (2.7)	8 (2.6)
SAE	0	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	1 (0.4)	1 (0.3)

	Study X2101	
	750 mg N = 255 n (%)	**All patients N = 304 n (%)**
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-5-Table 8-11a, Table 8-24a

2.6.12.4 X1101 試験

SAF（N = 19）において，浮腫に関する事象は 3 名（15.8%）に発現し，いずれも Grade 1 であった。3 名はいずれも末梢性浮腫を発現し，うち 1 名は顔面浮腫も発現した。いずれの被験者も 750 mg QD 未満の用量で発現し，投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった[5.3.5.3-3-Table 8-11b，Table 8-24b]。

2.6.12.5 まとめ（浮腫）

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験において，セリチニブ 750 mg QD 投与時の浮腫に関する事象の発現率は 4%～12%であり（A2201 12.1%, A2203 4.0%, X2101 11.0%），すべての事象が Grade 1 又は 2 であった。また，浮腫に関する事象により休薬又は減量を要したのは X2101 試験の 1 名のみであり，投与中止に至った被験者はみられなかった。日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも浮腫に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.6.13 腎嚢胞

いずれの試験でも，腎嚢胞に関連する事象は発現しなかった[5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-12c]，[5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-12d]，[5.3.5.3-5-Table 8-12a]，[5.3.5.3-3-Table 8-12b]。

2.6.14 白血球減少症

2.6.14.1 A2201 試験

（a）有害事象

SAF（N = 140）における白血球減少症に関する事象の発現率は 10.0%（14 名）であり，Grade 3 以上の事象は 2.9%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，好中球減少症（4.3%），白血球数減少（2.9%），好中球数減少（2.1%）であり，他の事象はいずれも 1 名（0.7%）の発現であった。白血球減少症に関する事象によって休薬又は減量を要した被験者は 3 名（2.1%）であったが，投与中止に至った被験者はみられなかった。重篤な発熱性好中球減少症（Grade 3）が 1 名に発現したが，発現から 3 日後に本事象は消失した。白血球減少症に関する事象による死亡の報告はなかった。

日本人（N = 24）における白血球減少症に関する事象の発現率は 25.0%（6 名）であり，Grade 3 以上の事象は 2 名に発現した。また，休薬又は減量を要した被験者が 2 名にみられたが，重篤な事象や投与中止に至った事象はなかった。

Table 2-90　　白血球減少症に関する事象の要約（A2201 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 **N = 140** **n (%)**	**日本人** **N = 24** **n (%)**
All AE	14 (10.0)	6 (25.0)
好中球減少症	6 (4.3)	2 (8.3)
白血球数減少	4 (2.9)	3 (12.5)
好中球数減少	3 (2.1)	2 (8.3)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	0
白血球減少症	1 (0.7)	1 (4.2)
リンパ球数減少	1 (0.7)	0
CTC grade 3/4 AE	4 (2.9)	2 (8.3)
AE suspected to be drug related	12 (8.6)	6 (25.0)
SAE	1 (0.7)	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	3 (2.1)	2 (8.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2201 試験-Table 8-10c, Table 8-10cj, Table 8-10c2

（b）臨床検査

ベースライン以降に白血球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 45 名（32.1%）にみられた。新たに Grade 3 以上の白血球数低下を発現した被験者は 4 名（2.9%）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.1]。

2.6.14.2 A2203 試験

（a）有害事象

SAF（N = 124）における白血球減少症に関する事象の発現率は 13.7%（17 名）であり，Grade 3 以上の事象は 3.2%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，好中球減少症（7.3%），白血球数減少（4.8%），白血球減少症（3.2%）であった。白血球減少症に関する事象によって休薬又は減量を要した被験者は 2 名（1.6%）であったが，投与中止に至った被験者はみられなかった。重篤な好中球減少症（Grade 3）が 1 名に発現したが，治験薬の休薬又は減量は要さず，発現から 2 日後に本事象は消失した。白血球減少症に関する事象による死亡の報告はなかった。

日本人（N = 19）における白血球減少症に関する事象の発現率は 31.6%（6 名）であり，Grade 3 以上の事象は 2 名に発現した。また，休薬又は減量を要した被験者が 1 名にみられたが，重篤な事象や投与中止に至った事象はなかった。

Table 2-91　白血球減少症に関する事象の要約（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg	
	全体 **N = 124** **n (%)**	**日本人** **N = 19** **n (%)**
All AE	17 (13.7)	6 (31.6)
好中球減少症	9 (7.3)	1 (5.3)
白血球数減少	6 (4.8)	4 (21.1)
白血球減少症	4 (3.2)	2 (10.5)
リンパ球数減少	2 (1.6)	1 (5.3)
好中球数減少	2 (1.6)	2 (10.5)
リンパ球減少症	1 (0.8)	1 (5.3)
CTC grade 3/4 AE	4 (3.2)	2 (10.5)
AE suspected to be drug related	14 (11.3)	6 (31.6)
SAE	1 (0.8)	0
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/ interruption	2 (1.6)	1 (5.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-A2203 試験-Table 8-10d, Table 8-10dj, Table 8-10d2

（b）臨床検査

ベースライン以降に白血球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 42 名（33.9%）にみられた。新たに Grade 3 以上の白血球数低下を発現した被験者は 1 名（0.8%）のみであった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.1]。

2.6.14.3 X2101 試験

X2101 試験の 60 日アップデートでは，グループ化した事象である白血球減少症に関する事象を用いた集計は行わず，PT 別に好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，顆粒球減少症，白血球数減少，リンパ球数減少，好中球数減少を評価した。

（a）有害事象

SAF（N = 304）において，PT 別に好中球減少症（6 名，2.0%），白血球数減少（6 名，2.0%），白血球減少症（2 名，0.7%），好中球数減少（5 名，1.6%），リンパ球数減少（6 名，2.0%），顆粒球減少症（1 名，0.3%），リンパ球減少症（1 名，0.3%）が発現した。Grade 3 以上の事象は，好中球減少症（4 名，1.3%），好中球数減少，リンパ球数減少，白血球減少症，顆粒球減少症

（各 1 名，0.3%）であった。これらの事象によって投与中止に至った被験者はみられず，重篤の報告もなかった[5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.3a, Table 14.3.1-2.10a, Table 14.3.1-2.14a]。

（b）臨床検査

ベースライン以降に白血球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 117 名（38.5%）にみられた。新たに Grade 3 以上の白血球数低下を発現した被験者は 4 名（1.3%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群ではみられず，750 mg QD 群で 4/255 名（1.6%）に認められた[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.1a]。

2.6.14.4 X1101 試験

（a）有害事象

SAF（N = 19）において，白血球減少症に関する事象は 6 名（31.6%）に発現し，Grade 3 以上の事象は 5.3%（1 名）に発現した。PT 別に最も高頻度に発現した事象は好中球減少症（21.1%）であり，次いで白血球減少症（15.8%）であった。いずれの被験者も 750 mg QD 未満の用量で発現し，投与中止や休薬又は減量を要した被験者はみられず，重篤や死亡の報告もなかった[5.3.5.3-3-Table 8-10b]。

（b）臨床検査

ベースライン以降に白血球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 13 名（68.4%）にみられた。新たに Grade 3 以上の白血球数低下を発現した被験者は 1 名（5.9%）（600 mg QD）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-4.1a]。

2.6.14.5 まとめ（白血球減少症）

第 II 相試験でセリチニブ 750 mg QD 投与時の白血球減少症に関する事象の発現率は 10%～14%であった（A2201 10.0%, A2203 13.7%）。白血球減少症に関する事象で重篤とされたのは A2201 試験及び A2203 試験の各 1 名のみであり，死亡や投与中止に至った被験者はみられなかった。X2101 試験でも白血球減少症に関する事象の発現率や重症度は第 II 相試験と大きな違いはなかった。また，日本人（A2201 試験，A2203 試験，X1101 試験）でも白血球減少症に関する事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

2.7 個別有害事象の文章による説明

A2201 試験，A2203 試験，X2101 試験，X1101 試験について，死亡，その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述は，第 5 部に添付する各試験総括報告書に示した。また，X2101 試験及び X1101 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た 60 日アップデート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に用いた，死亡，その他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象の叙述のアップデートを第 5 部に添付した。

3 臨床検査値の評価

CTC grade を用い，治験期間中の臨床検査値の最悪 Grade に対するベースラインからの変化のシフトテーブルを各試験の総括報告書に示した。

3.1 血液学的検査

白血球数低下については2.6.14 項で検討した。

3.1.1 A2201 試験

血液学的検査に関するシフトテーブルを[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.1]に示す。

- リンパ球数低下
  ベースライン以降にリンパ球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 65 名（46.4%）であった。新たに Grade 3 以上のリンパ球数低下を発現した被験者は 23 名（16.4%）であった。
- 好中球数低下
  ベースライン以降に好中球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 24 名（17.1%）であった。新たに Grade 3 以上の好中球数低下を発現した被験者は 2 名（1.4%）であった。
- ヘモグロビン低下
  ベースライン以降にヘモグロビン低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 44 名（31.4%）であった。新たに Grade 3 以上のヘモグロビン低下を発現した被験者は 3 名（2.1%）であった。

3.1.2 A2203 試験

血液学的検査に関するシフトテーブルを[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.1]に示す。

- リンパ球数低下
  ベースライン以降にリンパ球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 58 名（46.8%）であった。新たに Grade 3 以上のリンパ球数低下を発現した被験者は 12 名（9.7%）であった。
- 好中球数低下
  ベースライン以降に好中球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 32 名（25.8%）であった。新たに Grade 3 以上の好中球数低下を発現した被験者は 2 名（1.6%）であった。
- ヘモグロビン低下
  ベースライン以降にヘモグロビン低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験

者は計 50 名（40.3%）であった 。新たに Grade 3 以上のヘモグロビン低下を発現した被験者は 4 名（3.2%）であった。

3.1.3 X2101 試験

血液学的検査に関するシフトテーブルを[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.1a]に示す。

- リンパ球数低下
  ベースライン以降にリンパ球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 168 名（55.3%）であった。新たに Grade 3 以上のリンパ球数低下を発現した被験者は 88 名（28.9%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 15/39 名（38.5%），750 mg QD 群で 71/255 名（27.8%）に認められた。
- 好中球数低下
  ベースライン以降に好中球数低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 73 名（24.0%）であった。新たに Grade 3 以上の好中球数低下を発現した被験者は 6 名（2.0%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群ではみられず，750 mg QD 群で 6/255 名（2.4%）に認められた。
- ヘモグロビン低下
  ベースライン以降にヘモグロビン低下（ベースラインからの Grade の悪化）を発現した被験者は計 142 名（46.7%）であった。新たに Grade 3 以上のヘモグロビン低下を発現した被験者は 15 名（4.9%）であり，用量別には 400-700 mg QD 群で 1/39 名（2.6%），750 mg QD 群で 13/255 名（5.1%）に認められた。

3.1.4 X1101 試験

血液学的検査の異常はほとんどみられなかった。Grade 3 以上のリンパ球数低下を発現した被験者が 6 名（31.6%），Grade 3 以上のヘモグロビン低下を発現した被験者が 1 名（5.3%）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-4.1a]。

3.2 血液生化学的検査

肝機能検査値異常，血糖上昇，リパーゼ増加，アミラーゼ増加，クレアチニン上昇については 2.6 項「器官別又は症候群別有害事象の解析」で検討した。

3.2.1 A2201 試験

上記項目以外で，新たに Grade 3 以上の異常が 5%以上に認められた項目は，リン酸低下 5.7%（8 名）であった[5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.4]。

3.2.2 A2203 試験

上記項目以外で，新たに Grade 3 以上の異常が 5%以上に認められた項目はみられなかった[5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-3.4]。

3.2.3 X2101 試験

上記項目以外で，新たに Grade 3 以上の異常が 5%以上に認められた項目は，ナトリウム低下 8.2%（25 名），フィブリノーゲン低下 7.6%（23 名），尿酸上昇 7.2%（22 名），カリウム低下 6.9%（21 名），リン酸低下 6.6%（20 名）であった[5.3.5.3-5-Table 14.3-3.2a]。

3.2.4 X1101 試験

上記項目以外で，新たに Grade 3 以上の異常が 2 名以上に認められた項目は，ナトリウム低下 3 名（15.8%）であった[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-4.2a]。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

臨床的に注目すべきバイタルサインの変動の基準（Table 1-4）に基づき，治験期間中のバイタルサインの最悪値に対するベースラインからの変化のシフトテーブルを各試験の総括報告書に示した。

4.1 バイタルサイン

いずれのバイタルサインの項目でも，臨床的に意味のある変化はみられなかった[5.3.5.2-1-A2201 試験 -Table 14.3-4.2]，[5.3.5.2-2-A2203 試験 -Table 14.3-4.2]，[5.3.5.2-3-X2101 試験 -Table 14.3-4.2a]，[5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 14.3-6.1a]。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では，A2201 試験，A2203 試験，及び X2101 試験の結果を示した。なお，臨床的に注目すべき事象のうち，肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，QT 間隔延長について部分集団別に評価した。

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢，性別，人種

5.1.1.1 A2201 試験

全般的に，いずれの部分集団においても曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況に，臨床的に意味のある違いはみられなかった。臨床的に注目すべき事象については，肝毒性の人種別（白人 47.6%，アジア人 58.5%）で 10%超の違いがみられたものの，Grade 3 以上の肝毒性はアジア人での発現率が低かった（白人 28.6%，アジア人 18.9%）。また，その他の事象について部分集団間に大きな違いはみられなかった。

Table 5-1 年齢，性，人種別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2201 試験，SAF）

Subgroups	Age		Gender		Race [a)]	
	< 65 years	≥ 65 years	Male	Female	Caucasian	Asian
	n = 122	n = 18	n = 70	n = 70	n = 84	n = 53
Duration of exposure (months)- Median (range)	6.5 (0.1 to 13.8)	6.7 (0.1 to 12.9)	6.7 (0.2 to 13.8)	6.5 (0.1 to 12.5)	6.5 (0.1 to 13.8)	6.2 (0.2 to 12.5)
Patients with at least one dose reduction- n (%)	62 (50.8)	8 (44.4)	31 (44.3)	39 (55.7)	36 (42.9)	32 (60.4)
Patients with at least one dose interruption- n (%)	91 (74.6)	11 (61.1)	46 (65.7)	56 (80.0)	59 (70.2)	40 (75.5)
AEs All grades- n (%)	122 (100)	18 (100)	70 (100)	70 (100)	84 (100)	53 (100)
AEs Grade 3/4- n (%)	83 (68.0)	11 (61.1)	46 (65.7)	48 (68.6)	61 (72.6)	30 (56.6)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.2, Table 14.3-1.4, Table 14.3.1-1.3
a) “Other” は被験者数が少なかったため（3 名），本表では表示しなかった。

Table 5-2 年齢，性，人種別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2201 試験，SAF）

Subgroups		Age		Gender		Race [a)]	
		< 65 years	≥ 65 years	Male	Female	Caucasian	Asian
		n = 122	n = 18	n = 70	n = 70	n = 84	n = 53
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝毒性	All grades	64 (52.5)	9 (50.0)	34 (48.6)	39 (55.7)	40 (47.6)	31 (58.5)
	Grade 3/4	30 (24.6)	5 (27.8)	15 (21.4)	20 (28.6)	24 (28.6)	10 (18.9)
間質性肺疾患／肺臓炎	All grades	2 (1.6)	1 (5.6)	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.4)	1 (1.9)
	Grade 3/4	0	1 (5.6)	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
QT 間隔延長	All grades	7 (5.7)	2 (11.1)	4 (5.7)	5 (7.1)	4 (4.8)	5 (9.4)

Subgroups		Age		Gender		Race [a)]	
		< 65 years n = 122 n (%)	≥ 65 years n = 18 n (%)	Male n = 70 n (%)	Female n = 70 n (%)	Caucasian n = 84 n (%)	Asian n = 53 n (%)
	Grade 3/4	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23
a) "Other" は被験者数が少なかったため（3 名），本表では表示しなかった。

5.1.1.2 A2203 試験

白人に比べてアジア人で休薬又は減量に至った被験者の割合がやや高かったが，全般的にいずれの部分集団においても曝露，有害事象の発現状況に，臨床的に意味のある違いはみられなかった。臨床的に注目すべき事象については，肝毒性の人種別（白人 52.1%，アジア人 66.2%），年齢別（65 歳未満 57.4%，65 歳以上 70.0%），性別（男性 68.0%，女性 55.4%），QT 間隔延長の性別（男性 4.0%，女性 17.6%）で 10%超の違いがみられたものの，Grade 3 以上の事象は肝毒性の年齢別（65 歳未満 29.8%，65 歳以上 50.0%）を除き，部分集団間に違いはみられなかった。また，その他の事象について部分集団間に大きな違いはみられなかった。

Table 5-3 年齢，性，人種別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2203 試験，SAF）

Subgroups	Age		Gender		Race [a)]	
	< 65 years n = 94	≥ 65 years n = 30	Male n = 50	Female n = 74	Caucasian n = 48	Asian n = 74
Duration of exposure (months)- Median (range)	8.0 (0.1 to 16.2)	8.1 (0.6 to 12.7)	8.6 (0.4 to 15.0)	7.5 (0.1 to 16.2)	7.5 (0.4 to 12.7)	8.4 (0.1 to 16.2)
Patients with at least one dose reduction- n (%)	53 (56.4)	20 (66.7)	28 (56.0)	45 (60.8)	20 (41.7)	51 (68.9)
Patients with at least one dose interruption- n (%)	71 (75.5)	22 (73.3)	39 (78.0)	54 (73.0)	28 (58.3)	63 (85.1)
AEs All grades- n (%)	94 (100)	29 (96.7)	49 (98.0)	74 (100)	48 (100)	73 (98.6)
AEs Grade 3/4- n (%)	59 (62.8)	21 (70.0)	29 (58.0)	51 (68.9)	30 (62.5)	48 (64.9)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-1.2, Table 14.3-1.4, Table 14.3.1-1.3
a) "Black"及び "Other" は被験者数が少なかったため（各 1 名），本表では表示しなかった。

Table 5-4 年齢，性，人種別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2203 試験，SAF）

Subgroups		Age		Gender		Race [a)]	
		< 65 years n = 94 n (%)	≥ 65 years n = 30 n (%)	Male n = 50 n (%)	Female n = 74 n (%)	Caucasian n = 48 n (%)	Asian n = 74 n (%)
肝毒性	All grades	54 (57.4)	21 (70.0)	34 (68.0)	41 (55.4)	25 (52.1)	49 (66.2)
	Grade 3/4	28 (29.8)	15 (50.0)	17 (34.0)	26 (35.1)	17 (35.4)	25 (33.8)
間質性肺疾患／肺臓炎	All grades	2 (2.1)	0	1 (2.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	1 (1.4)
	Grade 3/4	0	0	0	0	0	0
QT 間隔延長	All grades	13 (13.8)	2 (6.7)	2 (4.0)	13 (17.6)	3 (6.3)	12 (16.2)

Subgroups		Age		Gender		Race [a)]	
		< 65 years	≥ 65 years	Male	Female	Caucasian	Asian
		n = 94	n = 30	n = 50	n = 74	n = 48	n = 74
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Grade 3/4	1 (1.1)	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.23
a) “Black”及び “Other” は被験者数が少なかったため（各 1 名），本表では表示しなかった。

5.1.1.3 X2101 試験

X2101 試験では，750 mg QD を投与した NSCLC 患者を対象に本集計を行った。年齢，性，人種別以外の集計結果は，[5.3.5.3-5-Table 14.1-1.1c2，Table 14.3-1.1c2，Table 14.3.1-2.2c2，Table 14.3.1-2.19c2]に示す。

全般的に，いずれの部分集団（実施地域，年齢，性別，人種，脳転移の有無，ECOG（WHO）PS）においても曝露，有害事象の発現状況に，臨床的に意味のある違いはみられなかった。臨床的に注目すべき事象について，Grade 3 以上の肝毒性の年齢別（< 65 歳 27.1%，≥ 65 歳 38.5%）の結果で 10%超の違いがみられたものの，その他に大きな違いはみられなかった。また，安全性プロファイルはアジア人と非アジア人で大きく異ならなかった。

Table 5-5 年齢，性，人種別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg）

Subgroups	Age		Gender		Race [a)]	
	< 65 years	≥ 65 years	Male	Female	Caucasian	Asian
	n = 207	n = 39	n = 114	n = 132	n = 156	n = 82
Duration of exposure (weeks)- Median (range)	27.3 (0.4 to 82.3)	25.6 (1.1 to 74.7)	28.3 (1.1 to 82.3)	25.6 (0.4 to 75.4)	25.3 (0.4 to 82.3)	28.5 (2 to 75.4)
AEs All grades- n (%)	207 (100)	39 (100)	114 (100)	132 (100)	156 (100)	82 (100)
AEs Grade 3/4- n (%)	148 (71.5)	30 (76.9)	86 (75.4)	92 (69.7)	123 (78.8)	50 (61.0)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3-1.1c2, Table 14.3.1-2.2c2
a) “Other” は被験者数が少なかったため（4 名），本表では表示しなかった。

Table 5-6 年齢，性，人種別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg）

Subgroups		Age		Gender		Race [a)]	
		< 65 years	≥ 65 years	Male	Female	Caucasian	Asian
		n = 207	n = 39	n = 114	n = 132	n = 156	n = 82
肝毒性	All grades	97 (46.9)	19 (48.7)	50 (43.9)	66 (50.0)	77 (49.4)	33 (40.2)
	Grade 3/4	56 (27.1)	15 (38.5)	30 (26.3)	41 (31.1)	45 (28.8)	24 (29.3)
間質性肺疾患／肺臓炎	All grades	7 (3.4)	2 (5.1)	3 (2.6)	6 (4.5)	7 (4.5)	2 (2.4)
	Grade 3/4	6 (2.9)	1 (2.6)	3 (2.6)	4 (3.0)	6 (3.8)	1 (1.2)
QT 間隔延長	All grades	15 (7.2)	1 (2.6)	8 (7.0)	8 (6.1)	11 (7.1)	5 (6.1)
	Grade 3/4	7 (3.4)	0	4 (3.5)	3 (2.3)	6 (3.8)	1 (1.2)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.19c2
a) “Other” は被験者数が少なかったため（4 名），本表では表示しなかった。

5.1.2 特別な患者集団での安全性

肝機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果，肝機能はセリチニブの曝露量に対する臨床的に重要な共変量ではなかったが，非臨床試験及びヒトでの ADME 試験（A2105 試験）の結果から，セリチニブは主に肝で代謝・消失されると考えられる。肝機能障害患者に対する臨床試験は現在実施中である（A2110 試験）[2.7.2-3.5.6 項]。

腎機能障害患者

腎機能障害患者に対する臨床試験は実施していない。ヒトでの ADME 試験（A2105 試験）の結果から，腎での排泄はわずかであり（未変化体の排泄率：1.3%），腎機能障害がセリチニブの PK に影響を与える可能性は低いと考えられた。また，母集団薬物動態解析の結果，腎機能はセリチニブの曝露量に対する統計学的に有意な共変量ではなかった[2.7.2-3.5.6 項]。

5.2 外因性要因

5.2.1 地域別

5.2.1.1 A2201 試験

地域別の曝露の状況に大きな違いはなかったが，休薬又は減量を要した被験者の割合は，アジアが他の地域に比べて高かった。また，Grade 3 以上の有害事象の発現率は北米（64.1%）とヨーロッパ（77.2%）に比べてアジア（56.8%）で低かった。臨床的に注目すべき事象について，肝毒性の発現率はアジアが他の地域に比べて高かったが，Grade 3 以上の肝毒性はアジアが最も低かった。

Table 5-7 地域別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2201 試験，SAF）

Subgroups	Region		
	North America n = 39	Europe n = 57	Asia Pacific n = 44
Duration of exposure (months)- Median (range)	7.3 (0.7 to 12.9)	6.4 (0.1 to 13.8)	6.2 (0.2 to 12.5)
Patients with at least one dose reduction- n (%)	18 (46.2)	25 (43.9)	27 (61.4)
Patients with at least one dose interruption- n (%)	26 (66.7)	41 (71.9)	35 (79.5)
AEs All grades- n (%)	39 (100)	57 (100)	44 (100)
AEs Grade 3/4- n (%)	25 (64.1)	44 (77.2)	25 (56.8)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.2, Table 14.3-1.4, Table 14.3.1-1.3

Table 5-8 地域別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2201 試験，SAF）

Subgroups		Region		
		North America n = 39 n (%)	Europe n = 57 n (%)	Asia Pacific n = 44 n (%)
肝毒性	All grades	17 (43.6)	28 (49.1)	28 (63.6)
	Grade 3/4	9 (23.1)	18 (31.6)	8 (18.2)
間質性肺疾患／肺臓炎	All grades	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (2.3)
	Grade 3/4	1 (2.6)	0	0
QT 間隔延長	All grades	0	4 (7.0)	5 (11.4)
	Grade 3/4	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23

5.2.1.2 A2203 試験

地域別の曝露の状況に大きな違いはなかったが，休薬又は減量を要した被験者の割合は，アジアが他の地域に比べて高かった。また，有害事象の発現率は地域間の違いはなかった。臨床的に注目すべき事象について，肝毒性の発現率はアジアが他の地域に比べてやや高かったが，Grade 3 以上の肝毒性は同様であった。

Table 5-9 地域別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（A2203 試験，SAF）

Subgroups	Region [a)]	
	Europe n = 45	Asia Pacific n = 77
Duration of exposure (months)- Median (range)	7.5 (0.4 to 12.4)	8.2 (0.1 to 16.2)
Patients with at least one dose reduction- n (%)	20 (44.4)	51 (66.2)
Patients with at least one dose interruption- n (%)	27 (60.0)	65 (84.4)
AEs All grades- n (%)	45 (100)	76 (98.7)
AEs Grade 3/4- n (%)	28 (62.2)	51 (66.2)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3-1.2, Table 14.3-1.4, Table 14.3.1-1.3
a) “North America”は被験者数が少なかったため（2 名），本表では表示しなかった。

Table 5-10 地域別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（A2203 試験，SAF）

Subgroups		Region [a)]	
		Europe n = 45 n (%)	Asia Pacific n = 77 n (%)
肝毒性	All grades	23 (51.1)	51 (66.2)
	Grade 3/4	16 (35.6)	26 (33.8)
間質性肺疾患／肺臓炎	All grades	1 (2.2)	1 (1.3)
	Grade 3/4	0	0
QT 間隔延長	All grades	3 (6.7)	12 (15.6)
	Grade 3/4	0	1 (1.3)

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.23
a) “North America”は被験者数が少なかったため（2 名），本表では表示しなかった。

5.2.1.3 X2101 試験

地域別の曝露の状況に大きな違いはなかったが，Grade 3 以上の有害事象の発現率は北米（77.2%）とヨーロッパ（76.5%）に比べてアジア（62.3%）で低かった。臨床的に注目すべき事象については，Grade 3 以上の肝毒性はヨーロッパ（35.3%）及びアジア（32.5%）に比べて北米（21.8%）で低かったが，その他に大きな違いはみられなかった。

Table 5-11 地域別の曝露，休薬又は減量，有害事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg）

Subgroups	Region		
	North America n = 101	Europe n = 68	Asia Pacific n = 77
Duration of exposure (weeks)- Median (range)	25.6 (0.4 to 71.6)	24.4 (0.4 to 82.3)	30.1 (2 to 75.4)
AEs All grades- n (%)	101 (100)	68 (100)	77 (100)
AEs Grade 3/4- n (%)	78 (77.2)	52 (76.5)	48 (62.3)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3-1.1c2, Table 14.3.1-2.2c

Table 5-12 地域別の臨床的に注目すべき事象の発現状況（X2101 試験，SAF – NSCLC 750 mg）

Subgroups		Region		
		North America n = 101	Europe n = 68	Asia Pacific n = 77
肝毒性	All grades	48 (47.5)	35 (51.5)	33 (42.9)
	Grade 3/4	22 (21.8)	24 (35.3)	25 (32.5)
間質性肺疾患／肺臓炎	All grades	4 (4.0)	3 (4.4)	2 (2.6)
	Grade 3/4	4 (4.0)	2 (2.9)	1 (1.3)
QT 間隔延長	All grades	9 (8.9)	2 (2.9)	5 (6.5)
	Grade 3/4	3 (3.0)	2 (2.9)	2 (2.6)

Source: 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.19c2

5.2.2 食事の影響

健康被験者を対象にセリチニブの薬物動態に対する食事の影響を検討した結果，バイオアベイラビリティーは空腹時投与に比べ食後投与時で増加した。セリチニブ 500 mg を低脂肪食摂取時に経口投与した場合，空腹時投与に比べて AUCinf 及び Cmax が 58%及び 43%増加し，高脂肪食の場合は 73%及び 41%増加した。また，750 mg を軽食後に投与した場合でも，AUCinf 及び Cmax が 54%及び 45%増加した。

5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討するために，健康被験者を対象に以下の 2 試験を実施した[2.7.2-3.6.2 項]。

- ケトコナゾールとの併用による薬物相互作用を検討した結果，セリチニブの単剤投与時と比べて併用時にはセリチニブの AUCinf 及び Cmax がそれぞれ 2.9 倍及び 1.2 倍増加した（A2104 試験）。
- リファンピシンとの併用による薬物相互作用を検討した結果，セリチニブの単剤投与時と比べて併用時にはセリチニブの AUCinf 及び Cmax がそれぞれ 70%及び 44%低下した（A2106 試験）。

  なお，セリチニブの CYP3A 及び CYP2C9 に対する阻害作用を検討するため，各代謝酵素の感受性基質であるミダゾラム及びワーファリンの薬物動態に及ぼすセリチニブの影響を検討する薬物相互作用試験（A2103 試験）を実施する予定である。また，母集団薬物動態解析の結果，胃内 pH 上昇作用のある H2 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤併用は，セリチニブのバイオアベイラビリティに対する統計学的に有意な共変量ではなかったが，セリチニブの薬物動態に及ぼす胃内 pH 上昇の影響を検討するため，プロトンポンプ阻害剤（エソメプラゾール）との薬物相互作用試験（A2113 試験）を実施する予定である。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

セリチニブがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。

5.5 過量投与

臨床試験でセリチニブの過量投与に関する報告はない。

5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を評価した臨床試験は実施していない。

6 市販後データ

6.1 市販後の経験

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

これまでに PSUR1，PSUR2，PSUR3 が作成され，以下の期間で収集された安全性情報が評価されている。

PSUR1：2014 年 4 月 29 日から 2014 年 10 月 28 日

PSUR2：2014 年 10 月 29 日から 2015 年 4 月 28 日

PSUR3：2015 年 4 月 29 日から 2015 年 10 月 28 日

6.1.1 推定患者数

1 日の標準投与量を 750 mg と仮定し，総販売量から推定すると，米国における承認から 2015 年 10 月までに，696 人・年に使用されたものと考える。

6.1.2 市販後における特別な患者集団における使用

特別な患者集団における使用は報告されていない。

6.1.3 外国での RMP の概要

最新の RMP Version 3.0（2015 年 6 月 16 日改訂）では，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 重要な特定されたリスク（Important identified risks）: 肝毒性，QT 間隔延長，間質性肺疾患／肺臓炎，高血糖，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢），膵炎
- 重要な潜在的リスク（Important potential risks）：徐脈

6.1.4 PSUR の要約

PSUR 1 から PSUR 3 の期間中に，非臨床試験及び臨床試験のデータに基づき，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢）が重要な特定されたリスクに追加され，高血糖が重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された。それに伴い，これらリスクが CDS Version 1.1 の Warnings and precautions の項に追加された（2014 年 11 月 7 日）。

また，2014 年 11 月 13 日の米国規制当局（米国 FDA）からの指示により，本治験薬と急性膵炎との関連性が検討された結果，2015 年 3 月 31 日に CDS Version 1.2 の Adverse drug reactions の項に膵炎及びアミラーゼ上昇が追加され，Warnings and precautions の項に臨床試験で本治験薬を投与された被験者においてリパーゼ及び/又はアミラーゼ上昇が認められていることが追加され，Dosage and administration の項に grade 3 以上のリパーゼ又はアミラーゼ上昇が認められた場合の

用量調整のガイドラインが追加された。PSUR 2 の発行（2015 年 6 月）と同時に RMP が改訂され（Version 3.0），膵炎が重要な特定されたリスクに追加された。膵炎のリスクをカバーするために，国内外で実施している臨床試験の同意説明文書および治験実施計画書の改訂が行われた。

PSUR 3 によると，2010 年 11 月 8 日（開発国際誕生日）から 2015 年 10 月 28 日の間に報告された臨床試験で報告された重篤な有害事象は 1,411 件であった。このうち，最も報告が多かった重篤な有害事象は、SOC 別で「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」250 件，次いで「感染症および寄生虫症」192 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」179 件の順に報告件数が多かった。また，2014 年 4 月 29 日（国際誕生日）から 2015 年 10 月 28 日の間に報告された市販後の副作用は 1,555 件であった（非介入試験，Patient Support Programs，Compassionate Use Programs 及び Expanded Access Programs を含む）。このうち重篤な副作用は 1,229 件，非重篤な副作用は 326 件であった。最も報告件数が多かった副作用は，SOC 別で「胃腸障害」333 件であり，次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」292 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」282 件の順に報告件数が多かった。

全世界から集積された安全性情報は海外本社にて定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の Company Core Data Sheet（CDS）に反映されている。最新の PSUR での検討の結果，新たな安全性の重点観察項目は特定されず，本剤の安全性プロファイルは最新の CDS の情報と一致したものであった。

なお，最新の CDS は「1.6.3 企業中核データシート」に示した。

6.1.5 医薬品安全性監視計画（Risk Management Plan）に基づく評価項目

PSUR 3 では，RMP Version 3.0 に基づき，以下に示す有害事象に注目し，安全性を評価した。

- 重要な特定されたリスク（Important identified risks）：肝毒性，QT 延長，間質性肺疾患／肺臓炎，高血糖，消化器毒性（悪心，嘔吐，下痢），膵炎
- 重要な潜在的リスク（Important potential risks）：徐脈
- 不足情報（Missing information）：肝機能障害患者での使用，重度腎機能障害患者での使用，重度心疾患のある患者での使用，高齢者での使用，小児での使用，妊婦・授乳婦・妊娠の可能性がある女性の使用，長期の安全性，強力な CYP3A 阻害剤又は強力な CYP3A 誘導剤との併用，CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2A6, CYP2E1 の基質又は QT 間隔を延長させることが知られている薬剤との併用，プロトンポンプ阻害剤等の制酸薬との併用

PSUR 3 での検討の結果，セリチニブの安全性プロファイル及びベネフィット/リスクプロファイルは依然良好であった。

6.2 長期投与時の安全性

6.2.1 A2201 試験アップデート

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 SAF（N = 140）における治験薬の投与期間の中央値は 8.8 ヵ月であり（主解析時は 6.5 ヵ月），主解析時と比べ新たな安全性の懸念は認められなかった。

データカットオフ時点で，主解析時から新たに 5 名の死亡が報告されたが，いずれも病勢進行による死亡であった。PT 別で 25%以上に発現した事象は，悪心（81.4%），下痢（80.0%），嘔吐（62.9%），ALT 増加（43.6%），食欲減退（40.7%），疲労（36.4%），体重減少（34.3%），AST 増加（32.1%），腹痛（31.4%），便秘（28.6%）であった。Grade 3 以上で 5%以上に発現した事象は ALT 増加（17.1%），γ−GTP 増加（12.1%），下痢，疲労，悪心（各 6.4%），呼吸困難（5.7%），AST 増加（5.0%）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 で投与中止に至った事象は少なく（各事象 1.4%以下），セリチニブの休薬又は減量により管理可能であった。

6.2.2 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（データカットオフ日−初回投与日）（中央値）は 8.7 ヵ月であり[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.2-1.7c]，60 日アップデート（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での 6.3 ヵ月と比べて 2.4 ヵ月長かった。本剤の安全性プロファイルは最新アップデートと 60 日アップデートで同様であり，長期投与に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

6.2.2.1 曝露

SAF（N = 304）における治験薬の投与期間の中央値は 37.9 週であり，60 日アップデートより 10.6 週長かった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.3-1.1a]。少なくとも 1 回減量した被験者の割合は 56.9%であり，減量回数 1 回の被験者が多く（57%, 98/173）を占めた。また，SAF の 71.1%が少なくとも 1 回休薬し，休薬期間の中央値は 7.4 日であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.3-1.3a, Table 14.3-1.4a]。相対用量強度（中央値）は，84.6%であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.3-1.2a]。

6.2.2.2 有害事象

長期投与に伴い有害事象の発現率はやや増加したものの，種類や重症度は 60 日アップデートと最新アップデートで大きく異ならなかった。

SAF（N = 304）において，PT 別で 25%以上に発現した事象は，下痢（82.9%），悪心（82.2%），嘔吐（61.8%），疲労（42.4%），ALT 増加（41.1%），食欲減退（35.2%），腹痛（35.2%），AST 増加（30.9%），便秘（30.3%），咳嗽（27.6%）であった。Grade 3 以上の事象は SAF の 78.3%に発現し，5%以上に発現した事象は ALT 増加（28.0%），AST 増加（9.9%），

下痢（6.3%），リパーゼ増加（5.9%），悪心（5.6%）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 9.5%（29 名）で 60 日アップデートと同様に低く，治験薬の休薬又は減量により管理可能であることが示唆された。また，750 mg QD 群でも同様の傾向がみられた[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.3.1-2.3a，Table 14.3.1-2.18a]。

6.2.2.3　死亡

SAF の 304 名中 50 名（16.4%）が治験期間中に死亡し，60 日アップデートから 5 名増加した。この 5 名のうち 4 名は病勢進行による死亡であり，本試験で死亡した 50 名中 35 名は病勢進行による死亡であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.3.1-2.4a]。

6.2.2.4　重篤な有害事象

SAF（N = 304）における重篤な有害事象の発現率は 47.7%（145 名）であり，PT 別に 2%以上にみられた事象は，肺炎（4.9%），痙攣（4.3%），呼吸困難（3.3%），肺臓炎（3.0%），呼吸不全（2.3%），高血糖，悪心，心嚢液貯留，嘔吐（各 2.0%）であった。治験薬と関連ありと判断された事象は 39 名（12.8%）にみられ，2 名以上にみられた事象は肺臓炎（8 名），嘔吐（5 名），ALT 増加，心膜炎（各 3 名），下痢，悪心，AST 増加，高血糖，間質性肺疾患（各 2 名）であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.3.1-2.10a，Table 14.3.1-2.13a]。

6.2.2.5　臨床的に注目すべき事象

肝毒性

SAF（N = 304）における肝毒性に関する事象の発現率は 47.7%（145 名）であり，Grade 3 以上の事象は 30.9%に発現した。PT 別に高頻度に発現した事象は，ALT 増加（41.1%）及び AST 増加（30.9%）であり，他の事象の発現率はいずれも 5%未満であった。肝毒性に関する事象は主にトランスアミナーゼ（AST, ALT）上昇が占め，60 日アップデートと最新アップデートで発現率や重症度の傾向は大きく異ならなかった。

Table 6-1　　肝毒性に関する事象（X2101 試験，SAF）

	60 日アップデート	最新アップデート
Hepatotoxicity	All patients N = 304 n (%)	All patients N = 304 n (%)
All AE	139 (45.7)	145 (47.7)
ALT 増加	123 (40.5)	125 (41.1)
AST 増加	89 (29.3)	94 (30.9)
γ－GTP 増加	13 (4.3)	14 (4.6)
トランスアミナーゼ上昇	10 (3.3)	13 (4.3)
血中ビリルビン増加	8 (2.6)	9 (3.0)
腹水	3 (1.0)	3 (1.0)
抱合ビリルビン増加	3 (1.0)	3 (1.0)

Hepatotoxicity	60 日アップデート All patients N = 304 n (%)	最新アップデート All patients N = 304 n (%)
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性肝炎	0	1 (0.3)
黄疸	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	85 (28.0)	94 (30.9)
AE suspected to be drug related	127 (41.8)	133 (43.8)
SAE	5 (1.6)	7 (2.3)
AE leading to discontinuation	1 (0.3)	1 (0.3)
AE requiring dose adjustment/interruption	92 (30.3)	98 (32.2)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 8-1a, 8-1a2

間質性肺疾患／肺臓炎

SAF（N = 304）における間質性肺疾患／肺臓炎の発現率は 4.3%（13 名）であり 60 日アップデートと比べて 1 名増加した。この被験者（X2101-0505-90049）は Grade 3 の肺臓炎を発現し重篤と判断されたが，治験薬の休薬又は減量，処置により回復した[5.3.5.3-7-X2101 試験-Listing 8-3a]。

Table 6-2　　間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象（X2101 試験，SAF）

Interstitial Lung Disease/Pneumonitis	60 日アップデート All patients N = 304 n (%)	最新アップデート All patients N = 304 n (%)
All AE	12 (3.9)	13 (4.3)
肺臓炎	9 (3.0)	10 (3.3)
間質性肺疾患	2 (0.7)	2 (0.7)
肺浸潤	1 (0.3)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	8 (2.6)	9 (3.0)
AE suspected to be drug related	11 (3.6)	12 (3.9)
SAE	11 (3.6)	12 (3.9)
AE leading to discontinuation	3 (1.0)	3 (1.0)
AE requiring dose adjustment/interruption	7 (2.3)	8 (2.6)
On-treatment deaths	1 (0.3)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 8-3a, 8-3a2

QT 間隔延長

SAF（N = 304）における QT 間隔延長の発現率は 6.3%（19 名）であり，60 日アップデートと変わらなかった。QTcP が 480 msec を超えた被験者は 12 名（4.0%），500 msec を超えた被験者

は 1 名（0.3%）であり，ベースラインから 60 msec を超える QTcP 延長がみられた被験者は 12 名（4.0%）であった[5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 14.3-5.4a]。

Table 6-3　　QT 間隔延長に関する事象（X2101 試験，SAF）

	60 日アップデート	最新アップデート
QTc prolongation	**All patients N = 304 n (%)**	**All patients N = 304 n (%)**
All AE	19 (6.3)	19 (6.3)
心電図 QT 延長	13 (4.3)	13 (4.3)
失神	4 (1.3)	4 (1.3)
心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)
意識消失	1 (0.3)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AE	7 (2.3)	7 (2.3)
AE suspected to be drug related	11 (3.6)	11 (3.6)
SAE	2 (0.7)	2 (0.7)
AE leading to discontinuation	0	0
AE requiring dose adjustment/interruption	4 (1.3)	4 (1.3)
On-treatment deaths	0	0

Source: 5.3.5.3-7-X2101 試験-Table 8-2a, 8-2a2

その他の臨床的に注目すべき事象

高血糖，徐脈，リパーゼ増加，ニューロパチー，光線過敏症，視覚異常，浮腫，腎嚢胞，白血球減少症，急性腎不全について，60 日アップデートと最新アップデートで安全性プロファイルは大きく異ならなかった。

7 付録

Table 7-1 セリチニブの減量ステップ

LDK378 の用量レベル	用法・用量*
開始用量	750 mg 1 日 1 回，連日投与
用量レベル-1	600 mg 1 日 1 回，連日投与
用量レベル-2	450 mg 1 日 1 回，連日投与
用量レベル-3	300 mg 1 日 1 回，連日投与**

* 減量は，それまでに認められた NCI-CTCAE 第 4.03 版による最悪時の毒性に基づいて行う。

** 300 mg/日を下回る減量は認められない。300 mg/日を下回る減量が必要な場合は，当該被験者への LDK378 投与を中止する。

Table 7-2 セリチニブの休薬及び再開のガイドライン（第 II 相試験）

最悪時の毒性（CTCAE 第 4.03 版のグレード）*	LDK378 の用量調節
血液学的毒性	
好中球減少症（ANC）	
グレード 1（ANC < LLN～1.5 x 10^9/L） グレード 2（ANC < 1.5～≥ 1.0 x 10^9/L）	同じ用量で投与継続
グレード 3（ANC < 1.0～≥ 0.5 x 10^9/L） グレード 4（ANC < 0.5 x 10^9/L）	グレード 2 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
発熱性好中球減少症 （ANC < 1.0 x 10^9/L，かつ 38.3°C 以上の**単一**の測定値又は 1 時間を超えて持続する 38°C 以上の持続性の発熱）	臨床的に軽快し，好中球減少症がグレード 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
血小板減少症	
グレード 1（PLT < LLN～75 x 10^9/L） グレード 2（PLT < 75～≥ 50 x 10^9/L）	同じ用量で投与継続
グレード 3（PLT < 50～≥ 25 x 10^9/L）	グレード 2 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
グレード 4（PLT < 25 x 10^9/L）	グレード 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
肝毒性	
アルカリホスファターゼ又はγ－GTP	
グレードを問わない単独での上昇	同じ用量で投与継続
総ビリルビン**	
グレード 1（> ULN～≤ 1.5 x ULN）	治験実施計画書に記載のとおり LFT***のモニタリングを行いながら同じ用量で投与継続
ALT 又は AST ≤ 3.0 x ULN を伴うグレード 2（> 1.5～≤ 3.0 x ULN）	グレード 1 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
ALT 又は AST ≤ 3.0 x ULN を伴うグレード 3（> 3.0～≤ 10.0 x ULN）	グレード 1 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，1 レベル減量して投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，LDK378 の投与中止
グレード 4（> 10.0 x ULN）	LDK378 の投与中止
AST 又は ALT	

最悪時の毒性（CTCAE 第 4.03 版のグレード）*	LDK378 の用量調節
グレード 1（> ULN～≤ 3.0 x ULN）	治験実施計画書に記載のとおり LFT***のモニタリングを行いながら同じ用量で投与継続
総ビリルビン > 1.5 x ULN を伴わないグレード 2（> 3.0 ～≤ 5.0 x ULN）	グレード 1 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
総ビリルビン > 1.5 x ULN を伴わないグレード 3（> 5.0 ～≤ 20.0 x ULN）	グレード 1 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
総ビリルビン > 2.0 x ULN を伴わないグレード 4（> 20.0 x ULN）	グレード 1 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
総ビリルビン増加を伴う AST 又は ALT	
AST 又は ALT > 3.0 x ULN かつ総ビリルビン > 1.5 x ULN	AST 又は ALT と総ビリルビンの両方がグレード 1 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，1 レベル減量して投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，LDK378 の投与を中止
腎毒性	
血清クレアチニン	
グレード 1（> ULN かつ< 1.5 x ULN）	同じ用量で投与継続
グレード 2（≥ 1.5～≤ 3 x ULN）	グレード 1 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
グレード 3（> 3.0～≤ 6.0 x ULN）	グレード 1 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
グレード 4（> 6.0 x ULN）	LDK378 の投与を中止
消化管毒性	
下痢**	
グレード 1（最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず）	同じ用量で投与を継続するが止瀉薬の投与を調整する
グレード 2（最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず）	グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち，同じ用量で投与再開 グレード 2 以上の下痢が再発した場合は，グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち 1 レベル減量して投与再開
グレード 3（最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず）	グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち，1 レベル減量して投与再開
グレード 4（最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず）	グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち，1 レベル減量して投与再開
悪心***	
グレード 1 又は 2（標準的な制吐薬の使用にもかかわらず）	同じ用量で投与を継続するが制吐薬の投与を調整する
グレード 3（標準的な制吐薬の使用にもかかわらず）	グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち，1 レベル減量して投与再開
嘔吐***	
グレード 1（標準的な制吐薬の使用にもかかわらず）	同じ用量で投与を継続するが制吐薬の投与を調整する
グレード 2（標準的な制吐薬の使用にもかかわらず）	グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち，同じ用量で投与再開 グレード 2 以上の嘔吐が再発した場合は，グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち 1 レベル減量して投与再開
グレード 3（標準的な制吐薬の使用にもかかわらず）	グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち，1 レベル減量して投与再開
グレード 4（標準的な制吐薬の使用にもかかわらず）	グレード 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち，1 レベル減量して投与再開
代謝毒性	

最悪時の毒性（CTCAE 第 4.03 版のグレード）*	LDK378 の用量調節
グレードを問わない**低リン酸血症**	臨床的な必要性に応じてリン酸塩補助剤を投与し，同じ用量で投与継続
全身障害	
疲労（無力症）	
グレード 1 又は 2	同じ用量で投与継続
グレード 3	グレード 3 の疲労が 7 日以内に軽快した場合は，同じ用量で投与継続 グレード 3 の疲労が 7 日を超えて持続した場合は，グレード 2 以下に軽快するまで投与を中断したのち，1 レベル減量して投与再開
心毒性	
心電図の QT 補正（QTc）間隔の延長	
グレード 1（QTc 450～480 msec） グレード 2（QTc 481～500 msec）	同じ用量で投与継続
グレード 3（間隔をあけて実施した少なくとも 2 回の ECG 検査で QTcF が 501 msec 以上）	**実施医療機関での自動判読で 501 msec 以上の QTcF が認められた場合は，LDK378 の投与を中断し，下記事項に従う。** • ECG 評価を担当する中央検査機関に直ちに連絡し，当該 ECG のマニュアル判読を至急実施するよう依頼する。 • 血清カリウム，カルシウム，リン，マグネシウムを測定し，正常値下限を下回っていれば，補助剤で正常値の範囲内に補正する。 • CYP3A4/5 を阻害する又は QT 間隔を延長させるおそれのある薬剤の併用状況を確認する。 • 正しい用法・用量で LDK378 が投与されていたかを確認する。 **501 msec 以上の QTcF が最初に認められてから 1 時間以内に ECG を再び記録する。** • QTcF が依然として 501 msec 以上であれば，QTcF が 501 msec を下回るまで臨床的な必要性に応じて（ただし，1 日 1 回以上の頻度で）ECG を再び記録する。 • QTcF がグレード 1 以下（481 msec 未満）に軽快したら，1 レベル減量して（600 mg 1 日 1 回の用量で）LDK378 の投与を再開する。 **501 msec 以上の QTcF が認められたために投与を中断したすべての被験者で，投与再開から 7 日後及び 14 日後（その後は 21 日ごと）に ECG を再び記録する。** • 501 msec 以上の QTcF が再び認められた場合は，LDK378 の投与を中断する。QTcF がグレード 1 以下（481 msec 未満）に軽快したら，さらに 1 レベル減量して（450 mg 1 日 1 回の用量で）LDK378 の投与を再開する。上記のとおりに ECG を再び記録する。 **2 回目の減量後（450 mg 1 日 1 回の用量での投与再開後）に 501 msec 以上の QTcF が再び認められた場合は，投与を中止する。**
グレード 4（QTc が 501 msec 以上であるか若しくはベースラインからの変化量が 60 msec を超え，なおかつトルサード ド ポアント又は多形性心室性頻脈がみられるか，あるいは重篤な不整脈の徴候・症状がみられる）	LDK378 の投与を中止
肺毒性 • 原因不明の肺症状（呼吸困難，咳嗽，発熱など）が急性に発症又は進行した場合，また肺臓炎／ILD（間質性肺疾患）の診断検査の間は，LDK378 の投与を中断する。 • グレード 2，3，4 の肺臓炎の可能性について評価しているとき，感染性の病因が確認され（肺臓炎），間質性肺炎が否定された場合は，肺臓炎が軽快した後，同じ用量で LDK378 投与を再開することを検討する。	
肺臓炎	

最悪時の毒性（CTCAE 第 4.03 版のグレード）*	LDK378 の用量調節
グレード 1 無症状。臨床所見又は診断的所見のみ。治療を要さない。	• 感染性の病因を除外する。肺臓炎／ILD の診断検査中には LDK378 の投与を中断する。 • 軽快するまで LDK378 の投与を中断したのち，1 レベル減量して投与再開 • 6 週間以内に軽快しない場合は，LDK378 の投与を中止する。 グレード 1 の肺臓炎が減量後に再発した場合，軽快するまで LDK378 の投与を中断し，1 レベル減量して（450 mg1 日 1 回）投与再開。6 週間以内に軽快しない場合は，LDK378 の投与を中止する。 グレード 1 の肺臓炎が 2 回目の減量後（450 mg1 日 1 回）に再発した場合は，当該被験者への投与を中止する。
グレード 2 症状がある。内科的治療を要する。身の回り以外の日常生活動作の制限。	• 感染性の病因を除外する。肺臓炎／ILD の診断検査中は LDK378 の投与を中断する。 • 対症療法を行う。コルチコステロイド又は抗生物質の投与を検討する。 • LDK378 の投与を中止する。
グレード 3 高度の症状がある。身の回りの日常生活動作の制限。酸素を要する	• 感染性の病因を除外する。肺臓炎／ILD の診断検査中は LDK378 の投与を中断する。 • 対症療法を行う。コルチコステロイド又は抗生物質の投与を検討する。 • LDK378 の投与を中止する。
グレード 4 生命を脅かす。緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）	• 感染性の病因を除外する。肺臓炎／ILD の診断検査中は LDK378 の投与を中断する。 • 対症療法を行う。コルチコステロイド又は抗生物質の投与を検討する。 • LDK378 の投与を中止する。

1. * 有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版。用量調節は，すべてそれまでに認められた最悪時の毒性に基づいて行う。
2. ** グレード 3 又は 4 の高ビリルビン血症が，間接（非抱合）ビリルビンのみによるもので，各実施医療機関のガイドライン（末梢血塗末標本の検討及びハプトグロビン測定など）に従って溶血が原因でないことが確認されている場合には，治験責任（分担）医師の判断で 1 レベル減量して投与を継続してもよい。
3. *** LFT には，アルブミン，ALT，AST，総ビリルビン（総ビリルビンが ULN の 2.0 倍を超える場合は分画測定），アルカリホスファターゼ及びγ－GTP が含まれる。
4. **** 用量調節は，適切な止瀉薬を使用しても下痢が生じる被験者に対して適用する。止瀉薬の投与は，腹部仙痛，軟便又は明らかな下痢の徴候が最初に認められた時点で開始する。
5. ***** 用量調節は，適切な制吐薬を使用しても悪心又は嘔吐が生じる被験者に対して適用する。制吐薬の投与は，悪心又は嘔吐の徴候が最初に認められた時点で開始する。

Table 7-3 グループ化した有害事象の詳細な定義

MedDRA 16.0 版

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
肝毒性	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）	ビリルビン排泄障害
		胆血症
		胆汁うっ滞
		胆汁うっ滞性肝損傷
		胆汁うっ滞性そう痒症
		薬物性肝障害

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		胆汁うっ滞性肝炎
		高ビリルビン血症
		黄疸指数上昇
		黄疸
		胆汁うっ滞性黄疸
		肝細胞性黄疸
		混合型肝損傷
		黄疸眼
	肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）	急性肝不全
		急性黄色肝萎縮
		腹水
		固定姿勢保持困難
		細菌感染腹水
		胆汁性肝硬変
		原発性胆汁性肝硬変
		胆管線維症
		胆汁うっ滞性肝損傷
		慢性肝不全
		肝性昏睡
		特発性肝硬変
		糖尿病性肝障害
		薬物性肝障害
		十二指腸静脈瘤
		胆嚢静脈瘤
		胃静脈瘤
		胃静脈瘤出血
		肝切除
		肝萎縮
		肝石灰化
		肝硬変
		肝性脳症
		肝性脳症予防
		肝不全
		肝線維症
		肝性胸水
		肝好酸球浸潤
		肝病変
		肝壊死
		脂肪肝
		劇症肝炎

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		肝胆道系疾患
		肝細胞泡沫細胞症候群
		肝細胞損傷
		肝肺症候群
		肝腎不全
		肝腎症候群
		肝毒性
		腸静脈瘤
		肝小腸移植
		肝障害
		肝損傷
		肝臓手術
		肝移植
		ルポイド肝硬変症
		混合型肝損傷
		結節性再生性過形成
		非アルコール性脂肪性肝炎
		肝疾患による浮腫
		食道静脈瘤出血
		膵周囲静脈瘤
		門脈圧亢進症
		門脈圧亢進性腸症
		門脈圧亢進性胃障害
		門脈三分岐炎
		門脈拡張
		門脈肺高血圧症
		肝腎移植
		門脈逆流
		ライ症候群
		レイノルズ症候群
		脾静脈瘤
		脾静脈瘤出血
		亜急性肝不全
		食道静脈瘤
		腹壁静脈瘤
	非感染性肝炎（SMQ）	急性肝移植片対宿主病
		アレルギー性肝炎
		自己免疫性肝炎
		慢性肝移植片対宿主病
		慢性肝炎
		肝移植片対宿主病

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		肝炎
		急性肝炎
		胆汁うっ滞性肝炎
		慢性活動性肝炎
		慢性持続性肝炎
		劇症肝炎
		中毒性肝炎
		虚血性肝炎
		ループス肝炎
		非アルコール性脂肪性肝炎
		放射線肝炎
	肝臓関連臨床検査，徴候および症状（SMQ）	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		アンモニア異常
		アンモニア増加
		腹水
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
		細菌感染腹水
		胆汁量異常
		胆汁量減少
		抱合ビリルビン異常
		抱合ビリルビン増加
		肝生検異常
		血中ビリルビン異常
		血中ビリルビン増加
		血中非抱合ビリルビン増加
		ブロモスルフォフタレイン検査異常
		チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加
		肝性口臭
		ガラクトース排泄能検査異常
		ガラクトース排泄能検査値減少
		γーグルタミルトランスフェラーゼ異常
		γーグルタミルトランスフェラーゼ増加
		グアナーゼ増加
		ヘパプラスチン異常
		ヘパプラスチン減少
		肝動脈血流減少
		肝臓うっ血
		肝酵素異常

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		肝酵素低下
		肝酵素上昇
		肝機能異常
		肝性胸水
		肝腫瘤
		肝臓痛
		肝分離
		肝血管抵抗増加
		肝胆道スキャン異常
		肝腫大
		肝脾腫大
		高アンモニア血症
		高ビリルビン血症
		胆汁過多
		高トランスアミナーゼ血症
		カイザー・フライシャー輪
		肝機能検査異常
		肝硬結
		季肋下肝触知
		肝スキャン異常
		肝圧痛
		m－AST 増加
		総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比
		肝疾患による浮腫
		肝周囲不快感
		門脈逆流
		総胆汁酸増加
		トランスアミナーゼ異常
		トランスアミナーゼ上昇
		肝超音波検査異常
		尿中ビリルビン増加
		肝胆道 X 線異常
QT 間隔延長	トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）	心電図 QT 間隔異常
		心電図 QT 延長
		QT 延長症候群
		先天性 QT 延長症候群
		トルサード　ド　ポアント
		心室性頻脈
		心停止
		心臓死
		心細動

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		心肺停止
		心電図再分極異常
		心電図 U 波異常
		意識消失
		心突然死
		突然死
		失神
		心室性不整脈
		心室細動
		心室粗動
		心室性頻脈性不整脈
間質性肺疾患／肺臓炎	間質性肺疾患（SMQ）	急性間質性肺臓炎
		アレルギー性肉芽腫性血管炎
		肺胞疾患
		肺胞蛋白症
		胞隔炎
		アレルギー性胞隔炎
		壊死性胞隔炎
		細気管支炎
		びまん性肺胞障害
		好酸球増加・筋痛症候群
		好酸球性肺炎
		急性好酸球性肺炎
		慢性好酸球性肺炎
		特発性肺炎症候群
		特発性肺線維症
		間質性肺疾患
		肺浸潤
		壊死性細気管支炎
		閉塞性細気管支炎
		肺臓炎
		進行性塊状線維症
		肺線維症
		肺壊死
		放射線による肺損傷
		肺毒性
		肺血管炎
		放射線胞隔炎
		放射線肺線維症
		放射線性肺臓炎
		輸血関連急性肺障害

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
	急性肺損傷 (PT)	
高血糖	高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	血中 1，5－アンヒドログルシトール減少
		血中ブドウ糖増加
		糖尿病を合併する妊娠
		糖尿病
		コントロール不良の糖尿病
		高浸透圧をともなう糖尿病
		糖尿病性昏睡
		糖尿病性肝障害
		糖尿病性高血糖昏睡
		糖尿病性高浸透圧性昏睡
		糖尿病性ケトアシドーシス
		糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡
		フルクトサミン増加
		劇症 1 型糖尿病
		妊娠糖尿病
		耐糖能障害
		妊娠時の耐糖能障害
		尿中ブドウ糖陽性
		糖尿
		妊娠糖尿
		グリコヘモグロビン増加
		高血糖
		高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群
		高血糖性痙攣
		高血糖性意識消失
		空腹時血中ブドウ糖不良
		インスリン抵抗性
		インスリン抵抗性症候群
		インスリン抵抗性糖尿病
		インスリン必要 2 型糖尿病
		ケトアシドーシス
		ケトン尿
		ケトーシス
		成人潜在性自己免疫性糖尿病
		代謝症候群
		新生児糖尿病
		膵性糖尿病
		1 型糖尿病
		2 型糖尿病
		3 型糖尿病

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		尿中ケトン体陽性
	抗 GAD 抗体陽性 (PT)	
	抗 IA2 抗体陽性 (PT)	
	抗インスリン抗体増加 (PT)	
	抗インスリン抗体陽性 (PT)	
	抗インスリン受容体抗体増加 (PT)	
	抗インスリン受容体抗体陽性 (PT)	
	抗膵島細胞抗体陽性 (PT)	
	抗亜鉛輸送体 8 抗体陽性 (PT)	
	血中ブドウ糖異常 (PT)	
	血中ブドウ糖変動 (PT)	
	血中インスリン異常 (PT)	
	血中インスリン減少 (PT)	
	耐糖能低下 (PT)	
	ブドウ糖負荷試験異常 (PT)	
	低インスリン血症 (PT)	
	インスリン分泌障害 (PT)	
	インスリン必要量の増加 (PT)	
	インスリン自己免疫症候群 (PT)	
	インスリン耐性試験異常 (PT)	
消化器毒性	悪心(PT)	
	嘔吐(PT)	
	下痢(PT)	
視覚障害	視覚障害 (HLGT) :	
	弱視性視力障害 (HLT)	弱視
		アルコール性弱視
		先天性弱視
		斜視弱視
		タバコ性弱視
		屈折弱視
	盲（色盲を除く） (HLT)	黒内障
		失明
		先天性失明
		皮質盲
		昼盲
		ヒステリー盲
		一過性失明
		片側失明
		先天性夜盲
		糖尿病性失明
		夜盲

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		突然視力消失
	色盲（後天性を含む） (HLT)	色盲
		後天性色盲
	部分視覚喪失 (HLT)	先天性視力低下
		視力低下
		一過性視力低下
	瞳孔反射および調節機能障害 (HLT)	調節障害
		深径覚の変化
		不等像視
		不同視
		異種不同視
		乱視
		先天性近視
		遠視
		近視
		病的近視
		老視
		屈折障害
	色覚障害 (HLT)	緑視症
		色視症
		青視症
		赤視症
		黄視症
	視覚障害 NEC (HLT)	シャルル・ボネ症候群
		コンピュータ視覚症候群
		複視
		視測障害
		偏心固視
		グレア
		光輪視
		視覚コントラスト感度低下
		変視症
		動揺視
		光視症
		網膜性片頭痛
		閃輝暗点
		亜急性脊髄視神経ニューロパチー
		新生児視覚異常
		霧視
		視覚の明るさ
	視野障害 (HLT)	半盲

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		異名性半盲
		同名性半盲
		暗点
		トンネル状視野
		ウートホフ現象
		視野欠損
	視覚路障害 (HLT)	視交差症候群
		視神経障害
		視神経症
		中毒性視神経症
		視覚皮質萎縮
		視覚路障害
リパーゼ増加	急性膵炎（SMQ）	カレン徴候
		遺伝性膵炎
		虚血性膵炎
		浮腫性膵炎
		膵膿瘍
		膵臓出血
		膵壊死
		膵フレグモーネ
		膵仮性嚢胞
		膵仮性嚢胞ドレナージ
		膵炎
		急性膵炎
		出血性膵炎
		壊死性膵炎
		再発性膵炎
		膵腎症候群
	アミラーゼ異常 (PT)	
	アミラーゼ増加 (PT)	
	高アミラーゼ血症 (PT)	
	高リパーゼ血症 (PT)	
	リパーゼ異常 (PT)	
	リパーゼ増加 (PT)	
	尿中リパーゼ増加 (PT)	
	膵酵素異常 (PT)	
	膵酵素検査異常 (PT)	
	膵酵素増加 (PT)	
光線過敏症	適用部位光線過敏反応 (PT)	
	埋込み部位光線過敏 (PT)	
	注入部位光線過敏反応 (PT)	

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
	注射部位光線過敏反応 (PT)	
	若年性春期丘疹 (PT)	
	光線性皮膚症 (PT)	
	光線過敏性反応 (PT)	
	多形日光疹 (PT)	
	日光皮膚炎 (PT)	
	サンバーン (PT)	
	慢性光線性皮膚炎 (PT)	
	網膜光毒性 (PT)	
	日光蕁麻疹 (PT)	
ニューロパチー	末梢性ニューロパチー（SMQ）	急激な血糖コントロールによる急性有痛性ニューロパチー
		急性多発ニューロパチー
		筋萎縮症
		自己免疫性ニューロパチー
		軸索型ニューロパチー
		末梢神経生検異常
		振動覚低下
		脱髄性多発ニューロパチー
		ギラン・バレー症候群
		虚血性ニューロパチー
		固有感覚の欠如
		ミラー・フィッシャー症候群
		多巣性運動ニューロパチー
		脊髄症
		神経伝導検査異常
		神経痛
		神経炎
		神経細胞ニューロパチー
		末梢性ニューロパチー
		背部異常感覚
		末梢性運動ニューロパチー
		末梢神経系機能検査異常
		末梢性感覚運動ニューロパチー
		末梢性感覚ニューロパチー
		多発ニューロパチー
		慢性多発ニューロパチー
		特発性進行性多発ニューロパチー
		放射線ニューロパチー
		感覚運動障害
		感覚障害

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		感覚消失
		中毒性ニューロパチー
		抗ガングリオシド抗体陽性
		反射消失
		自律神経機能不全症候群
		自律神経ニューロパチー
		灼熱足症候群
		灼熱感
		異常感覚
		筋電図異常
		蟻走感
		歩行障害
		性器感覚鈍麻
		感覚鈍麻
		反射減弱
		筋緊張低下
		単神経炎
		単ニューロパチー
		多発性単ニューロパチー
		運動機能障害
		筋萎縮
		筋力低下
		神経変性
		神経筋毒性
		ニューロミオパチー
		ビタミン B6 欠乏性ニューロパチー
		神経毒性
		錯感覚
		末梢神経病変
		末梢神経麻痺
		末梢神経不全麻痺
		腓骨部筋萎縮症
		腓骨神経麻痺
		横隔神経麻痺
		皮膚灼熱感
		温度覚検査値低下
		ティネル徴候
		尺骨神経炎
徐脈	Bradyarrhythmias and bradycardia:	
	非特異的徐脈性不整脈用語（SMQ）	徐脈性不整脈
		心室無収縮

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
	伝導障害（SMQ）	心臓副伝導路
		アダムス・ストークス症候群
		死戦調律
		心房内伝導時間遅延
		房室ブロック
		完全房室ブロック
		第一度房室ブロック
		第二度房室ブロック
		房室伝導時間短縮
		房室解離
		二束ブロック
		ブルガダ症候群
		脚ブロック
		両側性脚ブロック
		左脚ブロック
		右脚ブロック
		伝導障害
		心電図δ波異常
		心電図 PQ 間隔延長
		心電図 PR 延長
		心電図 PR 短縮
		心電図 QRS 群延長
		心電図 QT 延長
		心電図再分極異常
		ルネーグル病
		QT 延長症候群
		洞房ブロック
		三束ブロック
		心室同期不全
		ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群
	洞結節機能障害（SMQ）	結節性不整脈
		結節性調律
		洞不全症候群
		洞停止
		洞性不整脈
		洞性徐脈
		移動性ペースメーカー
		徐脈
		心電図 RR 間隔延長
		心拍数減少
	失神 (PT)	

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
浮腫	浮腫 NEC (HLT)	アレルギー性浮腫
		毛細血管漏出症候群
		ワクチンを接種した肢の広汎性腫脹
		顔面浮腫
		全身性浮腫
		妊娠浮腫
		重力性浮腫
		熱性浮腫
		限局性浮腫
		浮腫
		心疾患による浮腫
		肝疾患による浮腫
		腎疾患による浮腫
		新生児浮腫
		末梢性浮腫
		新生児末梢性浮腫
		腫瘍周囲浮腫
		浮腫性硬化症
		内臓浮腫
白血球減少症	造血障害による白血球減少症（SMQ）	無顆粒球症
		杆状核好中球数減少
		杆状核好中球百分率減少
		好塩基球数減少
		B リンパ球数減少
		周期性好中球減少症
		好酸球減少症
		好酸球数減少
		発熱性好中球減少症
		顆粒球数減少
		顆粒球成熟停止
		顆粒球減少症
		特発性好中球減少症
		白血球減少症
		リンパ球数減少
		リンパ球減少症
		後骨髄球数減少
		単芽球数減少
		単球数減少
		単球減少症
		骨髄芽球数減少
		骨髄球数減少

AE Group Name	Search Criterion	Preferred terms for SMQ/NMQ/HLGT/HLT
		好中球減少症
		好中球減少性感染
		好中球減少性敗血症
		好中球数減少
		前骨髄球数減少
		真性白血球系無形成
		放射線性白血球減少症
		T リンパ球数減少
		白血球数減少
	好塩基球百分率減少 (PT)	
	好酸球百分率減少 (PT)	
	顆粒球異常 (PT)	
	リンパ球百分率減少 (PT)	
	単球百分率減少 (PT)	
	骨髄芽球百分率減少 (PT)	
	骨髄球百分率減少 (PT)	
	好中球数異常 (PT)	
	好中球百分率減少 (PT)	
	白血球数異常 (PT)	
腎嚢胞	腎嚢胞 (PT)	
	腎嚢胞出血 (PT)	
	腎嚢胞感染 (PT)	
	腎嚢胞破裂 (PT)	
	後天性嚢胞性腎疾患 (PT)	

MedDRA 17.0 版

AE Group Name		Search Criterion
肝毒性	SMQ Narrow	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸
	SMQ Narrow	肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害
	SMQ Narrow	非感染性肝炎
	SMQ Narrow	肝臓関連臨床検査，徴候および症状
QT 間隔延長	SMQ Broad	トルサード　ド　ポアント／QT 延長
間質性肺疾患／肺臓炎	SMQ Narrow	間質性肺疾患
	PT	急性肺損傷
高血糖	SMQ Narrow	高血糖／糖尿病の発症
	PT	抗 GAD 抗体陽性
	PT	抗 IA2 抗体陽性
	PT	抗インスリン抗体増加
	PT	抗インスリン抗体陽性
	PT	抗インスリン受容体抗体増加

AE Group Name		Search Criterion
	PT	抗インスリン受容体抗体陽性
	PT	抗膵島細胞抗体陽性
	PT	抗亜鉛輸送体 8 抗体陽性
	PT	血中ブドウ糖異常
	PT	血中ブドウ糖変動
	PT	血中インスリン異常
	PT	血中インスリン減少
	PT	耐糖能低下
	PT	ブドウ糖負荷試験異常
	PT	低インスリン血症
	PT	インスリン分泌障害
	PT	インスリン必要量の増加
	PT	インスリン自己免疫症候群
	PT	インスリン耐性試験異常
視覚障害	HLGT	視覚障害
リパーゼ増加	SMQ Narrow	急性膵炎
	PT	アミラーゼ異常
	PT	アミラーゼ増加
	PT	高アミラーゼ血症
	PT	高リパーゼ血症
	PT	リパーゼ異常
	PT	リパーゼ増加
	PT	尿中リパーゼ増加
	PT	膵酵素異常
	PT	膵酵素検査異常
	PT	膵酵素増加
光線過敏症	PT	適用部位光線過敏反応
	PT	埋込み部位光線過敏
	PT	注入部位光線過敏反応
	PT	注射部位光線過敏反応
	PT	若年性春期丘疹
	PT	光線性皮膚症
	PT	光線過敏性反応
	PT	多形日光疹
	PT	日光皮膚炎
	PT	サンバーン
	PT	慢性光線性皮膚炎
	PT	網膜光毒性
	PT	日光蕁麻疹
ニューロパチー	SMQ Broad	末梢性ニューロパチー
徐脈	SMQ	非特異的徐脈性不整脈用語

AE Group Name		Search Criterion
	SMQ	伝導障害
	SMQ	洞結節機能障害
	PT	徐脈
	PT	心電図 RR 間隔延長
	PT	心拍数減少
	PT	失神
浮腫	HLT	浮腫 NEC
白血球減少症	SMQ Narrow	造血障害による白血球減少症
	PT	好塩基球百分率減少
	PT	好酸球百分率減少
	PT	顆粒球異常
	PT	リンパ球百分率減少
	PT	単球百分率減少
	PT	骨髄芽球百分率減少
	PT	骨髄球百分率減少
	PT	好中球数異常
	PT	好中球百分率減少
	PT	白血球数異常
腎嚢胞	PT	腎嚢胞
	PT	腎嚢胞出血
	PT	腎嚢胞感染
	PT	腎嚢胞破裂
	PT	後天性嚢胞性腎疾患
急性腎不全	SMQ Broad	急性腎不全
消化器毒性	PT	嘔吐
	PT	悪心
	PT	下痢

Table 7-4 死亡例の一覧（A2201 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	初回投与日	最終投与(日目)	死亡日	死因	SOC	PT
DEU/1100/001	[redacted]F/CA	2013-08-21	4	2013-10-17/58	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
DEU/1101/001	[redacted]M/CA	2013-08-01	111	2013-11-20/112 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ESP/1251/002	[redacted]F/CA	2013-04-03	24	2013-04-27/25 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ESP/1252/002	[redacted]F/CA	2013-07-10	2	2013-07-11/2 *	Other	呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸不全
ESP/1253/001	[redacted]M/CA	2013-04-11	53	2013-06-15/66 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌

被験者番号	年齢/性別/人種	初回投与日	最終投与(日目)	死亡日	死因	SOC	PT
FRA/1050/001	[redacted]M/CA	2013-07-05	54	2013-10-11/99	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
FRA/1052/004	[redacted]M/CA	2013-08-29	111	2014-01-10/135 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/1151/001	[redacted]M/CA	2013-05-16	56	2014-01-20/250	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/1151/002	[redacted]M/CA	2013-06-18	163	2014-02-10/238	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/1152/002	[redacted]M/CA	2013-08-09	7	2013-09-12/35 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/1153/009	[redacted]F/CA	2013-04-30	252	2014-01-13/259 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/1153/012	[redacted]F/CA	2013-07-04	196	2014-02-13/225 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/1156/005	[redacted]F/CA	2013-08-23	8	2013-09-29/38 *	Other	感染症および寄生虫症	肺炎
JPN/1600/002	[redacted]M/AS	2013-04-26	6	2013-05-02/7 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1601/001	[redacted]M/AS	2013-04-17	186	2013-12-19/247	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1602/001	[redacted]F/AS	2013-02-28	134	2013-12-22/298	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1602/004	[redacted]F/AS	2013-05-22	20	2014-02-05/260	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1604/001	[redacted]F/AS	2013-01-29	197	2013-10-27/272	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1605/003	[redacted]M/AS	2013-04-26	255	2014-02-17/298	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1605/004	[redacted]F/AS	2013-05-01	139	2013-10-25/178	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1606/003	[redacted]F/AS	2013-04-16	183	2013-12-21/250	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/1607/002	[redacted]F/AS	2013-03-15	29	2013-08-09/148	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
KOR/1451/001	[redacted]M/AS	2013-07-25	113	2013-11-14/113 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
KOR/1451/002	[redacted]F/AS	2013-07-11	144	2014-02-08/213	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
KOR/1451/004	[redacted]F/AS	2013-07-12	35	2013-09-18/69	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
NLD/1200/001	[redacted]M/CA	2013-01-14	288	2014-01-09/361	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
NLD/1200/002	[redacted]F/CA	2013-02-05	169	2013-10-02/240	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
NLD/1200/006	[redacted]M/CA	2013-07-25	103	2013-11-18/117 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
NLD/1202/003	[redacted]F/CA	2013-08-29	61	2013-11-16/80 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌

被験者番号	年齢/性別/人種	初回投与日	最終投与(日目)	死亡日	死因	SOC	PT
SGP/1700/001	[redacted]F/AS	2012-12-04	114	2014-02-02/426	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
SGP/1700/002	[redacted]M/AS	2012-12-14	14	2013-01-01/19 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5004/001	[redacted]M/CA	2013-05-10	168	2013-11-07/182 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5005/001	[redacted]F/CA	2013-05-01	49	2013-11-27/211	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5006/004	[redacted]M/CA	2013-06-28	35	2013-08-11/45 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5008/002	[redacted]M/CA	2013-06-10	114	2013-11-09/153	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5011/001	[redacted]M/CA	2013-04-15	247	2014-02-23/315	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5016/002	[redacted]M/OTH	2013-03-29	128	2013-08-20/145 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5021/001	[redacted]M/CA	2013-07-02	56	2013-09-28/89	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
USA/5021/003	[redacted]M/CA	2013-08-05	20	2013-11-21/109	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.1
*：治験期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）の死亡

Table 7-5 死亡例の一覧（A2203 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	初回投与日	最終投与(日目)	死亡日	死因	SOC	PT
ESP/3251/001	[redacted]M/CA	2013-07-24	167	2014-01-13/174 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ESP/3253/010	[redacted]M/CA	2013-08-06	12	2013-09-04/30 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/3151/002	[redacted]F/CA	2013-05-24	313	2014-04-26/338 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
ITA/3151/007	[redacted]M/CA	2013-11-12	58	2014-01-14/64 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
JPN/3756/003	[redacted]M/AS	2013-08-22	122	2014-02-23/186	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
KOR/3553/004	[redacted]F/AS	2013-08-28	101	2013-12-08/103 *	Other	呼吸器，胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎
KOR/3553/007	[redacted]F/AS	2013-11-04	219	2014-06-16/225 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
KOR/3553/011	[redacted]M/AS	2013-12-23	45	2014-02-08/48 *	Other	心臓障害	心タンポナーデ
RUS/4003/001	[redacted]F/CA	2013-12-30	48	2014-02-16/49 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
RUS/4003/003	[redacted]M/CA	2013-08-02	210	2014-02-28/211 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生	非小細

被験者番号	年齢/性別/人種	初回投与日	最終投与(日目)	死亡日	死因	SOC	PT
						物（嚢胞およびポリープを含む）	胞肺癌
TWN/3700/011	[redacted]F/AS	2013-07-08	195	2014-05-05/302	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
TWN/3702/012	[redacted]M/AS	2013-07-30	70	2014-04-25/270	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌
TWN/3703/009	[redacted]F/AS	2013-12-11	18	2013-12-28/18 *	Study indication	良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	非小細胞肺癌

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Listing 14.3.2-1.1
*：治験期間中（治験薬の最終投与後 30 日以内）の死亡
M：男性，F：女性，CA：白人，AS：アジア人，OTH：その他

Table 7-6 死亡例の一覧（X2101 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日	死亡日	死因	死因（医師記載）	On-treatment death
LDK378 50 mg, Arm:2						
USA/0501/00027	[redacted]M/Ca	46	394	Study indication	LUNG CANCER	N
LDK378 100 mg, Arm:1A						
SPA/0121/00001	[redacted]F/Ca	72	356	Study indication	DISEASE PROGRESSION	N
LDK378 100 mg, Arm:3						
USA/0501/00002	[redacted]M/Ca	18	32	Study indication	ALVEOLAR RHABDOMYOSARCOMA	Y
LDK378 200 mg, Arm:3						
USA/0505/00001	[redacted]F/Ca	40	47	Study indication	BREAST CANCER	Y
LDK378 300 mg, Arm:1B						
IT/0081/00023	[redacted]F/Ca	92	290	Study indication	PROGRESSION DESEASE	N
LDK378 300 mg, Arm:2						
SG/0175/00009	[redacted]M/As	55	70	Study indication	(DISEASE PROGRESSION) LUNG CANCER	Y
LDK378 400 mg, Arm:1A						
SG/0175/00003	[redacted]M/As	87	298	Study indication	METSTATIC LUNG CANCER	N
USA/0504/00011	[redacted]F/Ca	295	309	Study indication	NON SMALL CELL LUNG CANCER-DISEASE PROGRESSION	Y
USA/0507/00004	[redacted]F/Ca	173	201	Study indication	WORSENING METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
LDK378 400 mg, Arm:1B						
USA/0504/00001	[redacted]M/Ca	87	114	Study indication	NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
USA/0504/00006	[redacted]M/Ca	85	173	Study indication	PROGRESSIVE NSCLC	N
USA/0505/00005	[redacted]F/Ca	199	204	Study indication	LUNG CANCER	Y
USA/0507/00001	[redacted]M/Ca	88	246	Study indication	DISEASE PROGRESSION	N
LDK378 400 mg, Arm:2						
USA/0501/00028	[redacted]F/Ca	129	290	Study indication	LUNG CANCER	N
LDK378 400 mg, Arm:3						
USA/0505/00002	[redacted]F/Ca	21	107	Other	INFLAMMATORY BREAST CANCER	N

被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日	死亡日	死因	死因（医師記載）	On-treatment death
USA/0505/00004	[redacted]F/Ca	66	301	Other	CASE OF DEATH UNKNOWN	N
LDK378 500 mg, Arm:1A						
USA/0504/00003	[redacted]M/Ca	324	413	Study indication	PROGRESSIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER	N
LDK378 500 mg, Arm:1B						
KO/0201/00005	[redacted]F/As	16	39	Study indication	NSCLC, DISEASE PROGRESSION	Y
USA/0505/00006	[redacted]F/Ca	246	335	Other	CAUSE OF DEATH UNKNOWN	N
LDK378 500 mg, Arm:2						
SPA/0121/00007	[redacted]F/Ca	7	8	Other	RESPIRATORY FAILURE	Y
LDK378 600 mg, Arm:1A						
USA/0504/00015	[redacted]F/Ca	173	191	Study indication	METASTATIC NSCLC	Y
USA/0504/00020	[redacted]M/Ca	427	453	Study indication	PROGRESSION OF NSCLC	Y
LDK378 600 mg, Arm:1B						
CAN/0161/00028	[redacted]F/Ca	297	516	Study indication	PROGRESSIVE NON SMALL CELL LUNG CANCER	N
SPA/0121/00008	[redacted]F/Ca	296	331	Study indication	CANCER CLINICAL PROGRESSION	N
USA/0504/00023	[redacted]M/Ca	531	588	Study indication	PROGRESSIVE NSCLC	N
LDK378 600 mg, Arm:3						
USA/0505/00010	[redacted]F/Ca	9	45	Other	LEFT BREAST INFLAMMATORY BREAST CANCER, INVASIVE DUCTAL CARCINOMA	N
LDK378 700 mg, Arm:1A						
USA/0504/00016	[redacted]F/Ca	118	124	Study indication	PROGRESSION OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
LDK378 700 mg, Arm:1B						
USA/0507/00007	[redacted]F/Ot	267	335	Study indication	DISEASE PROGRESSION	N
LDK378 750 mg, Arm:1A						
GER/0062/90004	[redacted]M/Ca	163	173	Study indication	PROGESSIV DISEASES	Y
GER/0062/90006	[redacted]M/Ca	30	38	Other	GASTRIC BLEEDING	Y
GER/0064/90002	[redacted]F/Ca	85	184	Study indication	PROGRESSIVE DISEASE	N
GER/0064/90003	[redacted]M/Ca	79	136	Other	WORSENING OF GENERAL CONDITION	N
GER/0064/90006	[redacted]M/Ca	18	27	Other	PNEUMONIA	Y
GER/0064/90010	[redacted]M/Ca	54	56	Other	PNEUMONIA	Y
HOL/0101/90028	[redacted]F/Ca	130	158	Other	EUTHANASIA	Y
IT/0081/90139	[redacted]F/Ca	43	172	Study indication	PROGRESSION DESEASE	N
IT/0081/90151	[redacted]F/Ca	141	182	Study indication	PROGRESSION DESEASE	N
IT/0081/90179	[redacted]F/Ca	58	194	Study indication	PROGRESSION DESEASE	N
SG/0175/90033	[redacted]F/As	164	177	Study indication	(DISEASE PROGRESSION) LUNG CANCER	Y
SPA/0121/90010	[redacted]F/Ca	284	290	Study indication	DISEASE PROGRESSION (ACUTE RESPIRATORY FAILURE)	Y
USA/0502/90015	[redacted]F/Ca	176	200	Study indication	NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
USA/0502/90018	[redacted]M/Ca	168	367	Study indication	NON-SMALL CELL LUNG CANCER	N

被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日	死亡日	死因	死因（医師記載）	On-treatment death
USA/0502/90030	[redacted]M/As	15	36	Study indication	MALIGNANT PLEURAL EFFUSION	Y
USA/0504/90029	[redacted]M/Ca	179	449	Study indication	PROGRESSIVE NSCLC	N
USA/0504/90039	[redacted]F/Ca	195	306	Study indication	PROGRESSIVE NSCLC	N
USA/0504/90052	[redacted]M/Ca	188	222	Study indication	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION - PATIENT WAS ALREADY OFF STUDY	N
USA/0504/90054	[redacted]F/As	134	137	Study indication	PROGRESSION OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
USA/0504/90059	[redacted]F/Ca	19	26	Study indication	PROGRESSIVE NSCLC	Y
USA/0504/90061	[redacted]M/Ca	41	60	Study indication	SEPTIC SHOCK SECONDARY TO DISEASE PROGRESSION	Y
USA/0505/90039	[redacted]F/Bl	41	271	Study indication	LUNG CANCER	N
USA/0505/90044	[redacted]F/Ca	113	138	Study indication	NON SMALL CELL LUNG CANCER	Y
USA/0505/90046	[redacted]M/Ca	58	88	Study indication	LUNG CANCER	N
USA/0505/90048	[redacted]M/Ca	133	205	Study indication	LUNG CANCER	N
USA/0506/90011	[redacted]F/Ca	140	198	Study indication	NON-SMALL CELL LUNG CANCER	N
USA/0507/90010	[redacted]F/Ca	61	75	Other	PNEUMONIA	Y
LDK378 750 mg, Arm:1B						
AUS/0002/90002	[redacted]M/Ca	71	81	Other	ASPIRATION PNEUMONIA	Y
AUS/0002/90006	[redacted]F/Ca	197	205	Study indication	PROGRESSIVE DISEASE IN LIVER AND LUNGS	Y
BE/0041/90027	[redacted]M/Ca	39	44	Other	DETERIORATION GENERAL CONDITION	Y
IT/0081/90176	[redacted]M/Ca	23	42	Other	LUNG INTERSTITIAL DISEASE	Y
KO/0201/90074	[redacted]M/As	43	80	Study indication	NSCLC	N
SPA/0121/90022	[redacted]M/Ca	44	46	Other	PNEUMOTHORAX GRADE 4	Y
SPA/0121/90027	[redacted]F/Ca	57	58	Other	CARDIAC TEMPONADE GRADE 4	Y
USA/0501/90003	[redacted]F/Ca	133	137	Study indication	LUNG CANCER	Y
USA/0502/90039	[redacted]F/Ca	17	23	Study indication	NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
USA/0504/90032	[redacted]F/Ca	278	287	Study indication	PROGRESSION OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
USA/0504/90037	[redacted]F/Ca	58	215	Study indication	PROGRESSIVE NSCLC	N
USA/0504/90062	[redacted]M/Ca	66	71	Study indication	PROGRESSIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER	Y
USA/0505/00012	[redacted]F/Ca	170	212	Other	CAUSE OF DEATH UNKNOWN	N
USA/0505/90033	[redacted]F/As	183	225	Other	CAUSE OF DEATH UNKNOWN	N
USA/0505/90050	[redacted]F/Ca	3	4	Study indication	LUNG CANCER	Y
USA/0506/90014	[redacted]F/As	79	162	Study indication	NON-SMALL CELL LUNG CANCER	N
USA/0507/90031	[redacted]F/Ca	209	230	Other	RESPIRATORY FAILURE	Y
LDK378 750 mg, Arm:2						
BE/0041/90045	[redacted]M/Ca	12	13	Study indication	NSCLC	Y
BE/0041/90050	[redacted]M/Ca	84	217	Study indication	DISEASE PROGRESSION	N
BE/0041/90071	[redacted]F/Ca	128	337	Study indication	DISEASE PROGRESSION OF LUNG ADENOCARCINOMA	N

被験者番号	年齢/性別/人種	最終投与日	死亡日	死因	死因（医師記載）	On-treatment death
GER/0064/90001	[redacted]M/Ca	133	179	Study indication	PROGRESSIVE DISEASE	N
IT/0082/00014	[redacted]F/Ca	14	21	Other	SEPSYS	Y
KO/0201/90036	[redacted]M/As	55	59	Other	TB INDUCED PNEUMONIA	Y
KO/0201/90062	[redacted]M/As	21	22	Study indication	LUNG CANCER PROGRESSION	Y
SPA/0121/90012	[redacted]F/Ca	204	258	Study indication	DISEASE PROGRESSION	N
SPA/0121/90014	[redacted]F/Ca	181	183	Study indication	RESPIRATORY FAILURE GRADE 4	Y
USA/0502/90027	[redacted]M/Ca	8	92	Study indication	NON-SMALL CELL LUNG CANCER	N
USA/0506/90016	[redacted]M/Ca	28	144	Study indication	DISEASE PROGRESSION	N
LDK378 750 mg, Arm:3						
IT/0081/00057	[redacted]M/Ca	36	171	Study indication	PROGRESSION DESEASE	N
KO/0201/90081	[redacted]F/As	98	115	Study indication	DISEASE PROGRESSION	Y
USA/0504/90063	[redacted]F/Ca	38	57	Study indication	PROGRESSIVE MYOFIBROBLASTIC SARCOMA	Y

Source: 5.3.5.3-5-Listing 14.3.2-2.1
- M：男性，F：女性，Ca：白人，As：アジア人，Bl：黒人，Ot：その他
- On-treatment death：治験薬最終投与日から 28 日以内の死亡

Table 7-7　重篤な有害事象（A2201 試験，SAF）

Preferred term	LDK378 750 mg N = 140 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
-Total	51 (36.4)	42 (30.0)
発熱	7 (5.0)	4 (2.9)
呼吸困難	6 (4.3)	5 (3.6)
肺炎	5 (3.6)	4 (2.9)
腹痛	3 (2.1)	1 (0.7)
無力症	3 (2.1)	2 (1.4)
脱水	3 (2.1)	3 (2.1)
悪心	3 (2.1)	0
非心臓性胸痛	3 (2.1)	2 (1.4)
肺臓炎	3 (2.1)	1 (0.7)
嘔吐	3 (2.1)	1 (0.7)
痙攣	2 (1.4)	1 (0.7)
倦怠感	2 (1.4)	1 (0.7)
心嚢液貯留	2 (1.4)	2 (1.4)
心膜炎	2 (1.4)	2 (1.4)
胸水	2 (1.4)	1 (0.7)
胸膜炎	2 (1.4)	2 (1.4)
呼吸不全	2 (1.4)	2 (1.4)
体重減少	2 (1.4)	1 (0.7)
ALT 増加	1 (0.7)	1 (0.7)
意識変容状態	1 (0.7)	1 (0.7)

Preferred term	LDK378 750 mg N = 140 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
失語症	1 (0.7)	0
AST 増加	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0
骨痛	1 (0.7)	1 (0.7)
脳浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)
便秘	1 (0.7)	0
冠動脈疾患	1 (0.7)	1 (0.7)
咳嗽	1 (0.7)	0
食欲減退	1 (0.7)	0
疾患進行	1 (0.7)	1 (0.7)
蓄膿	1 (0.7)	1 (0.7)
感染性腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)
糞塊	1 (0.7)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)
胃腸毒性	1 (0.7)	0
全身健康状態低下	1 (0.7)	1 (0.7)
肝性脳症	1 (0.7)	1 (0.7)
肝機能異常	1 (0.7)	1 (0.7)
肝細胞損傷	1 (0.7)	1 (0.7)
水腎症	1 (0.7)	1 (0.7)
腸管穿孔	1 (0.7)	1 (0.7)
肺障害	1 (0.7)	1 (0.7)
肺感染	1 (0.7)	1 (0.7)
髄膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)
肺転移	1 (0.7)	0
疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)
膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)
錯感覚	1 (0.7)	0
胸膜感染	1 (0.7)	1 (0.7)
頻尿	1 (0.7)	0
恥骨骨折	1 (0.7)	0
肺塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)
腎不全	1 (0.7)	0
気道感染	1 (0.7)	0
敗血症性ショック	1 (0.7)	1 (0.7)
脊椎圧迫骨折	1 (0.7)	1 (0.7)
ウイルス性心膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.11
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

Table 7-8 重篤な有害事象（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 124	
Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade 3/4 n (%)**
-Total	27 (21.8)	23 (18.5)
高血糖	3 (2.4)	3 (2.4)
心膜炎	3 (2.4)	1 (0.8)
肺炎	3 (2.4)	3 (2.4)
意識変容状態	2 (1.6)	2 (1.6)
疲労	2 (1.6)	1 (0.8)
肺感染	2 (1.6)	2 (1.6)
呼吸不全	2 (1.6)	2 (1.6)
肛門の炎症	1 (0.8)	1 (0.8)
無力症	1 (0.8)	1 (0.8)
異型肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)
骨痛	1 (0.8)	1 (0.8)
心タンポナーデ	1 (0.8)	1 (0.8)
認知障害	1 (0.8)	1 (0.8)
糖尿病	1 (0.8)	1 (0.8)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.8)	1 (0.8)
下痢	1 (0.8)	1 (0.8)
脳症	1 (0.8)	1 (0.8)
大腸菌性菌血症	1 (0.8)	1 (0.8)
頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)
肝炎	1 (0.8)	1 (0.8)
中枢神経系転移	1 (0.8)	1 (0.8)
筋力低下	1 (0.8)	0
悪心	1 (0.8)	1 (0.8)
好中球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)
院内感染	1 (0.8)	1 (0.8)
食道狭窄	1 (0.8)	1 (0.8)
疼痛	1 (0.8)	0
膵炎	1 (0.8)	1 (0.8)
パーキンソン病	1 (0.8)	0
胸膜炎	1 (0.8)	1 (0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)
気胸	1 (0.8)	0
処置後感染	1 (0.8)	0
肺塞栓症	1 (0.8)	1 (0.8)
肺水腫	1 (0.8)	1 (0.8)
発熱	1 (0.8)	0
放射線性食道炎	1 (0.8)	1 (0.8)
気道感染	1 (0.8)	1 (0.8)
口内炎	1 (0.8)	1 (0.8)
各種物質毒性	1 (0.8)	1 (0.8)

Preferred term	LDK378 750 mg N = 124 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
気管出血	1 (0.8)	1 (0.8)
気管食道瘻	1 (0.8)	0
嘔吐	1 (0.8)	1 (0.8)
体重減少	1 (0.8)	0

Source: 5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.11
All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を表示した。

Table 7-9 重篤な有害事象（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients N = 304	
Preferred term	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)
- Total	3 (30.0)	3 (30.0)	20 (51.3)	17 (43.6)	103 (40.4)	78 (30.6)	126 (41.4)	98 (32.2)
痙攣	0	0	2 (5.1)	0	9 (3.5)	6 (2.4)	11 (3.6)	6 (2.0)
肺炎	0	0	0	0	11 (4.3)	9 (3.5)	11 (3.6)	9 (3.0)
呼吸困難	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	7 (2.7)	4 (1.6)	8 (2.6)	5 (1.6)
肺臓炎	0	0	0	0	8 (3.1)	6 (2.4)	8 (2.6)	6 (2.0)
高血糖	0	0	0	0	6 (2.4)	5 (2.0)	6 (2.0)	5 (1.6)
呼吸不全	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	6 (2.0)	6 (2.0)
脱水	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	2 (0.8)	5 (1.6)	3 (1.0)
悪心	0	0	0	0	5 (2.0)	2 (0.8)	5 (1.6)	2 (0.7)
心嚢液貯留	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	3 (1.2)	5 (1.6)	4 (1.3)
気胸	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	5 (1.6)	5 (1.6)
嘔吐	1 (10.0)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	5 (1.6)	3 (1.0)
心膜炎	0	0	0	0	4 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.3)	3 (1.0)
ALT 増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.0)	3 (1.0)
便秘	0	0	1 (2.6)	0	2 (0.8)	0	3 (1.0)	0
下痢	0	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.3)
全身健康状態低下	0	0	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.0)	3 (1.0)
頭痛	0	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.7)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.0)	2 (0.7)
肺塞栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.0)	3 (1.0)
発熱	0	0	0	0	3 (1.2)	0	3 (1.0)	0
腹痛	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
急性呼吸不全	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
貧血	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
不安	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
関節痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
AST 増加	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
心房細動	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
背部痛	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients N = 304	
Preferred term	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)
気管支炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
食欲減退	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
蓄膿	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
疲労	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
胃腸炎	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
イレウス	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
肺感染	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
中枢神経系転移	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
疼痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
胸水	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
胸膜痛	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
気道感染	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
敗血症性ショック	0	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)	0
尿路感染	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
健忘	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
穿孔性虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
無力症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
運動失調	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
無気肺	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
心房中隔欠損症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
高窒素血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆管閉塞	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
骨痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
心タンポナーデ	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
心肺停止	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
馬尾症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
意識レベルの低下	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients N = 304	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
糖尿病網膜症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
薬剤離脱症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
消化不良	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
塞栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻出血	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.3)	0
骨折痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆嚢癆	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆嚢浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆嚢穿孔	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
大発作痙攣	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
喀血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
不全片麻痺	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
しゃっくり	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低酸素症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腹腔内出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肺浸潤	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胸部の悪性新生物	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
悪性胸水	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
精神状態変化	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
髄膜転移	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
筋力低下	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
筋骨格痛	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.3)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
神経学的代償不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
閉塞性気道障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients N = 304	
Preferred term	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)	All n (%)	Grade 3/4 n (%)
そう痒症	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.3)	0
肺結核	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腎不全	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
急性腎不全	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
脊髄圧迫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
脊椎骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
亜イレウス	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腱障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
中毒性脳症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
各種物質毒性	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

Source: : 5.3.5.3-5-Table 14.3.1-2.10a
All patients の All grades の降順で表示した。
同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合は 1 名としてカウントした。
治験薬投与中及び治験薬最終投与後 28 日以内に発現した事象を表示した。

Table 7-10　重篤な有害事象の一覧（X1101 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	事象（PT）	発現時期/日	消失時期/日	持続期間（日）	重症度	関連	処置	転帰	On-treatment (Y/N)
Treatment: LDK378 450 mg										
JPN/1001/001	[redacted]F/AS	水頭症	18MAR2013/224	Continuing	-	3	Not susp	10	1	Y
JPN/1001/002	[redacted]F/AS	心膜炎	27MAR2013/226	04APR2013/234	9	3	Susp	3,10	1	Y
Treatment: LDK378 750 mg										
JPN/1001/005	[redacted]M/AS	肝機能異常	22NOV2012/25	25NOV2012/28	4	3	Susp	2,10	1	Y
Treatment: LDK378 300 mg										
JPN/1002/002	[redacted]F/AS	顔面神経障害	01JAN2013/184	Continuing	-	1	Not susp	-	1	Y
		腫瘍疼痛	04JAN2013/187	Continuing	-	3	Not susp	10	1	Y
Treatment: LDK378 450 mg										
JPN/1002/004	[redacted]F/AS	歩行障害	27DEC2012/144	10JAN2013/158	15	3	Not susp	10	1	Y
		意識レベルの低下	31JUL2013/360	Continuing	-	2	Not susp		1	Y
JPN/1003/001	[redacted]F/AS	呼吸不全	14AUG2012/2	14AUG2012/2	1	4	Not susp	10	5	Y
JPN/1003/002	[redacted]F/AS	肺炎	27FEB2013/198	04MAR2013/203	6	3	Not susp	10	2	Y
Treatment: LDK378 600 mg										
JPN/1003/004	[redacted]M/AS	胆道感染	02NOV2012/43	05NOV2012/46	4	3	Not susp	3,10	2	Y

被験者番号	年齢/性別/人種	事象（PT）	発現時期/日	消失時期/日	持続期間（日）	重症度	関連	処置	転帰	On-treatment (Y/N)
		化膿性胆管炎	26FEB2013/159	06MAR2013/167	9	3	Not susp	2,10	2	Y
		胆管炎	07JUN2013/260	13JUN2013/266	7	3	Not susp	4,10	2	Y
Treatment: LDK378 750 mg										
JPN/1003/006	[redacted]M/AS	薬物性肝障害	21NOV2012/23	Continuing	-	3	Susp	4,10	1	Y

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験-Listing 14.3.2-2.2
- M：男性，F：女性，AS：アジア人
- 治験薬との関連：Not susp＝関連なし，Susp＝関連あり
- 処置：2＝治験薬の調節，3＝治験薬の休薬，4＝治験薬の投与中止，10＝併用薬／非薬物治療の実施
- 転帰：1＝未回復／未改善，2＝回復／改善，5＝死亡
- On-treatment：治験薬最終投与日から 28 日以内に発現した事象
- 発現日：投与開始日（Day 1）からの日数