2.7.5　参考文献

目　次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

Einolf HJ, Chen L, Fahmi OA, et al. (2014) Evaluation of Various Static and Dynamic Modeling Methods to Predict Clinical CYP3A Induction Using *In Vitro* CYP3A4 mRNA Induction Data. Clin Pharmacol Ther; 95:179-88. (available upon request)

Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, et al. (2006) The Utility of in Vitro Cytochrome P450 Inhibition Data in the Prediction of Drug-Drug Interactions. J Pharmacol Exp Ther; 316:336-48. (available upon request)

Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K (2007) Mechanism-Based Inactivation of Human Cytochrome P450 Enzymes and the Prediction of Drug-Drug Interactions. Drug Metab Dispos; 35:246-55. (available upon request)

Varma MVS, Lai Y, Kimoto E, et al. (2013) Mechanistic Modeling to Predict the Transporter- and Enzyme-Mediated Drug-Drug Interactions of Repaglinide. Pharm Res; 30:1188-99. (available upon request)

Food and Drug Administration (2012) Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (Feb-2012) (Internet) Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf> (Accessed 13 November 2014) (available upon request)

厚生労働省医薬食品局審査管理課 (2014) 事務連絡: 平成 26 年 7 月 8 日; 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」の公表について. (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

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

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

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

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

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

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

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

2.7.6　個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 3
1 生物薬剤学試験 6
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 6
1.1.1 A2101 試験（評価資料） 6
1.1.2 A2108 試験（評価資料） 11
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 17
2 臨床薬物動態（PK）試験 18
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 18
2.1.1 A2105 試験（評価資料） 18
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 24
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 24
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 25
2.4.1 A2104 試験（評価資料） 25
2.4.2 A2106 試験（評価資料） 31
3 臨床薬力学（PD）試験 37
4 有効性及び安全性試験 37
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 37
4.2 非対照試験 38
4.2.1 A2201 試験（評価資料） 38
4.2.2 A2203 試験（評価資料） 49
4.2.3 X2101 試験（評価資料） 61
4.2.4 X1101 試験（評価資料） 73
4.3 その他の臨床試験 83

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検化された独立画像判定機関
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CEAS	Central efficacy analysis set	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDS	dose-determining set	－
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
E2	estradiol	エストラジオール
EAS	efficacy analysis set	有効性解析対象集団
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-Core 30	－
EWOC	escalation with overdose control	過量投与制御を伴う用量漸増原則
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	Fluorescent in situ hybridization	蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Lambda_z	Elimination rate constant	消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale	－

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
LDTD-APCI-MS/MS	laser diode thermal desorption combined with atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry	レーザーダイオード熱脱離-大気圧化学イオン化-タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐容量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluated	－
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OIRR	overall intracranial response rate	頭蓋内病変の奏効率
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PAS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	－
PT	preferred term	基本語
QD	*quaque die*/once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett’s formula	－
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	－
QTcP	population corrected QT interval	－
RD	recommended dose	推奨用量
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tlast	time of last quantifiable concentration	最終定量可能時点
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
UMVUE	uniformly minimum variance unbiased estimator	一様最小分散不偏推定量
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

1.1.1 A2101 試験（評価資料）

1.1.1.1 試験概要

試験の標題

A randomized, open label, three-treatment, two-period cross-over study to determine the relative bioavailability of LDK378 administered either with a low-fat low-calorie or high-fat high-calorie meal compared to fasted condition in healthy subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象に，低脂肪・低カロリー食又は高脂肪・高カロリー食摂取後にセリチニブを投与した時の空腹時に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

健康被験者を対象に，空腹時，低脂肪食摂取後又は高脂肪食摂取後にセリチニブ 500 mg を単回投与した時の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象にセリチニブのバイオアベイラビリティに対する低脂肪食及び高脂肪食の影響を評価する非盲検，ランダム化，3 投与条件，2 期のクロスオーバー試験である。試験デザインをTable 1-1に示す。

被験者を 4 つの投与順のいずれかにランダムに割付け，Day 1（第 1 期）及び Day 15（第 2 期）の空腹時又は食後（食事開始から 30 分後）にセリチニブ 500 mg を単回経口投与した。2 つの投与期の間に 14 日間のウォッシュアウト期を設定した。

Table 1-1 試験デザイン（A2101 試験）

スクリーニング	ベースライン 1	第 1 期	ウォッシュアウト	ベースライン 2	第 2 期	ウォッシュアウト	試験終了	安全性追跡調査
Day -21 to -2	Day -1	Day 1 単回投与	Day 2 to 13	Day 14	Day 15 単回投与	Day 16 to 21	Day 22	Day 45
投与順 1		A			B			
投与順 2		B			A			
投与順 3		A			C			
投与順 4		C			A			

Source：5.3.1.1-1-A2101 試験-Table 9-1

投与 A：空腹時，投与 B：低脂肪食摂取後，投与 C：高脂肪食摂取後

目標被験者数

28 名（各投与順にそれぞれ 7 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

既往歴，身体検査，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査値に，臨床上問題となる異常が認められないと判断された 18～55 歳の男性及び女性を対象とした。女性は，閉経後又は生殖能力がなく［無月経の者（50 歳以上の女性は 12 ヵ月以上の継続，50 歳未満の女性は 2 年以上の継続）又は卵管結紮，両側卵巣摘出，子宮摘出のいずれかの施術歴を書面により確認できる者のうち，ホルモン補充療法を受けていない者と定義］，卵胞刺激ホルモン（FSH）及びエストラジオール（E2）の少なくとも一方の血清中濃度が閉経後女性の正常範囲内である者とした。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 50 mg カプセル（バッチ番号 AEUS/2012-0166）

セリチニブ 150 mg カプセル（バッチ番号 AEUS/2012-0167）

用量及び投与方法

10 時間以上の夜間絶食後の空腹時又は食後に，セリチニブ 500 mg（150 mg カプセル 3 個及び 50 mg カプセル 1 個）を単回経口投与した。

投与（観察）期間

本試験の全期間は約 6 週間で，最長 21 日のスクリーニング期，約 3 週間の投与期（第 1 期から試験終了まで）及び安全性追跡調査期間（最終投与後 30 日間）で構成された。

評価項目

- 薬物動態（PK）：

セリチニブの主要な PK パラメータとして，AUCinf，AUClast，Cmax 及び Tmax を，副次 PK パラメータとして，T1/2，CL/F，Vz/F 及び Lambda_z を算出した。

セリチニブの AUCinf，AUClast 及び Cmax について，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。

PK 用の血液サンプルは，Day 1 と Day 15 の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144 及び 168 時間後に採取した。

血漿中のセリチニブ濃度は，定量下限（LLOQ）約 1.0 ng/mL のバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。LLOQ 未満の濃度は 0 として扱った。

- 安全性：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査及び ECG 検査に基づいて安全性を評価した。

統計手法

- 解析対象集団：
  - 最大の解析対象集団（FAS）：いずれかの投与に割り付けられたすべての被験者
  - 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
  - 薬物動態解析対象集団（PAS）：少なくとも 1 投与期で治験薬が投与され，当該期に以下のいずれの基準にも合致しない（PK プロファイルが評価可能な）被験者
    - 規定量の治験薬が投与されなかった被験者
    - 治験薬投与 4 時間以内に嘔吐した被験者
    - 主要又は副次 PK パラメータのうち，いずれも算出されず，セリチニブ濃度のデータが不十分であったと判断された被験者
    - 食後投与時の摂食量が 70%未満であった被験者
    - 治験薬投与 4 時間以内に摂食した被験者
- PK：

セリチニブの PK パラメータは，各投与後に得られた個々の濃度 - 時間プロファイルに基づき，ノンコンパートメント法により算出した。Tmax を除くすべての主要及び副次 PK パラメータについて，投与条件ごとに要約統計量［n，算術平均値，標準偏差，算術平均値の変動係数（CV），幾何平均値，幾何平均値の CV，中央値，最小値及び最大値］を示した。Tmax については，中央値，最小値及び最大値を示した。

空腹時投与（「reference」投与として投与 A）に対する食後投与（「test」投与として投与 B 又は C）のセリチニブの相対的バイオアベイラビリティを評価するために，対数変換した AUCinf, AUClast 及び Cmax を線形混合効果モデルで解析した。このモデルでは，投与条件，期間及び投与順を固定効果，被験者を変量効果とした。test 投与と reference 投与の最小二乗平均の差（test-reference）の点推定値及びその 90% CI を逆対数変換し，reference 投与に対する test 投与の幾何平均値の比（test/reference）の点推定値及びその 90% CI を算出した。Tmax については，test 投与と reference 投与の差（test-reference）の中央値及びその範囲を算出した。また，AUCinf，AUClast 及び Cmax について，個々の被験者での比（test/reference）並びに幾何平均の比及びその 90% Cl をプロットした。

- 安全性：

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）15.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本毒性基準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

登録された被験者 28 名のうち，27 名が治験実施計画書に従い本試験を完了した。有害事象のため，1 名が第 1 期完了後に治験薬の投与を中止した。

登録された被験者 28 名全員が FAS，SAF 及び PAS の対象となった。PK プロファイルが評価可能な被験者は，空腹時で 27 名，低脂肪食及び高脂肪食摂取時でそれぞれ 14 名であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の 28 名のうち，男性が 75.0%，白人が 67.9%を占め，年齢の中央値（範囲）は 36（21～55）歳であった。

安全性の結果

- 本試験の被験者に対し，セリチニブ 500 mg の単回投与は概ね安全で忍容性は良好であった。本試験で，死亡，重篤な有害事象又は他の重要な有害事象は認められなかった。
- SAF（28 名）の 17 名（60.7%）に有害事象が認められた。高頻度に報告された有害事象は下痢（7 名，25.0%），悪心（4 名，14.3%）及び頭痛（4 名，14.3%）であった。これらのうち，胃腸関連事象はすべて Grade 1 で，これらの事象に対して治療薬は使用されなかった。
  Grade 2 以上の有害事象は，Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が第 1 期完了後に 1 名（3.6%）に発現したのみであった。本事象は，治験責任医師により治験薬との関連はなしと判断され，セリチニブ単回投与 19 日後に消失した。当該被験者は，第 1 期完了後に本試験を中止した。
- 臨床検査の評価では，一過性の血清クレアチニン上昇は，5/28 名に認められた。いずれの事象も Grade 1 で，セリチニブ投与翌日（Day 2 又は Day 16）に発現した。本事象が第 1 期及び第 2 期のみ発現した被験者はそれぞれ 2 名であり，両期に発現した被験者は 1 名であった。
  一過性の血清クレアチニン上昇は，4 名では発現から 7 日以内に，1 名では発現から 33 日目に処置なしで消失した。
- バイタルサイン及び ECG 検査に臨床上問題となる変化を認めなかった。また，他の安全性に関する懸念も認められなかった。

PK の結果

- 低脂肪食摂取後にセリチニブを投与した時，空腹時と比較し AUCinf 及び AUClast は幾何平均値の比（推定値）で，それぞれ平均 58%及び 59%上昇した。Cmax の幾何平均値は，低脂肪食により平均 43%上昇した。
- 高脂肪食摂取後にセリチニブを投与した時，空腹時と比較し AUCinf 及び AUClast は幾何平均値の比で，それぞれ平均 73%及び 72%上昇した。Cmax の幾何平均値は，高脂肪食により平均 41%上昇した。
- AUCinf，AUClast 及び Cmax について，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比の 90% CI は，0.80～1.25 の範囲外であった。
- セリチニブの消失（Lambda_z 及び T1/2）は食事条件間で同様であった。セリチニブを食後及び空腹時に投与した時の T1/2 の幾何平均値は，34.2～36.2 時間の範囲であった。セリチニブの CL/F の幾何平均値は，空腹時では 72.3 L/hr であったが，セリチニブの曝露の増加に対応して，低脂肪食摂取後では 48.4 L/hr に，高脂肪食摂取後では 39.3 L/hr に低下した。食後に投与した時の Vz/F にも低下が認められた。

1.1.2 A2108 試験（評価資料）

1.1.2.1 試験概要

試験の標題

A randomized, open-label crossover study to evaluate the relative bioavailability of two new tablet formulations of LDK378 in comparison to the reference LDK378 capsule formulation and the effect of a light snack on the pharmacokinetics of LDK378 capsules in healthy subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，軽食摂取後にセリチニブカプセルを単回投与した時の空腹時に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者を対象に，空腹時にセリチニブ錠 Variant 1 を単回投与した時のセリチニブカプセルに対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- セリチニブカプセル（空腹時又は軽食摂取後）及びセリチニブ錠 Variant 1 の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，ランダム化，2 コホート，2 投与条件，2 期のクロスオーバー試験である。パート 1 では，軽食摂取後にセリチニブカプセルを単回投与した時の空

腹時に対する相対的バイオアベイラビリティを評価し，パート 2 では，空腹時にセリチニブ錠 Variant 1 を単回投与した時のセリチニブカプセルに対する相対的バイオアベイラビリティを 評価した。試験デザインをTable 1-2に示す。

各パートでは，被験者を 2 つの投与順のいずれかにランダムに割付け，Day 1（第 1 期）及び Day 17（第 2 期）の空腹時又は軽食後（投与 15 分前に摂食開始）にセリチニブ 750 mg（カプセル又は錠剤 Variant 1）を単回経口投与した。2 つの投与期の間に 16 日間のウォッシュアウト期を設定した。

なお，試験期間中に治験実施計画書が 改訂され，軽食摂取がセリチニブカプセルの薬物動態（PK）に及ぼす影響の検討（パート 1）の追加 ，並びにセリチニブカプセルに対するセリチニブ錠 Variant 2 の相対的バイオアベイラビリティの検討の削除が行われた。

Table 1-2 試験デザイン（A2108 試験）

スクリーニング	ベースライン 1	第 1 期	ウォッシュアウト	ベースライン 2	第 2 期	ウォッシュアウト	試験終了	安全性追跡調査
Day -21 to -2	Day -1	Day 1 単回投与	Day 2 to 15	Day 16	Day 17 単回投与	Day 18 to 23	Day 24	Day 47
パート 1								
投与順 1		A			D			
投与順 2		D			A			
パート 2								
投与順 1		A			B			
投与順 2		B			A			

Source：5.3.1.1-2-A2108 試験-Table 9-1

投与 A（reference 投与）：空腹時カプセル投与

投与 B（test 投与）：空腹時錠剤 Variant 1 投与

投与 D（test 投与）：軽食後カプセル投与

目標被験者数

24 名（各パートにそれぞれ 12 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

既往歴，身体検査，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査値に，臨床上問題となる異常が認められないと判断された 18～55 歳の男性及び女性を対象とした。女性は，閉経後又は生殖能力がなく［無月経の者（50 歳以上の女性は 12 ヵ月以上の継続，50 歳未満の女性は 2 年以上の継続）又は卵管結紮，両側卵巣摘出，子宮摘出のいずれかの施術歴を書面により確認できる者のうち，ホルモン補充療法を受けていない者と定義］，卵胞刺激ホルモン（FSH）及びエストラジオール（E2）の少なくとも一方の血清中濃度が閉経後女性の正常範囲内である者とした。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 150 mg カプセル（バッチ番号 1010002072）

セリチニブ 150 mg 錠 Variant 1（バッチ番号 X333 0913）

用量及び投与方法

10 時間以上の夜間絶食後の空腹時又は軽食後に，セリチニブ 750 mg（150 mg カプセル 5 個又は 150 mg 錠 5 個）を単回経口投与した。

投与（観察）期間

本試験の全期間は約 10 週間で，最長 21 日のスクリーニング期，24 日間の投与期（第 1 期から試験終了まで）及び安全性追跡調査期間（最終投与後 30 日間）で構成された。

評価項目

- PK：

セリチニブの主要な PK パラメータとして，AUCinf，AUClast，Cmax 及び Tmax を，副次 PK パラメータとして，T1/2，CL/F，Vz/F 及び Lambda_z を算出した。

セリチニブの AUCinf，AUClast 及び Cmax について，空腹時カプセル投与に対する軽食後カプセル投与，並びに空腹時カプセル投与に対する空腹時錠剤 Variant 1 投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。

PK 用の血液サンプルは，Day 1 と Day 17 の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144 及び 168 時間後に採取した。

血漿中のセリチニブ濃度は，定量下限（LLOQ）約 5 ng/mL のバリデートされたレーザーダイオード熱脱離-大気圧化学イオン化-タンデム質量分析（LDTD-APCI-MS/MS）を用いて測定した。LLOQ 未満の濃度は 0 として扱った。

- 安全性：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査及び ECG 検査に基づいて安全性を評価した。

統計手法

- 解析対象集団：
  - 最大の解析対象集団（FAS）：いずれかの投与に割り付けられたすべての被験者
  - 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
  - 薬物動態解析対象集団（PAS）：少なくとも 1 投与期で治験薬が投与され，当該期に以下のいずれの基準にも合致しない（PK プロファイルが評価可能な）被験者
    - 規定量の治験薬が投与されなかった被験者

- 治験薬投与 4 時間以内に嘔吐した被験者
- 主要又は副次 PK パラメータのうち，いずれも算出されず，セリチニブ濃度のデータが不十分であったと判断された被験者
- 軽食後投与時の摂食量が 75%未満であった被験者
- 治験薬投与 4 時間以内に摂食した被験者

- PK：

セリチニブの PK パラメータは，各投与後に得られた個々の濃度 - 時間プロファイルに基づき，ノンコンパートメント法により算出した。Tmax を除くすべての主要及び副次 PK パラメータについて，投与条件ごとに要約統計量［n，算術平均値，標準偏差，算術平均値の変動係数（CV），幾何平均値，幾何平均値の CV，中央値，最小値及び最大値］を示した。Tmax については，中央値，最小値及び最大値を示した。

空腹時カプセル投与（「reference」投与として投与 A）に対する軽食後カプセル投与（「test」投与として投与 D）並びに空腹時カプセル投与（「reference」投与として投与 A）に対する空腹時錠剤 Variant 1 投与（「test」投与として投与 B）のセリチニブの相対的バイオアベイラビリティを評価するために，対数変換した AUCinf，AUClast 及び Cmax を線形混合効果モデルで解析した。このモデルでは，投与条件，期間及び投与順を固定効果，被験者を変量効果とした。test 投与と reference 投与の最小二乗平均の差（test-reference）の点推定値及びその 90% CI を逆対数変換し，reference 投与に対する test 投与の幾何平均値の比（test/reference）の点推定値及びその 90% CI を算出した。Tmax については，test 投与と reference 投与の差（test-reference）の中央値及びその範囲を算出した。また，AUCinf，AUClast 及び Cmax について，個々の被験者での比（test/reference）並びに幾何平均の比及びその 90% Cl をプロットした。

- 安全性：

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）17.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本毒性基準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

登録された被験者 24 名（各パート 12 名）のうち，22 名（各パート 11 名）が治験実施計画書に従い本試験を完了した。パート 1 の 1 名は，いずれの投与期でも治験薬が投与されたが，Day 21 に同意撤回により本試験を中止した。パート 2 の 1 名は，投与第 2 期のベースライン時の尿中薬物検査陽性による治験実施計画書からの逸脱のため，本試験を中止した。

登録された被験者 24 名全員が FAS，SAF 及び PAS の対象となった。PK プロファイルが評価可能な被験者は，パート 1 で 12 名（AUClast のみ試験中止により 1 名除外），パート 2 の投与 A で 12 名，パート 2 の投与 B で 9 名（試験中止 1 名及び投与 4 時間以内の嘔吐 2 名を除外）であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

パート 1 の FAS の 12 名のうち，男性が 83.3%，白人が 66.7%を占め，年齢の中央値（範囲）は 42.0（24～49）歳であった。パート 2 の FAS の 12 名のうち，男性が 75.0%，白人が 83.3%を占め，年齢の中央値（範囲）は 34.0（22～48）歳であった。

PK の結果

パート 1

- 空腹時投与に対する軽食後投与のセリチニブカプセルの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.54（1.19，1.99），1.55（1.15，2.08）及び 1.45（1.15，1.82）と推定され，いずれも軽食により上昇した。
- Tmax の中央値は，空腹時投与は 6 時間，軽食後投与は 8 時間で，Tmax の差の中央値は約 2 時間であった。
- Vz/F の幾何平均値は，空腹時投与は 4100 L，軽食後投与は 3010 L と，軽食により 27%低下した。
- CL/F の幾何平均値は，空腹時投与は 79.9 L/hr，軽食後投与は 51.8 L/hr と，軽食により低下した。
- Lambda_z の幾何平均値は，空腹投与時で 0.0195 1/hr，軽食後投与時で 0.0172 1/hr と，軽食によりわずかに低下した。
- T1/2 の幾何平均値は，空腹投与時で 36 時間，軽食後投与時で 40 時間と，軽食により 13%延長した。

パート 2

- セリチニブカプセルに対するセリチニブ錠剤 Variant 1 の空腹時投与の AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 1.04（0.816，1.32），1.03（0.816，1.31）及び 1.03（0.859，1.24）と推定され，剤型間でこれらの PK パラメータの変化は最小限であった。

- Tmax の中央値は，カプセル投与は 9 時間，錠剤 Variant 1 投与は 10 時間で，Tmax の差の中央値は約 2 時間であった。
- Vz/F，CL/F，Lambda_z 及び T1/2 の幾何平均値の変化量は，いずれも 5%未満であった。

安全性の結果

本試験の被験者に対し，セリチニブ単回経口投与の忍容性は概ね良好であった。本試験では，死亡，重篤な有害事象又は他の重要な有害事象は報告されなかった。バイタルサイン，臨床検査値及び ECG 検査に臨床上問題となる変化は認めなかった。

- 有害事象
  - パート 1 の SAF（12 名）の 7 名（58.3%）に有害事象が認められた。SOC 別に高頻度にみられた事象は，「胃腸障害」（7 名，58.3%），「一般・全身障害および投与部位の状態」，「神経系障害」（各 2 名，16.7%）であった。Grade 3 の下痢が認められた 1 名は，投与日に 9 件の下痢が発現したが，同日に無処置で回復した。その他の有害事象はすべて Grade 1 又は 2 で，無処置で回復した。
  - パート 2 の SAF（12 名）の 10 名（83.3%）に有害事象が認められた。SOC 別に高頻度にみられた事象は，「胃腸障害」（8 名，66.7%），「神経系障害」（4 名，33.3%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（3 名，25.0%）であった。Grade 3 の下痢が認められた 1 名は，投与日に 11 件の下痢が発現したが，翌日までに無処置で回復した。その他の有害事象はすべて Grade 1 又は 2 で，無処置で回復した。
- 臨床検査
  - パート 1 の SAF（12 名）の 3 名（25.0%）に一過性の血清クレアチニン上昇が認められたが，いずれの事象も Grade 1 で，無処置で回復した。これらの 3 名の被験者の血液尿素窒素（BUN）値は基準範囲内に維持され，腎臓関連の有害事象は報告されなかった。
  - パート 2 の SAF（12 名）の 3 名（25.0%）に一過性の血清クレアチニン上昇が認められたが，いずれの事象も Grade 1 で，無処置で回復した。うち 1 名は，試験終了時の再測定で，血清クレアチニン値が 117.6 µmol/L（基準値の上限 114.9 µmol/L）であったが，ベースライン時の値（122.0 µmol/L）と同様であったため，治験責任医師により臨床的に問題ないと判断され，追加の測定は実施されなかった。これらの 3 名の被験者の BUN 値は正常範囲内に維持され，腎臓関連の有害事象は報告されなかった。

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 A2105 試験（評価資料）

2.1.1.1 試験概要

試験の標題

An open-label, single center, Phase I study to determine the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of LDK378 after a single oral administration of 750 mg [^{14}C] LDK378 in healthy male volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 放射性同位元素[^{14}C]で標識したセリチニブを経口投与した時の，セリチニブ及びその代謝物の排泄率及び排泄経路を尿及び糞便中のマスバランスを含めて検討する。
- 血中及び血漿中の総放射能並びに血漿中のセリチニブの薬物動態（PK）を検討する。
- 代謝経路を解明するために，血漿，尿及び糞便中のセリチニブの代謝物を定量化し，これらの構造を明らかにする。

副次目的

- 健康被験者にセリチニブを単回投与した時の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本試験は，健康男性を対象に 300 μCi の放射能を含有する[^{14}C]セリチニブ 750 mg を単回投与した時のセリチニブの ADME を検討する非盲検，単施設，第 I 相試験である。

Day 1 にセリチニブ 750 mg を単回投与した。PK 解析及び代謝物同定用に，血液及び血漿サンプルを Day 1 の投与前から Day 15 の複数の時点で採取した。排泄物は，ベースラインから本試験終了の前日又は当日まで採取した。

目標被験者数

6 名（評価可能な被験者 4 名以上）

対象疾患及び主要な組入れ基準

スクリーニングからベースラインの期間に，既往歴，身体検査，バイタルサイン，ECG 検査及び標準的な臨床検査値から，臨床上問題となる異常が認められないと判断された 18～55 歳の男性を対象とした。また，本試験の内容を理解し，同意書への署名が可能な者とした。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

[^{14}C] セリチニブ 150 mg カプセル（バッチ番号：AEUS/2012-0325）

用量及び投与方法

[^{14}C] セリチニブ 750 mg（150 mg カプセル 5 個）を Day 1 に単回経口投与した。

投与（観察）期間

本試験は，[^{14}C] セリチニブ 750 mg の単回投与後 15 日間の入院期間で構成された。Day 15 までの尿及び糞便からの放射能回収率が 90%未満であった場合，入院期間は Day 22 まで延長することとした。

評価項目

- PK 及び ADME の評価：
  - 血中及び血漿中の総放射能並びに血漿中のセリチニブ濃度に関する PK パラメータとして，Cmax，Tmax，T1/2，Tlast，AUClast，AUCinf，CL/F 及び Vz/F を算出した。
  - 尿中及び糞便中の累積放射能（マスバランス）を算出した。
  - 血漿中，尿中及び糞便中のセリチニブ代謝物を同定及び定量した。

血中，血漿中，尿中及び糞便中の総放射能は，液体シンチレーション計数法により測定した。血漿中のセリチニブ濃度は，定量下限（LLOQ）約 1.00 ng/mL のバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。LLOQ 未満の濃度は 0 として扱った。

- 安全性：

安全性は，有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査値），バイタルサイン，身体検査及び ECG 検査に基づき評価した。

統計手法

- 解析対象集団：
  - 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬投与の有無にかかわらず，投与に割り付けられたすべての被験者
  - 安全性解析対象集団（SAF）：[^{14}C] セリチニブが 1 回以上投与されたすべての被験者
- PK 及び ADME：

計画上のサンプリング時間及びノンコンパートメント法を用いて，血中及び血漿中の総放射能並びに血漿中のセリチニブ濃度に関する個々の PK パラメータを算出し，記述統計量を示した。

- 安全性：

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）15.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本毒性基準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

登録された 6 名全員が本試験を完了し，FAS 及び SAF の対象となった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の 6 名のうち，白人 5 名，黒人 1 名であった。年齢の中央値（範囲）は 27（22～45）歳であった。

安全性の結果

本試験において，死亡，重篤な有害事象又は他の重要な有害事象は認められなかった。

すべての被験者で有害事象が認められた。有害事象はすべて Grade 1 で，有害事象により本試験を中止した被験者はいなかった。最も高頻度に報告された有害事象は下痢（5 名）で，次いで腹部不快感（3 名）及び悪心（3 名）であった。

一過性の血清クレアチニン上昇は，3/6 名（1 名は Grade 2，2 名は Grade 1）に認められた。いずれの事象もセリチニブ投与翌日に発現し，試験終了までに消失した。

バイタルサイン及び ECG 検査に臨床的に重要な変化は認められなかった。

PK の結果

- PK 及び ADME：

血中及び血漿中の総放射能の PK パラメータをTable 2-1及びTable 2-2に，血漿中セリチニブの PK パラメータをTable 2-3に要約する。

Table 2-1 健康男性被験者に[^{14}C] セリチニブ 750 mg を単回経口投与した時の，全血中総放射能の PK パラメータ

被験者番号	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	Tlast (h)	AUC0-24h (ngEq・h/mL)
5000-00014	296	6	24	4600
5000-00016	664	6	24	11900
5000-00022	184	6	24	3410
5000-00024	314	6	24	5990
5000-00031	480	10	24	8960
5000-00032	498	6	24	8450
記述統計量				
平均値	406			7220
中央値	397	6	24	7220
標準偏差	173			3140
CV%	42.7			43.5

Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-3

後半の測定時点が不十分であったため，T1/2 及び AUCinf は算出できなかった。

Table 2-2 健康男性被験者に[^{14}C] セリチニブ 750 mg を単回経口投与した時の，血漿中総放射能の PK パラメータ

被験者番号	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq・h/mL)	AUCinf (ngEq・h/mL)
5000-00014	160	6	37.0	96	5120	6070
5000-00016	482	6	46.3	144	23730	26900
5000-00022	117	10	38.4	96	5220	6280
5000-00024	207	6	47.2	144	10100	11500
5000-00031	326	10	41.2	144	17500	19700
5000-00032	348	6	54.1	144	14700	16900
記述統計量						
平均値	273		44.0		12700	14500
中央値	267	6	43.7	144	12400	14200
標準偏差	137		6.43		7330	8170
CV%	50.0		14.6		57.6	56.2

Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-4

Table 2-3 健康男性被験者に[^{14}C] セリチニブ 750 mg を単回経口投与した時の，血漿中セリチニブの PK パラメータ

被験者番号	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ng・h/mL)	AUCinf (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
5000-00014	123	6	35.4	192	4140	4210	178	9100
5000-00016	411	6	45.5	336	21500	21600	34.8	2280
5000-00022	97.1	10	34.9	240	4860	4920	153	7690
5000-00024	161	12	37.2	240	7410	7470	100	5390
5000-00031	266	10	43.3	336	15700	15800	47.6	2970
5000-00032	307	6	51.0	336	13800	14000	53.7	3950
記述統計量								
平均値	228		41.2		11200	11300	94.5	5230
中央値	214	8	40.3	288	10600	10700	77.0	4670
標準偏差	122		6.44		6880	6900	59.7	2700
CV%	53.4		15.6		61.3	61.0	63.2	51.6

Source: 5.3.3.1-1-A2105 試験-Table 11-6

投与 6 時間後（放射能の Cmax）の循環放射能の 84%はセリチニブ未変化体であった。AUC0-144h に基づく総放射能に占めるセリチニブの割合は 82%であった。

- 尿中及び糞便中の排泄及びマスバランス：

全般的に，全被験者 6 名において良好なマスバランスが達成され（投与量の 92.3±1.6%），投与した放射能の 1.3%が尿中から，91.0%が糞便中から回収された。

- 代謝：

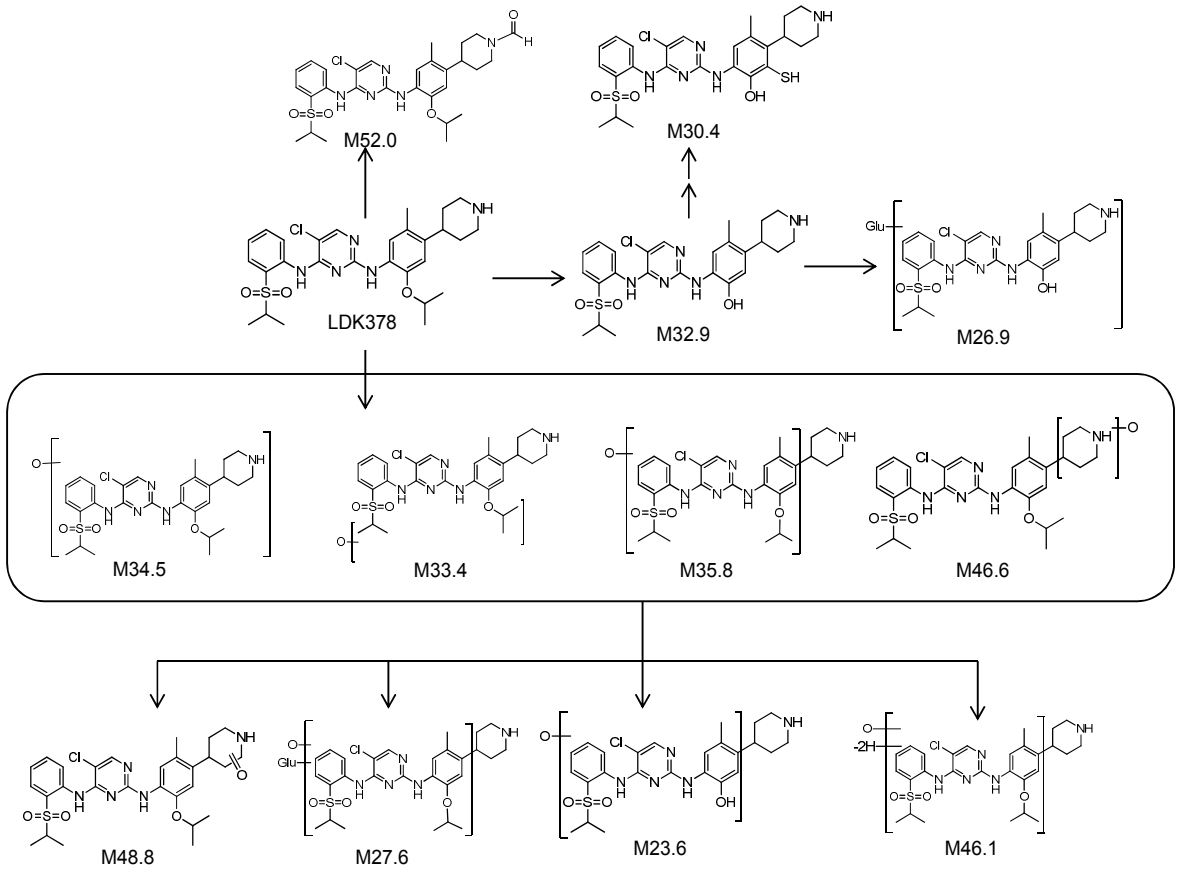
セリチニブの経口投与後，計 11 種の代謝物が血漿中に認められた。放射性同位元素で標識された成分のうち最も量が多いものはセリチニブで，総放射能の AUC の 75.9～89.1%を占め，平均値は 81.6%であった。代謝物はいずれも低濃度であり，放射能の AUC に対する寄与率が単独で 2.3%（平均値）を超える代謝物は認められなかった。代謝物 M46.6，M48.8 及び M52.0 は，これまでラット，サルのいずれにおいても認められていなかった。

セリチニブ経口投与後，計 10 種の代謝物が糞便中に検出された。放射性同位元素で標識された成分のうち最も量が多いものはセリチニブで，放射能投与量の 59.7～79.2%を占め，平均値は 68.0%であった。最も量が多い代謝物は，一酸素付加生成物である M35.8 及び O-脱アルキル化生成物である M23.6 で，それぞれ，放射能投与量の 6.5%及び 3.9%を占めた。他の代謝物はいずれも放射能の 2.2%以下であった。

尿中に回収された放射能が低かったため，尿中代謝物プロファイルを明らかにできなかった。

ヒトで認められたセリチニブの一次代謝経路は，一酸素付加，O-脱アルキル化及び N-ホルミル化であった。一次代謝物を含む二次代謝経路は，グルクロン酸抱合及び脱水素化であった。O-脱アルキル化後のチオール基付加も認められた。全般的な代謝スキームをFigure 2-1に示す。

Figure 2-1　　ヒトにおけるセリチニブの生体内変換スキーム



Source：5.3.3.1-1-A2105 試験-Figure 11-9

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A2104 試験（評価資料）

2.4.1.1 試験概要

試験の標題

An open-label, two-period, single-sequence study to estimate the effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of a single 450 mg oral dose of LDK378 in healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象に，セリチニブ 450 mg を単回経口投与した時のセリチニブの薬物動態（PK）に対するケトコナゾールの影響を検討する。

副次目的

セリチニブを単独投与した時及びケトコナゾールと併用した時のセリチニブ 450 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に実施した非盲検，2 期，単一順序試験で，各被験者自身での対照値を用いて評価した。試験デザインをTable 2-4に示す。

第 1 期では Day 1 にセリチニブ 450 mg を単独で単回投与した。14 日間のウォッシュアウトの後，第 2 期中の Day 18 にケトコナゾールとの併用でセリチニブ 450 mg を単回投与した。

Table 2-4 試験デザイン（A2104 試験）

スクリーニング	ベースライン 1	第 1 期	ウォッシュアウト	ベースライン 2	第 2 期	試験終了
Day -21 to Day -2	Day -1	Day 1： セリチニブ 450 mg 単回経口投与 Day 1 to Day 14： セリチニブ PK 検体採取	Day 2 to Day 13	Day 14	Day 15 to Day 28： ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口投与 Day 18： セリチニブ 450 mg 単回経口投与 Day 18 to Day 25，Day 28 to Day 30，Day 32： セリチニブ PK 検体採取	Day 32

Source：5.3.3.4-1-A2104 試験-Table 9-1

目標被験者数

19 名（評価可能な被験者 15 名以上）

対象疾患及び主要な組入れ基準

既往歴，身体検査，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査値に，臨床上問題となる異常が認められないと判断された 18～55 歳の男性及び女性を対象とした。女性は，閉経後又は生殖能力がなく［無月経の者（50 歳以上の女性は 12 ヵ月以上の継続，50 歳未満の女性は 2 年以上の継続）又は卵管結紮，両側卵巣摘出，子宮摘出のいずれかの施術歴を書面により確認できる者のうち，ホルモン補充療法を受けていない者と定義］，卵胞刺激ホルモン（FSH）及びエストラジオール（E2）の少なくとも一方の血清中濃度が閉経後女性の正常範囲内である者とした。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 150 mg カプセル（バッチ番号：AEUS/2012-0208）
ケトコナゾール 200 mg カプセル（バッチ番号：304340）

用量及び投与方法

Day 1 及び Day 18 にセリチニブ 450 mg を単回経口投与し，Day 15～Day 28 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。

投与（観察）期間

本試験の全期間は約 8 週間で，最長 21 日のスクリーニング期及び 32 日間の投与期（第 1 期から試験終了まで）で構成された。

評価項目

- PK：

セリチニブの主要 PK パラメータとして，AUCinf，AUClast，Cmax 及び Tmax を，副次 PK パラメータとして，T1/2，CL/F，Vz/F 及び Lambda_z を算出した。

セリチニブの AUCinf，AUClast 及び Cmax について，単独投与時に対するケトコナゾールとの併用投与時の幾何平均値の比及びその 90% 信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。

PK 用の血液サンプルは，Day 1 と Day 18 の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144，168，240，288 及び 336 時間後に採取した。

血漿中のセリチニブ濃度は，定量下限（LLOQ）約 1.0 ng/mL のバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。LLOQ を下回る濃度は 0 として扱った。

- 安全性：

有害事象（重症度，治験薬との関連性，妊娠を含む），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査及び ECG 検査に基づいて安全性を評価した。

統計手法

- 解析対象集団：
  - 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
  - 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
  - 薬物動態解析対象集団（PAS）：少なくとも 1 投与期で治験薬が投与され，当該期に以下のいずれの基準にも合致しない（PK プロファイルが評価可能な）被験者
    - 規定量の治験薬が投与されなかった被験者
    - 治験薬投与 6 時間以内に嘔吐した被験者
    - 第 2 期で規定されたすべてのケトコナゾール投与を受けなかった被験者
    - 主要又は副次 PK パラメータのうち，いずれも算出されず，セリチニブ濃度のデータが不十分であったと判断された被験者
- PK：

セリチニブの PK パラメータは，各投与後に得られた個々の濃度 - 時間プロファイルに基づき，ノンコンパートメント法により算出した。Tmax を除くすべての主要及び副次 PK パラメータについて，投与条件ごとに要約統計量［n，算術平均値，標準偏差，算術平均値の変動係数（CV），幾何平均値，幾何平均値の CV，中央値，最小値及び最大値］を示した。Tmax については，中央値，最小値及び最大値を示した。

セリチニブの PK パラメータに対するケトコナゾールの影響を評価するために，対数変換した AUCinf，AUClast 及び Cmax を線形混合効果モデルで解析した。このモデルでは，投与期 A（セリチニブ単独投与期）及び投与期 B（セリチニブとケトコナゾールの併用投与期）を固定効果，被験者を変量効果とした。投与期 B と投与期 A の最小二乗平均値の差（B - A）の点推定値及び

その 90% CI を逆対数変換し，投与期 A に対する投与期 B の幾何平均値の比（B/A）の点推定値及びその 90% CI を算出した。Tmax については，投与期 B と投与期 A の差（B-A）の中央値及びその範囲を算出した。また，AUCinf，AUClast 及び Cmax について，個々の被験者での比（B/A）並びに幾何平均値の比及びその 90% CI をプロットした。

- 安全性：

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）16.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本毒性基準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

登録された被験者 19 名全員が治験実施計画書に従って本試験を終了した。

登録された被験者 19 名全員が FAS，SAF 及び PAS の対象となった。PK プロファイルが評価可能な被験者は，第 1 期で 18 名，第 2 期で 19 名であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の 19 名のうち，男性が 90%，白人が 53%を占め，年齢の中央値（範囲）は 40（22～55）歳であった。

安全性の結果

本試験では，死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

- 有害事象

有害事象は 11 名（57.9%）に報告された。最も多く報告された器官別大分類（SOC）は，「胃腸障害」（7 名，36.8%）であった。最も高頻度に報告された有害事象は腹痛（3 名，15.8%）で，次いで下痢，排便回数減少，悪心及び嘔吐（各 2 名，10.5%）であった。嘔吐はいずれも Grade 1 で，1 名は第 1 期のセリチニブ投与後 6 時間以内に，もう 1 名は第 2 期のセリチニブ投与から 6 時間以上後に発現した。悪心については，第 1 期の Day 1 に 1 名が Grade 1，第 2 期の Day 18 にもう 1 名が Grade 2 を発現した。Grade 2 の悪心は，嘔吐した被験者の 1 名に発現した。その他の有害事象はすべて Grade 1 であった。

- 臨床検査

一過性の血清クレアチニン上昇は，15/19 名（78.9%）に認められた。これらの多くは，セリチニブ投与の翌日（Day 2 又は Day 19）に認められ，本事象を両期に発現した被験者は 8 名，第 2 期のみに発現した被験者は 7 名であった。一過性の血清クレアチニン上昇は，1 件の Grade 2 を除いてすべて Grade 1 で，本事象のすべては処置なしで正常値に回復した。これらの 15 名の被験者の血液尿素窒素（BUN）値は正常範囲内に維持され，腎臓関連の有害事象は報告されなかった。

尿酸値の上昇は 2 名（10.5%）に認められた。1 名は Grade 1 の尿酸値の上昇を発現し，もう 1 名は Grade 4 の尿酸値の上昇（607 µmol/L）が Day 2 に発現したが，腎臓関連の有害事象は報告されなかった。治験責任医師により，尿酸値の上昇の原因は不明であるものの，臨床的に問題ないと判断された。

好中球数の低下は 2 名（10.5%）に認められ，1 名は Grade 2 及び 3，もう 1 名は Grade 2 であった。好中球数の低下に伴う有害事象の報告はなく，ヘモグロビン値の減少及び血小板数の減少は伴わなかった。治験責任医師により，好中球数の低下は臨床的に問題ないと判断された。

- ECG 検査

ベースラインから 30 msec を超える QT 間隔延長が認められた被験者は 4 名であった。いずれの被験者でも，ベースラインから 30 msec を超える QTcF 間隔延長は認められず，QTcF 間隔も 450 msec を超えることはなかった。さらに，ベースラインから 60 msec を超える QT 及び QTcF 間隔延長は認められなかった。本試験において，いずれの被験者にも心電図関連の有害事象は報告されなかった。

PK の結果

- 主要な PK パラメータ：

濃度 - 時間プロファイルから，セリチニブの血漿中曝露量は，単独投与に比べケトコナゾールとの併用で高かったことから，ケトコナゾールがセリチニブの CYP3A による代謝を阻害したと考えられた。

セリチニブの単独投与時に対するケトコナゾールとの併用投与時の AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均値の比（90% CI）は，それぞれ 2.86（2.46，3.33），2.86（2.45，3.34）及び 1.22（1.07，1.39）と推定された。

Tmax の中央値は，セリチニブ単独投与時は 6 時間，ケトコナゾールとの併用投与時は 10 時間で，Tmax の差の中央値は約 2 時間であった。幾何平均 CV%で推定した AUC の被験者間のばらつきは，2 つの投与期で同等（セリチニブ単独投与時 43～44%，ケトコナゾールとの併用投与時 47%）であり，薬物相互作用による影響はほとんどないと考えられた。

- 副次的な PK パラメータ：
  - Vz/F の幾何平均値は，セリチニブの単独投与時で 5380 L，ケトコナゾールとの併用投与時で 2030 L と，併用により 62%低下した。

- 経口 CL/F の幾何平均値は，セリチニブの単独投与時で 78.1 L/hr，ケトコナゾールとの併用投与時で 27.1 L/hr と，併用により 65%低下した。
- セリチニブの Lambda_z の幾何平均値は，セリチニブの単独投与時で 0.0145 1/hr，ケトコナゾールとの併用投与時で 0.0133 1/hr と，併用期にわずかに低下した。
- T1/2 の幾何平均値は，セリチニブの単独投与時で 48 時間，ケトコナゾールとの併用投与時で 52 時間と，併用によりわずかに（9%）延長した。

2.4.2 A2106 試験（評価資料）

2.4.2.1 試験概要

試験の標題

An open-label, two-period, single-sequence study to estimate the effect of rifampin on the pharmacokinetics of a single 750 mg oral dose of LDK378 in healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象に，セリチニブ 750 mg を単回経口投与した時のセリチニブの薬物動態（PK）に対するリファンピシンの影響を検討する。

副次目的

健康被験者を対象に，セリチニブを単独投与した時及びリファンピシンと併用した時のセリチニブ 750 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を検討する。

探索目的

- リファンピシンの血漿中濃度の経時的推移を検討する。
- CYP3A4/5 活性の *in vivo* マーカーとして，4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度の経時的推移を検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に，リファンピシンの反復投与がセリチニブの PK に与える影響を検討した非盲検，2 期，単一順序試験で，各被験者自身の対照値を用い評価した。試験デザインをTable 2-5に示す。

第 1 期では，Day 1 にセリチニブ 750 mg を単独で単回投与した。14 日間のウォッシュアウトの後，第 2 期中の Day 21 にリファンピシンとの併用でセリチニブ 750 mg を単回投与した。

Table 2-5　　試験デザイン（A2106 試験）

スクリーニング	ベースライン 1	第 1 期	ウォッシュアウト	ベースライン 2	第 2 期	試験終了
Day -21 to Day -2	Day -1	Day 1： セリチニブ 750 mg 単回経口投与 Day 1 to Day 8： セリチニブ PK 検体採取	Day 2 to Day 13	Day 14	Day 15 to Day 28： リファンピシン 600 mg 経口投与 Day 15，18，21，22，28： リファンピシントラフ PK 検体採取 Day 21： セリチニブ 750 mg 単回経口投与 Day 21 to Day 28： セリチニブ PK 検体採取	Day 28

Source：5.3.3.4-2-A2106 試験-Table 9-1

目標被験者数

19 名（評価可能な被験者 15 名以上）

対象疾患及び主要な組入れ基準

既往歴，身体検査，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査値に，臨床上問題となる異常が認められないと判断された 18～55 歳の男性及び女性を対象とした。女性は，閉経後又は生殖能力がなく［無月経の者（50 歳以上の女性は 12 ヵ月以上の継続，50 歳未満の女性は 2 年以上の継続）又は卵管結紮，両側卵巣摘出，子宮摘出のいずれかの施術歴を書面により確認できる者のうち，ホルモン補充療法を受けていない者と定義］，卵胞刺激ホルモン（FSH）及びエストラジオール（E2）の少なくとも一方の血清中濃度が閉経後女性の正常範囲内である者とした。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 150 mg カプセル（ロット番号：AEUS/2012-0208）
リファンピシン 300 mg カプセル（ロット番号：70313A）

用量及び投与方法

Day 1 及び Day 21 にセリチニブ 750 mg を単回経口投与した。また，Day 15～Day 28 にリファンピシン 600 mg を連日経口投与した。

投与（観察）期間

本試験の全期間は約 7 週間で，最長 21 日のスクリーニング期及び 28 日間の投与期（第 1 期から試験終了まで）で構成された。

評価項目

- PK：

セリチニブの主要 PK パラメータとして，AUCinf，AUClast，Cmax 及び Tmax を，副次 PK パラメータとして，T1/2，CL/F，Vz/F 及び Lambda_z を算出した。

セリチニブの AUCinf，AUClast 及び Cmax について，単独投与時に対するリファンピシンとの併用投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。

PK 用の血液サンプルは，Day 1 及び Day 21 の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144 及び 168 時間後に採取した。

セリチニブ，リファンピシン及び 4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。定量下限（LLOQ）はセリチニブで約 1.0 ng/mL，リファンピシンで約 1.0 ng/mL，4β-ヒドロキシコレステロールで約 3.0 ng/mL であった。LLOQ 未満の濃度は 0 として扱った。

- 安全性：

有害事象（重症度，治験薬との関連性，妊娠を含む），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査及び ECG 検査に基づいて安全性を評価した。

統計手法

- 解析対象集団：
  - 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
  - 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者
  - 薬物動態解析対象集団（PAS）：少なくとも 1 投与期で治験薬が投与され，当該期に以下のいずれの基準にも合致しない（PK プロファイルが評価可能な）被験者
    - 規定量のセリチニブが投与されなかった被験者

- セリチニブ投与 6 時間以内に嘔吐した被験者
- 第 2 期で規定されたすべてのリファンピシン投与を受けなかった被験者
- 主要又は副次 PK パラメータのうち，いずれも算出されず，セリチニブ濃度のデータが不十分であったと判断された被験者

- PK：

セリチニブの PK パラメータは，各投与後に得られた個々の濃度-時間プロファイルに基づきノンコンパートメント法により算出した。Tmax を除くすべての主要及び副次 PK パラメータについて，投与条件ごとに要約統計量［n，算術平均値，標準偏差，算術平均値の変動係数（CV），幾何平均値，幾何平均値の CV，中央値，最小値及び最大値］を示した。Tmax については，中央値，最小値及び最大値を示した。

セリチニブの PK パラメータに対するリファンピシンの影響を評価するために，対数変換した AUCinf，AUClast 及び Cmax を線形混合効果モデルで解析した。このモデルでは，治療 A（セリチニブ単独投与）及び治療 B（リファンピシンとの併用投与）を固定効果，被験者を変量効果とした。治療 B と治療 A の最少二乗平均値の差（B-A）の点推定値及びその 90% Cl を逆対数変換し，治療 A に対する治療 B の幾何平均値の比（B/A）の点推定値及びその 90% Cl を算出した。Tmax については，治療 B と治療 A の差（B-A）の中央値及びその範囲を算出した。また，AUCinf，AUClast 及び Cmax について，個々の被験者での比（B/A）並びに幾何平均の比及びその 90% Cl をプロットした。

- 安全性：

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）15.1 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本毒性基準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

登録された被験者 19 名のうち，18 名が治験実施計画書に従い本試験を完了した。

登録された被験者 19 名全員が FAS，SAF 及び PAS の対象となった。PK プロファイルが評価可能な被験者は，第 1 期，第 2 期ともに 17 名であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の 19 名のうち，男性が 90%，白人が 74%を占め，年齢の中央値（範囲）は 33（21～52）歳であった。

安全性の結果

本試験では，死亡，重篤な有害事象又は他の重要な有害事象は報告されなかった。

- 有害事象

有害事象は 15 名（78.9%）に報告された。すべての有害事象は Grade 1 で，管理可能であった。セリチニブ 750 mg の単独投与時又はリファンピシン 600 mg との併用投与時に，Grade 2 以上の有害事象が発現した被験者はいなかった。治験薬の投与中止，休薬又は減量を要した有害事象は発現しなかった。

高頻度に報告された器官別大分類（SOC）は，「胃腸障害」（14 名，73.7%）及び「神経系障害」（7 名，36.8%）であった。高頻度に報告された有害事象は，悪心（10 名，52.6%），下痢（8 名，42.1%），頭痛（7 名，36.8%），嘔吐（3 名，15.8%）及び腹痛（3 名，15.8%）であった。

- 臨床検査

一過性の血清クレアチニン上昇は，4/19 名（21.1%）に認められ，すべて Grade 1 であった。本事象は，1 名では Day 2（セリチニブ投与翌日），Day 7，及び Day 22（セリチニブ投与翌日）に認められ，残り 3 名では Day 2 のみに認められた。いずれの事象も処置を要せず正常値に回復し，これらの 4 名の被験者の血液尿素窒素（BUN）値は正常範囲内で，腎臓関連の有害事象は報告されなかった。尿酸値の上昇（Grade 1）が 1 名に，スクリーニング時，Day 2，Day 14 及び Day 22 で発現した。好酸球の増加及びヘマトクリット値の上昇は，いずれも Day 22 に各 1 名に報告された。

好中球数の低下（Grade 2）は 2 名に認められ，いずれの被験者でも白血球数の低下（Grade 1）が認められた。好中球数の低下に伴う有害事象の報告はなく，ヘモグロビン数の低下及び血小板数の低下は伴わなかった。好中球数の低下は，治験責任医師により臨床的に問題ないと判断された。

- ECG 検査及びバイタルサイン

ベースラインから 30 msec を超える QT 間隔延長が認められた被験者は 4 名，ベースラインから 30 msec を超える QTcB 間隔延長が認められた被験者は 5 名であったが，いずれの被験者でもベースラインから 30 msec を超える QTcF 間隔延長は認められなかった。さらに，ベースラインから 60 msec を超える QT，QTcF 及び QTcB 間隔延長は認められず，これらの絶対値は 450 msec を超えることはなかった。心電図に関する有害事象は，いずれの被験者にも報告されなかった。

いずれの被験者にもバイタルサインに臨床的に問題となる変化は報告されなかった。

PK の結果

- 主要な PK パラメータ：

濃度-時間プロファイルから，リファンピシンとの併用時に，よりセリチニブ 750 mg 単回経口投与時の血漿中曝露量が低くなり，CYP3A が介在するセリチニブの代謝に対するリファンピシンの顕著な誘導作用が認められた。

セリチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセリチニブの AUCinf，AUClast 及び Cmax の幾何平均比の推定値（90% CI）は，それぞれ 0.30（0.23，0.39），0.31（0.24，0.40）及び 0.56（0.41，0.76）であった。これらの結果から，リファンピシンとの併用投与によりセリチニブの AUCinf，AUClast 及び Cmax が減少することが示された。

Tmax の中央値は，セリチニブ単独投与時で 8 時間，リファンピシンとの併用投与時で 6 時間と，併用により 2 時間短くなった。幾何平均 CV%より推定した AUC の個体間変動は，セリチニブの単独投与時に比べてリファンピシンとの併用投与時でより高い傾向が認められた。

- 副次的な PK パラメータ：
  - Vz/F の幾何平均値は，セリチニブ単独投与時は 3970 L，リファンピシンとの併用投与時は 10200 L と，併用により 2.6 倍増加した。
  - CL/F の幾何平均値は，セリチニブ単独投与時は 70.6 L/hr，リファンピシンとの併用投与時は 234 L/hr と，併用により 3.3 倍増加し，セリチニブの AUCinf の減少と一致していた。
  - セリチニブの終末相 Lambda_z の幾何平均値は，セリチニブ単独投与時で 0.0178 1/hr，リファンピシンとの併用投与時で 0.0228 1/hr と，併用によりわずかに増加した。
  - 終末相の T1/2 の幾何平均値は，セリチニブ単独投与時は 39 時間，リファンピシンとの併用投与時は 30 時間と，併用により 22%減少した。

探索的解析

CYP3A 活性の *in vivo* マーカーである 4β-ヒドロキシコレステロールの血漿中濃度を測定し，CYP3A 活性の経時的変化を検討した。4β-ヒドロキシコレステロール濃度の幾何平均値は，第 2 期のベースライン時（Day 14）は 23.5 ng/mL，試験終了時（Day 28）は 96.5 ng/mL と，リファンピシン投与期間中増加した。4β-ヒドロキシコレステロール濃度の増加は CYP3A 活性の増加に対応しており，リファンピシンの CYP3A に対する誘導作用が示された。

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

該当なし

4.2 非対照試験

4.2.1 A2201 試験（評価資料）

4.2.1.1 試験概要

試験の標題

A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 51 医療機関（米国，カナダ，フランス，ドイツ，イギリス，オランダ，イタリア，スペイン，シンガポール，日本，香港，韓国）

試験期間

2012 年 11 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～実施中
本書では，主解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの結果を示す。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者を対象に，治験責任医師判定に基づく奏効率（overall response rate，ORR）を指標にセリチニブの抗腫瘍効果を検討する。

副次目的

- 治験責任医師判定及び盲検化された独立画像判定機関（Blinded Independent Review Committee, BIRC）判定に基づく以下の抗腫瘍効果に関する項目：奏効期間（duration of response, DOR），病勢コントロール率（disease control rate，DCR），奏効までの期間（time to response, TTR），頭蓋内病変の奏効率（overall intracranial response rate，OIRR），BIRC 判定に基づく ORR

- セリチニブの安全性プロファイル
- 治験責任医師判定及び BIRC 判定に基づく無増悪生存期間（progression free survival，PFS）
- 全生存期間（overall survival，OS）

探索目的

- セリチニブの PK プロファイル
- 有効性評価項目及び安全性評価項目と曝露量の関係
- 有効性の予測に有用なバイオマーカーの探索
- 登録時に用いた FISH 法と新しい測定法（免疫組織化学法）による *ALK* 融合遺伝子の検査結果の一致率（可能な場合）
- 耐性化に関わるバイオマーカーの探索
- 患者の症状，身体機能及び肺癌患者の生活の質（quality of life，QOL）などの患者報告アウトカム（patient reported outcome，PRO）の変化

試験方法

本試験は，化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象に，セリチニブ 750 mg 経口投与の有効性及び安全性を検討する，多施設共同，非盲検，非対照，第 II 相試験である。

スクリーニング期に，Vysis ALK Break Apart FISH プローブキットを用いて *ALK* 融合遺伝子の有無を検査し，陽性と判断された被験者にセリチニブ 750 mg を 1 日 1 回，28 日間を 1 Cycle として反復投与した。減量は最大 3 回まで可能とし（600 mg QD，450 mg QD，300 mg QD），セリチニブの毒性により減量した場合は再増量できない計画とした。抗腫瘍効果は，8 週（2 Cycles）ごとに固形がんの治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST）（version 1.1）に基づき評価した。

安全性の追跡調査期間は，セリチニブの最終投与後 30 日間とした。病勢進行が確認される前に投与を中止した場合，8 週（2 Cycles）ごとに病勢進行が確認されるまで腫瘍評価を継続した。最終の腫瘍評価後は，3 ヵ月ごとに生存及び新たな抗腫瘍療法の開始を追跡調査した。

主解析は，すべての被験者が 24 週（6 Cycle）の投与を終了するか又は早期に中止した時点で実施することとした。

目標被験者数

137 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

18 歳以上の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（FISH 検査で陽性細胞の割合が 15%以上の場合）の局所進行性又は転移性の NSCLC 患者を対象とした。セリチニブの投与開始直前の治療はクリゾチニブとし，クリゾチニブ投与中又は最終投与後 30

日以内に病勢進行が認められた患者のみを対象とした。また，クリゾチニブによる一次治療後に化学療法を受け，その後さらにクリゾチニブの再投与を受けた患者も登録可能とした。化学療法による治療歴は 3 ラインまで，うち 1 つは白金製剤であることとした。中枢神経系への転移を有する患者については，症候性であるがコントロールされている場合，あるいは無症候性で局所療法を必要としない場合は登録可能とした。なお，CTCAE Grade 2 以上のコントロールされていない悪心，嘔吐，又は下痢を有する患者，間質性肺疾患又は肺臓炎を合併している若しくは既往歴を有する患者は除外した。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 150 mg カプセル

用量及び投与方法

セリチニブ 750 mg を 1 日 1 回，連日経口投与した。

投与（観察）期間

セリチニブの投与は，許容できない毒性が発現，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止，新たな抗腫瘍療法が開始，又は死亡するまで継続した。ただし，病勢進行が確認された場合でも，治験責任医師が投与継続のベネフィットがあると判断した場合に限り，セリチニブの投与を継続可能とした。

評価項目

- 有効性：

腫瘍縮小効果は，RECIST ver.1.1 に従い CT/MRI を用いて治験責任医師及び BIRC が判断した。CT 又は MRI スキャンは，ベースラインは投与開始前 28 日以内に，その後は 8 週ごと（各奇数 Cycle の Day 1）に実施した。また，ベースライン時に脳転移を有する被験者では，経静脈造影を用いた脳 CT 又は脳 MRI も実施した。完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）は，初回判定から 4 週間以上後に確認することとした。

セリチニブの抗腫瘍効果を評価するための主要評価項目は，治験責任医師判定に基づく ORR とした。主な副次評価項目は，治験責任医師及び BIRC 判定に基づく DOR，TTR，DCR，OIRR 並びに BIRC 判定に基づく ORR とした。その他の副次評価項目は，治験責任医師及び BIRC 判定に基づく PFS 並びに OS とした。有効性評価項目は以下のように定義した。

- ORR：最良総合効果で CR 又は PR が確認された被験者の割合
- DOR：奏効（CR 又は PR）が確定された被験者を対象とし，奏効が最初に確認された日から，進行（progressive disease，PD）が初めて確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間

- DCR：最良総合効果で CR，PR 又は安定（stable disease，SD）が確認された被験者の割合
- TTR：奏効が確定された被験者を対象とし，治験薬の初回投与日から CR 又は PR が最初に確認された日までの期間
- OIRR：ベースラインで測定可能な脳転移（脳内に少なくとも 1 つ以上の標的病変）を有する被験者を対象とし，頭蓋内転移病変の CR 又は PR が得られた被験者の割合
- PFS：治験薬の初回投与日から PD が最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間
- OS：治験薬の初回投与日から死亡日（死因は問わない）までの期間

- 安全性：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査，男性ホルモン検査，血液凝固検査），バイタルサイン，Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG（WHO）］performance status（PS），ECG 検査及び身体検査に基づいて安全性を評価した。

- PRO：

European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）及び Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）のベースラインからの変化量を評価した。

- PK：

セリチニブのトラフ濃度測定用の血液サンプルは，Cycle 1 の Day 1 及び Day 15，並びに Cycle 2-6 の Day 1 の投与前に全被験者から採取した。トラフ濃度の被験者内並びに被験者間変動を検討した。また，定常状態での平均トラフ濃度の四分位点で被験者を群分けし，各群の被験者背景を集計し，共変量を検討した。

- 有効性及び安全性と曝露量の関係

有効性と曝露量の関係は，ORR，DCR，PFS，及び TTR と平均トラフ濃度（四分位点で群分け）に基づき検討した。同様に，安全性と曝露量の関係は，臨床的に重要な有害事象と平均トラフ濃度に基づき検討した。

統計手法

- 解析対象集団
  - 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）及び安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）は，セリチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者とした。
  - 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）は，FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，ベースライン及びセリチニブの投与開始から 7 週間以降（PD が確認されない場合）に腫瘍が適切に評価された被験者とした。

- 薬物動態解析対象集団（PK analysis set，PAS）は，FAS のうち，評価可能な PK サンプルが少なくとも 1 つ得られた被験者とした。

- 抗腫瘍効果

期待奏効率を 38%，有効性が不十分であると考えられる閾値奏効率を 25%とし，二項分布（正確確率）に基づく有意水準 0.025 の片側検定を用いて，統計的仮説（H_0: ORR ≤ 25% vs. H_1: ORR > 25%）を検証した。仮説検定に必要な 137 名の被験者のうち，45 名以上に奏効が認められた場合（ORR の推定値 = 32.8%）に，帰無仮説が棄却される計画とした。本解析では，FAS を対象に，治験責任医師判定に基づく ORR の点推定値と正確な 95%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。また，帰無仮説が棄却された場合，PPS を対象に，治験責任医師判定に基づく ORR の点推定値と正確な 95% CI を算出した。BIRC 判定に基づく ORR についても，FAS 及び PPS を対象に，点推定値と正確な 95% CI を算出した。

DCR 及び OIRR は，ORR と同様に点推定値と正確な 95% CI を算出した。DOR は，Kaplan-Meier 法を用いて図示するとともに，中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の DOR 率，並びにそれぞれの 95% CI を表に示した。PFS 及び OS についても，DOR と同様に集計した。TTR は，2 ヵ月間隔で記述統計量を示した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）17.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

セリチニブを投与された被験者は 140 名であり，データカットオフ日時点で 75 名（53.6%）の被験者がセリチニブの投与を継続していた。投与を中止した 65 名で最も割合の高かった中止理由は病勢進行（26.4%），次いで有害事象（7.1%）であった。死亡による投与中止は 5 名（3.6%）に報告されたが，死亡理由は，4 名が病勢進行，1 名が呼吸不全であった。140 名でのフォローアップ期間（最終観察日－初回投与日）の中央値（範囲）は 7.39（0.1～14.0）ヵ月であった。

登録されたすべての被験者（140 名）を FAS 及び SAF とした。治験責任医師判定に基づく PPS は 128 名（91.4%）で，除外理由はベースライン後の腫瘍評価未実施（9 名）及び Vysis ALK Break Apart FISH 検査で *ALK* 融合遺伝子陰性（3 名）であった。BIRC 判定に基づく PPS は 104 名（74.3%）で，主な除外理由はベースライン時に測定可能病変なし（24 名）及びベースライン後の腫瘍評価未実施（9 名）であった。PAS は 135 名（96.4%）であった。

人口統計学的特性：

FAS での年齢の中央値（範囲）は 51.0（29～80）歳で，65 歳未満の被験者の割合は 87.1%であった。女性の割合は 50.0%で，白人の割合は 60.0%，アジア人の割合は 37.9%であった。

疾患特性：

大部分（92.1%）の被験者は腺癌で，転移頻度の高かった部位は脳（71.4%），骨（57.9%），リンパ節（52.1%），肝臓，胸膜（各 37.1%），肺（33.6%）であった。初回診断からセリチニブ初回投与までの期間の中央値は 26.2 ヵ月，直近の再発からセリチニブの初回投与までの期間の中央値は 1.2 ヵ月で，大部分の被験者でセリチニブ投与開始時に病勢が進行していた。

前治療として手術を受けていた被験者は 26.4%，放射線療法を受けていた被験者は 70.7%であった。多くの被験者（56.4%）は，3 ライン以上の抗悪性腫瘍薬による治療歴を有していた。全被験者がクリゾチニブを投与されており，クリゾチニブ以外で最も多く用いられた前治療は，ペメトレキセド（81.4%），シスプラチン（63.6%），カルボプラチン（57.1%）であった。

有効性の結果：

- FAS において，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は 3 名，PR は 49 名で，ORR（95% CI）は 37.1%（29.1，45.7）であった。この結果は，二項分布（正確確率）に基づく有意水準 0.025 の片側検定で統計学的に有意であり（$p < 0.001$），本試験の主要目的を達成した。
- PPS のうち，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で，CR は 3 名，PR は 49 名で，ORR（95% CI）は 40.6%（32.0，49.7）であった。
- BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR はみられず，PR は 48 名で，ORR（95% CI）は 34.3%（26.5，42.8）であった。また，PPS での ORR（95% CI）は 46.2%（36.3，56.2）であった。
- FAS における治験責任医師判定に基づく DCR（95% CI）は 77.1%（69.3，83.8）であり，BIRC 判定に基づく DCR（95% CI）は 64.3%（55.8，72.2）と同様であった。
- FAS において，治験責任医師判定に基づく奏効が得られた被験者（52 名）の DOR の中央値（95% CI）は 9.2 ヵ月（5.6，NE），BIRC 判定に基づく奏効が得られた被験者（48 名）の DOR の中央値（95% CI）は 9.2 ヵ月（5.5，NE）であった。
- 治験責任医師判定に基づき奏効が確定された被験者（52 名）の TTR の中央値（範囲）は 1.8 ヵ月（1.6～5.6）で，82.7%の被験者でセリチニブの投与開始後 2 ヵ月以内に奏効が得られていた。BIRC 判定に基づき奏効が確定された被験者（48 名）でも同様に，TTR の中央値（範

囲）は 1.8 ヵ月（1.6～3.7）で，85.4%の被験者でセリチニブの投与開始後 2 ヵ月以内に奏効が得られていた。

- 治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 5.7 ヵ月（5.3，7.4）で，8 ヵ月無増悪生存率（95% CI）は 36.3%（27.1，45.5）であった。BIRC 判定に基づく結果も同様に，PFS の中央値（95% CI）は 6.1 ヵ月（5.4，7.4）で，8 ヵ月無増悪生存率（95% CI）は 38.1%（28.5，47.7）であった。
- OS の中央値（95% CI）は 14.0 ヵ月（10.3，14.0）であった。データカットオフ日時点で打ち切りとされていた被験者は 101 名（72.1%）で，100 名は生存，1 名は追跡不能であった。
- ベースライン時に測定可能な病変を有し，ベースライン後に少なくとも 1 回以上腫瘍が評価された 124 名のうち，治験責任医師判定で腫瘍縮小が認められた被験者は 92 名（74.2%）で，多くの被験者でベースラインから 30%以上の縮小が認められた。BIRC 判定では，100 名のうち腫瘍縮小が認められた被験者は 85 名（85.0%）であり，多くの被験者でベースラインから 30%以上の縮小が認められた。
- ORR，DOR，及び PFS の部分集団（実施地域，年齢，性別，人種，脳転移の有無，前治療数，ECOG（WHO）PS，治験責任医師判定に基づく腫瘍径，標的病変数）解析では，部分集団間の点推定値の差が小さく，95% CI も重なっており，臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- ベースライン時に治験責任医師により標的病変とされた脳転移は 20 名に認められ，治験責任医師判定に基づく OIRR は 35.0%（2 名で CR，5 名で PR）であった。BIRC により標的病変とされた脳転移は 32 名に認められ，BIRC 判定に基づく OIRR は 31.3%（10 名で PR）であった。

安全性の結果：

- SAF（140 名）での曝露期間の中央値（範囲）は 6.5 ヵ月（0.1～13.8）であった。
- 1 回以上の減量を要した 70 名（50.0%）で，最も割合が高かった減量理由は有害事象（85.7%）であった。初回減量までの期間の中央値（範囲）は 1.5 ヵ月（0.2～11.1）であった。
- 1 回以上の休薬を要した 102 名（72.9%）で，最も割合が高かった休薬理由は有害事象（87.3%）であった。休薬回数の中央値（範囲）は 2.0 回（1.0～95.0）であった。初回休薬までの期間の中央値（範囲）は 1.4 ヵ月（0.1～7.5）で，69.6%の被験者が投与開始から 2 ヵ月以内に休薬を要した。
- すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。発現率の高かった PT 別の有害事象（≥ 25%）は下痢（80.0%），悪心（79.3%），嘔吐（62.1%），ALT 増加，食欲減退（各 40.0%），疲労（32.9%），体重減少（32.1%），腹痛（30.7%），AST 増加（30.0%）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 であった。

- Grade 3 以上の有害事象は，94 名（67.1%）に発現した。発現率の高かった PT 別の有害事象（≥ 3%）は ALT 増加（13.6%），γ－GTP 増加（12.1%），下痢，悪心，疲労（各 6.4%），AST 増加，呼吸困難（各 5.0%），嘔吐，体重減少，無力症（各 4.3%），食欲減退，肺炎，心嚢液貯留（各 3.6%）であった。
- 副作用は 135 名（96.4%）に発現した。発現率の高かった PT 別の副作用（≥ 25%）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。これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 であった。
- Grade 3 以上の副作用は 64 名（45.7%）に発現した。発現率の高かった PT 別の副作用（≥ 3%）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%），嘔吐（4.3%），疲労（3.6%）であった。
- 治療中又はセリチニブの最終投与から 30 日以内の死亡は，17 名（12.1%）に報告された。17 名中 15 名は病勢進行により死亡した。その他の死因は呼吸不全及び肺炎で，肺炎は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。
- 重篤な有害事象は 51 名（36.4%）に発現した。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 2%）は，発熱（5.0%），呼吸困難（4.3%），肺炎（3.6%），腹痛，無力症，脱水，悪心，非心臓性胸痛，肺臓炎，嘔吐（各 2.1%）であった。
- 重篤な副作用は 25 名（17.9%）に発現した。2 名以上に認められた事象は，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。
- 投与中止に至った有害事象は 10 名（7.1%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象により投与を中止した被験者は 8 名（5.7%）で，2 名以上に発現した事象は悪心及び肺臓炎（各 2 名）であった。
- 休薬又は減量を要した有害事象は 101 名（72.1%）に発現した。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 5%）は嘔吐，ALT 増加（各 26.4%），悪心（22.9%），下痢（17.1%），AST 増加（14.3%），腹痛，疲労（各 5.0%）であった。
- Grade 3 以上の休薬又は減量を要した有害事象は 55 名（39.3%）に発現した。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 3%）は ALT 増加（13.6%），下痢（5.0%），AST 増加，悪心（各 4.3%），嘔吐（3.6%）であった。
- 肝毒性：肝毒性に関する事象は 73 名（52.1%）に発現し，Grade 3 以上の事象は 35 名（25.0%）に発現した。治験薬と関連ありと判断された事象は 68 名（48.6%）に認められた。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 15%）は ALT 増加，AST 増加，γ－GTP 増加であった。
  - 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。
  - 重篤な肝毒性に関する事象は 4 名（2.9%）に発現し，いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。これらのうち 3 名は休薬後に回復し，1 名は 750 mg のまま，2 名は

600 mg に減量して投与を再開した。もう 1 名の被験者は，セリチニブの最終投与後の追跡期間中に重篤な肝毒性に関する事象を発現した。

- 肝毒性に関する事象により投与を中止した被験者は，Grade 4 のγ－GTP 増加が発現した 1 名のみで，本事象は治験薬と関連ありと判断された。
- 肝毒性に関する事象の多く（44 名，31.4%）は，休薬により管理可能であったが，14 名（10.0%）は減量を要した。
- 肝毒性に関する事象と同時にトランスアミナーゼ及び総ビリルビンが上昇した被験者はいなかった。

- 間質性肺疾患／肺臓炎：間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象は 3 名（2.1%）に発現した。いずれも重篤な肺臓炎で，2 名は治験薬と関連ありと判断された。3 名のうち 2 名は治験薬の投与中止に至ったが，もう 1 名は休薬中（21 日間）に消失し，セリチニブ 750 mg の投与を再開した。
- QT 間隔延長：QT 間隔延長に関する事象は 9 名（6.4%）に発現し，うち 8 名（5.7%）は治験薬と関連ありと判断された。重篤な事象はなく，治験薬の投与中止に至った事象や休薬又は減量を要した事象もなかった。
  - 線形回帰による心拍数の補正（QTcP）を用いた ECG データの中央解析では，QTcP がベースライン後に新たに 480 msec を超えた被験者は 3 名（2.2%）で，500 msec を超えた被験者はいなかった。QTcP のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は 7 名（5.1%）であった。
  - 定常状態の Cmin の中央値（1180 ng/mL）に相当する時点（Cycle 2 Day 1）の QTc データの PK/PD 解析から，QTcP 間隔延長がセリチニブの血漿中濃度に依存することが示唆された。QTcP のベースラインからの平均変化量は 15.1 msec と推定され，その両側 90% CI の上限は 20 msec を超えなかった。
- 高血糖：高血糖に関する事象は 11 名（7.9%）に発現した。Grade 1 の高血糖及び糖尿病（各 1 名）を除き，いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。Grade 3 以上の事象 は 5 名（3.6%）に発現し，いずれもステロイド剤が併用されており，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。高血糖に関する重篤な事象はなく，治験薬の投与中止に至った事象や休薬又は減量を要した事象もなかった。
- 徐脈：徐脈に関する事象は 10 名（7.1%）に発現し，9 名（6.4%）に発現した心電図 QT 延長は治験薬と関連ありと判断された。徐脈に関する重篤な事象はなく，治験薬の投与中止に至った事象や休薬又は減量を要した事象もなかった。

PRO の結果：

- LCSS の肺癌の症状に関する PRO スコアに，投与期間を通じて，ベースラインからの改善が認められた。LCSS の評価をベースラインとベースライン後少なくとも 1 回行った被験者は

122 名で，ベースラインからの最大変化で LCSS total score が改善した被験者は 95 名（77.9%）で，疼痛，呼吸困難，咳嗽のスコアにも同様の改善が認められた。

- EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコアのベースラインからの平均変化量は，投与期間を通じて 0 付近で推移し，全般的に QOL の維持が認められた。EORTC QLQ-C30 の評価をベースラインとベースライン後少なくとも 1 回行った被験者は 125 名で，ベースラインからの最大変化で全般的健康状態/QOL が改善した被験者は 69 名（55.2%），悪化した被験者は 26 名（20.8%），変化なしが 30 名（24.0%）であった。身体機能，社会機能でも同様の傾向が認められた。

PK/PD の結果：

- セリチニブ 750 mg QD を反復投与した時のセリチニブの血漿中濃度は，投与開始から約 15 日で定常状態に達すると考えられた。
- セリチニブのトラフ濃度の個体内及び個体間の変動係数は，それぞれ 34%及び 46%であった。
- 被験者背景は，セリチニブの定常状態平均トラフ濃度で群分けした群間でほぼ同様であったが，女性及び体重の軽い被験者は高濃度の群でより多く認められた。
- 曝露量と有効性の関連について，定常状態平均トラフ濃度で群分けし，群間で有効性の評価項目（ORR，DCR，PFS 及び TTR）を比較した結果，明らかな関連性は認められなかった。
- 安全性と曝露量の関連について，定常状態平均トラフ濃度で分けた群ごとに臨床的に重要な有害事象を集計した結果，QT 間隔延長に関する事象及び高血糖に関する事象の発現率に曝露量との明らかな関連性は見られなかったが，ALT 及び AST 増加の発現率は曝露量に比例する傾向が認められた。

4.2.1.2

有害事象の概要をTable 4-1に示す。

Table 4-1　有害事象の概要（A2201 試験，SAF）

有害事象	N = 140, n (%)
死亡	17 (12.1)
重篤な有害事象	51 (36.4)
有害事象	140 (100)
Grade 3 以上の有害事象	94 (67.1)
治験薬と関連がある有害事象	135 (96.4)
休薬又は減量を要した有害事象	101 (71.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (7.1)

Source：5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.21

全被験者の 10%以上又は Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の 2%以上に発現した有害事象発現例数及び発現率をTable 4-2に示す。

Table 4-2 全被験者の 10%以上又は Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の 2%以上に発現した有害事象発現例数・発現率（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 12-5

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

4.2.2 A2203 試験（評価資料）

4.2.2.1 試験概要

試験の標題

A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 41 医療機関（オーストラリア，ベルギー，フランス，香港，イタリア，日本，ニュージーランド，ノルウェー，ロシア，シンガポール，韓国，スペイン，スウェーデン，タイ，台湾，米国）

試験期間

2012 年 12 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～実施中
本書では，主解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの結果を示す。

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者を対象に，治験責任医師判定に基づく奏効率（overall response rate，ORR）を指標にセリチニブの抗腫瘍効果を検討する。

副次目的

- 治験責任医師判定及び盲検化された独立画像判定機関（Blinded Independent Review Committee, BIRC）判定に基づく以下の抗腫瘍効果に関する項目：奏効期間（duration of response, DOR），病勢コントロール率（disease control rate，DCR），奏効までの期間（time to response, TTR），頭蓋内病変の奏効率（overall intracranial response rate，OIRR），BIRC 判定に基づく ORR
- セリチニブの安全性プロファイル

- 治験責任医師判定及び BIRC 判定に基づく無増悪生存期間（progression free survival，PFS）
- 全生存期間（overall survival，OS）

探索目的

- セリチニブの PK プロファイル
- 有効性評価項目及び安全性評価項目と曝露量の関係
- 有効性の予測に有用なバイオマーカーの探索
- 登録時に用いた FISH 法と新しい測定法（免疫組織化学法）による *ALK* 融合遺伝子の検査結果の一致率（可能な場合）
- 耐性化に関わるバイオマーカーの探索
- 患者の症状，身体機能及び肺癌患者の生活の質（quality of life，QOL）などの患者報告アウトカム（patient reported outcome，PRO）の変化

試験方法

本試験は，クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象に，セリチニブ 750 mg 経口投与の有効性及び安全性を検討する，多施設共同，非盲検，非対照，Simon 2-stage，第 II 相試験である。

スクリーニング期に，Vysis ALK Break Apart FISH プローブキットを用いて *ALK* 融合遺伝子の有無を検査し，陽性と判断された被験者にセリチニブ 750 mg を 1 日 1 回，28 日間を 1 Cycle として反復投与した。減量は最大 3 回まで可能とし（600 mg QD，450 mg QD，300 mg QD），セリチニブの毒性により減量した場合は再増量できない計画とした。抗腫瘍効果は，8 週（2 Cycles）ごとに固形がんの治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST）（version 1.1）に基づき評価した。

安全性の追跡調査期間は，セリチニブの最終投与後 30 日間とした。病勢進行が確認される前に投与を中止した場合，8 週（2 Cycles）ごとに病勢進行が確認されるまで腫瘍評価を継続した。最終の腫瘍評価後は，3 ヵ月ごとに生存及び新たな抗腫瘍療法の開始を追跡調査した。

本試験では，Simon 2-stage デザインを採用した。第 1 ステージでは 43 名の被験者を登録し，24 週（6 Cycles）の投与を終了する前に早期に投与中止したか又は奏効が確定した場合を除き，24 週までのデータを独立データモニタリング委員会が評価した。奏効が認められた被験者が 17 名以上であった場合は，第 2 ステージに進むこととした。第 2 ステージでは 62 名以上の被験者を追加登録し，本試験に登録されたすべての被験者（計 105 名以上）が 24 週（6 Cycles）の投与を終了するか又は早期に中止した時点で主解析を行う計画とした。

目標被験者数

105 名（第 1 ステージ 43 名，第 2 ステージ 62 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

18 歳以上のクリゾチニブによる治療歴のない，*ALK* 融合遺伝子陽性（FISH 検査で陽性細胞の割合が 15%以上の場合）の局所進行性又は転移性の NSCLC 患者を対象とした。セリチニブの投与開始直前の治療は化学療法のみとし，投与中又は最終投与後に病勢進行が認められた患者を対象とした。化学療法による治療歴は 3 ラインまで，うち 1 つは白金製剤であることとした。また，2[redacted]年[redacted]月[redacted]日の治験実施計画書改訂[redacted]により，化学療法による治療歴のない患者も登録可能とした。中枢神経系への転移を有する患者については，症候性であるがコントロールされている場合，あるいは無症候性で局所療法を必要としない場合は登録可能とした。なお，CTCAE Grade 2 以上のコントロールされていない悪心，嘔吐，又は下痢を有する患者，間質性肺疾患又は肺臓炎を合併している若しくは既往歴を有する患者は除外した。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 150 mg カプセル

用量及び投与方法

セリチニブ 750 mg を 1 日 1 回，連日経口投与した。

投与（観察）期間

セリチニブの投与は，許容できない毒性が発現，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止，新たな抗腫瘍療法が開始，又は死亡するまで継続した。ただし，病勢進行が確認された場合でも，治験責任医師が投与継続のベネフィットがあると判断した場合に限り，セリチニブの投与を継続可能とした。

評価項目

- 有効性：

腫瘍縮小効果は，RECIST ver.1.1 に従い CT/MRI を用いて治験責任医師及び BIRC が判断した。CT 又は MRI スキャンは，ベースラインは投与開始前 6 週間以内に，その後は 8 週ごと（各奇数 Cycle の Day 1）に実施した。また，ベースライン時に脳転移を有する被験者では，経静脈造影を用いた脳 CT 又は脳 MRI も実施した。完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）は，初回判定から 4 週間以上後に確認することとした。

セリチニブの抗腫瘍効果を評価するための主要評価項目は，治験責任医師判定に基づく ORR とした。主な副次評価項目は，治験責任医師及び BIRC 判定に基づく DOR，TTR，DCR，OIRR 並びに BIRC 判定に基づく ORR とした。その他の副次評価項目は，治験責任医師及び BIRC 判定に基づく PFS 並びに OS とした。有効性評価項目は以下のように定義した。

- ORR：最良総合効果で CR 又は PR が確認された被験者の割合

- DOR：奏効（CR 又は PR）が確定された被験者を対象とし，奏効が最初に確認された日から，進行（progressive disease，PD）が初めて確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間
- DCR：最良総合効果で CR，PR 又は安定（stable disease，SD）が確認された被験者の割合
- TTR：奏効が確定された被験者を対象とし，治験薬の初回投与日から CR 又は PR が最初に確認された日までの期間
- OIRR：ベースラインで測定可能な脳転移（脳内に少なくとも 1 つ以上の標的病変）を有する被験者を対象とし，頭蓋内転移病変の CR 又は PR が得られた被験者の割合
- PFS：治験薬の初回投与日から PD が最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間
- OS：治験薬の初回投与日から死亡日（死因は問わない）までの期間

- 安全性：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，妊娠検査，男性ホルモン検査，血液凝固検査），バイタルサイン，Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG（WHO）］performance status（PS），ECG 検査及び身体検査に基づいて安全性を評価した。

- PRO：

European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）及び Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）のベースラインからの変化量を評価した。

- PK：

セリチニブのトラフ濃度測定用の血液サンプルは，Cycle 1 の Day 1 及び Day 15，並びに Cycle 2-6 の Day 1 の投与前に全被験者から採取した。トラフ濃度の被験者内並びに被験者間変動を検討した。また，定常状態での平均トラフ濃度の四分位点で被験者を群分けし，各群の被験者背景を集計し，共変量を検討した。

- 有効性及び安全性と曝露量の関係：

有効性と曝露量の関係は，ORR，DCR，PFS，及び TTR と平均トラフ濃度（四分位点で群分け）に基づき検討した。同様に，安全性と曝露量の関係は，臨床的に重要な有害事象と平均トラフ濃度に基づき検討した。

統計手法

- 解析対象集団
  - 最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）及び安全性解析対象集団（safety analysis population，SAF）は，セリチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

- 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set，PPS）は，FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，ベースライン及びセリチニブの投与開始から 7 週間以降（PD が確認されない場合）に腫瘍が適切に評価された被験者とした。
- 薬物動態解析対象集団（PK analysis set，PAS）は，FAS のうち，評価可能な PK サンプルが少なくとも 1 つ得られた被験者とした。

- 抗腫瘍効果

期待奏効率を 50%，有効性が不十分であると考えられる閾値奏効率を 35%とし，期待値最小化規準による Simon 2-stage デザインに基づく有意水準 0.05 の片側検定を用いて，統計的仮説（H_0: ORR ≤ 35% vs. H_1: ORR > 35%）を検証した。仮説検定に必要な 105 名の被験者のうち，45 名以上に奏効が認められた場合（ORR の推定値 = 42.9%）に，帰無仮説が棄却される計画とした。主解析は FAS を対象とし，治験責任医師判定に基づく ORR の一様最小分散不偏推定量（uniformly minimum variance unbiased estimator，UMVUE）と 90%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。また，ORR の純粋な点推定値と Clopper-Pearson の 90% CI 及び 95% CI を算出した。FAS を対象とする主解析で統計的有意性が示された場合，補足的解析として PPS を対象に同様の解析を実施した。なお，BIRC 判定に基づく ORR についても，FAS 及び PPS を対象に，同様の解析を実施した。

DCR 及び OIRR は，点推定値と正確な 95% CI を算出した。DOR は，Kaplan-Meier 法を用いて図示するとともに，中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の DOR 率，並びにそれぞれの 95% CI を表に示した。PFS 及び OS についても，DOR と同様に集計した。TTR は，2 ヵ月間隔で記述統計量を示した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）17.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

第 1 ステージでは 43 名が登録され，29 名（67.4%）で奏効が確認されたため，第 2 ステージに移行した。本試験に登録された被験者は計 124 名であり，全員がセリチニブを投与され，データカットオフ日時点で 91 名（73.4%）がセリチニブの投与を継続していた。投与を中止した被験者 33 名（26.6%）で最も割合の高かった中止理由は病勢進行 17 名（13.7%），次いで有害事象 7 名（5.6%）であった。死亡による中止は 5 名に報告され，死亡理由は 3 名が病勢進行，2 名がその他の原因であった。124 名でのフォローアップ期間（最終観察日－初回投与日）の中央値（範囲）は 8.31（0.6～16.3）ヵ月であった。

登録されたすべての被験者（124 名）を FAS 及び SAF とした。治験責任医師判定に基づく PPS は 117 名（94.4%）で，5 名はベースライン後の腫瘍評価がないため，1 名はセリチニブの投与開始前の化学療法で病勢進行が確認されなかったため，1 名はベースライン時の測定可能な病変がないため，PPS から除外された。BIRC 判定に基づく PPS は 106 名（85.5%）で，治験責任医師判定で除外された上記 7 名に加えて，11 名がベースライン時の標的病変がないため PPS から除外された。PAS は 121 名（97.6%）であった。

人口統計学的特性：

FAS での年齢の中央値（範囲）は 56.0（27～82）歳で，65 歳未満の被験者の割合は 75.8%であった。女性の割合は 59.7%で，被験者の 59.7%はアジア人，38.7%は白人であった。

疾患特性：

大部分（96.8%）の被験者は腺癌で，転移頻度の高かった部位は肺（99.2%），リンパ節（62.9%），骨（44.4%），脳，胸膜（各 40.3%），肝臓（26.6%）であった。初回診断からセリチニブ初回投与までの期間の中央値は 13.5 ヵ月，直近の再発からセリチニブの初回投与までの期間の中央値は 1.7 ヵ月であった。

抗腫瘍療法を受けていた被験者は 99.2%で，化学療法が 98.4%，放射線療法が 48.4%，手術が 30.6%であった。最も多く用いられた前化学療法は，ペメトレキセド（67.7%），シスプラチン（62.9%），カルボプラチン（53.2%）であった。

有効性の結果

- FAS において，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で奏効が確定した被験者は 79 名（すべて PR）で，ORR の UMVUE（90% CI）は 63.7%（57.6，68.7）であった。この結果は，片側有意水準 0.05 で統計学的に有意であり（$p < 0.001$），本試験の主要目的を達成した。また，2-stage を考慮しない治験責任医師判定に基づく ORR の点推定値（95% CI）は 63.7%（54.6，72.2）で，UMVUE と同様であった。

- FAS において，BIRC 判定に基づく最良総合効果で奏効が確定した被験者は 73 名（すべて PR）で，ORR の点推定値（95% CI）は 58.9%（49.7，67.6）と治験責任医師判定に基づく FAS の ORR の点推定値と同様であった。
- 治験責任医師判定に基づく PPS（117 名）において，ORR の点推定値（95% CI）は 67.5%（58.2，75.9）であった。BIRC 判定に基づく PPS（106 名）において，ORR の点推定値（95% CI）は 67.9%（58.2，76.7）であった。
- 治験責任医師判定に基づく DCR（95% CI）は 89.5%（82.7，94.3）であり，BIRC 判定に基づく DCR（95% CI）は 76.6%（68.2，83.7）であった。
- 治験責任医師判定に基づく奏効が得られた被験者（79 名）の DOR の中央値（95% CI）は 9.3 ヵ月（9.1，NE），BIRC 判定に基づく奏効が得られた被験者（73 名）の DOR は中央値に達せず，8 ヵ月時点の DOR 率（95% CI）は 75.6%（58.5，86.4）であった。
- 治験責任医師判定に基づき奏効が確定された被験者（79 名）の TTR の中央値（範囲）は 1.8 ヵ月（1.6～5.6）で，87.3%の被験者でセリチニブの投与開始後 2 ヵ月以内に奏効が得られていた。BIRC 判定に基づき奏効が確定された被験者（73 名）でも同様に，TTR の中央値（範囲）は 1.8 ヵ月（1.5～5.4）で，83.6%の被験者でセリチニブの投与開始後 2 ヵ月以内に奏効が得られていた。
- 治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95% CI）は 11.1 ヵ月（9.3，NE）であった。打ち切りとされた被験者は 84 名（67.7%）で，うち 77 名（62.1%）はデータカットオフ日時点でイベントの発現なくセリチニブの投与を継続していた。12 ヵ月無増悪生存率（95% CI）は 40.3%（19.7，60.2）であった。BIRC 判定に基づく PFS は中央値に達しなかった（95% CI は 9.2-NE）。打ち切りとされた被験者は 83 名（66.9%）で，うち 68 名（54.8%）はデータカットオフ日時点でイベントの発現なくセリチニブの投与を継続していた。12 ヵ月無増悪生存率（95% CI）は 50.4%（34.3，64.4）であった。
- OS は，大部分の被験者が打ち切りとされていたため，中央値に達しなかった。データカットオフ日時点で，打ち切りとされていた被験者は 111 名（89.5%）で，110 名は生存，1 名は追跡不能であった。生存率（95% CI）は，8 ヵ月時点で 91.0%（83.7，95.1），12 ヵ月時点で 81.5%（64.8，90.8）であった。
- ベースライン時に測定可能な病変を有し，ベースライン後に少なくとも 1 回以上腫瘍が評価された 114 名のうち，治験責任医師判定で腫瘍縮小が認められた被験者は 107 名（93.9%）で，多くの被験者でベースラインから 30%以上の縮小が認められた。BIRC 判定では，99 名のうち腫瘍縮小が認められた被験者は 87 名（87.9%）であり，多くの被験者でベースラインから 30%以上の縮小が認められた。
- ORR，DOR，及び PFS の部分集団（実施地域，年齢，性別，人種，脳転移の有無，前治療数，ECOG（WHO）PS，治験責任医師判定に基づく腫瘍径，標的病変数）解析では，部分集団間

の点推定値の差が小さく，95% CI も重なっており，臨床的に意味のある違いは認められなかった。

- ベースライン時に治験責任医師により標的病変とされた脳転移は 10 名（8.1%）に認められた。治験責任医師判定に基づく OIRR（95% CI）は 20.0%（2.5，55.6）で，2 名で PR が確認された。ベースライン時に BIRC により標的病変とされた脳転移は 17 名（13.7%）に認められ，治験責任医師による評価より多かった。BIRC 判定に基づく OIRR（95% CI）は 58.8%（32.9，81.6）で，1 名で CR，9 名で PR が確認された。OIRR は治験責任医師と BIRC の判定で異なったが，頭蓋内の DCR は治験責任医師判定で 80.0%，BIRC 判定で 82.4%と同様であった。

安全性の結果

- SAF（124 名）での曝露期間の中央値（範囲）は 8.0 ヵ月（0.1～16.2）であった。相対用量強度の中央値（範囲）は 80.9%（32.6～100）で，相対用量強度が 90%以上の被験者は 40.3%を占めた。
- 1 回以上の減量を要した 73 名（58.9%）で，最も割合が高かった減量理由は有害事象（90.4%）であった。初回減量までの期間の中央値（範囲）は 1.5 ヵ月（0.2～9.5）で，投与期間を通して減量が認められた。
- 1 回以上の休薬を要した 93 名（75.0%）で，最も割合が高かった休薬理由は有害事象（89.2%）であった。初回休薬までの期間の中央値（範囲）は 1.1 ヵ月（0.1～9.2）で，投与期間を通して休薬が認められた。休薬回数の中央値（範囲）は 2 回（1～21）であった。
- 有害事象は 123 名（99.2%）に発現した。発現率の高かった PT 別の有害事象（≥ 25%）は下痢（82.3%），悪心（74.2%），嘔吐（66.9%），食欲減退（49.2%），ALT 増加（40.3%），腹痛（33.1%），疲労（32.3%），AST 増加（30.6%），体重減少（29.0%），γ－GTP 増加（26.6%）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，対症療法，休薬又は減量により管理可能であった。
- Grade 3 以上の有害事象は，80 名（64.5%）に発現した。発現率の高かった PT 別の有害事象（≥ 5%）はγ－GTP 増加（18.5%），ALT 増加（15.3%），AST 増加（7.3%），血中アルカリホスファターゼ増加（6.5%），疲労，高血糖（各 5.6%）であった。
- 副作用は 122 名（98.4%）に発現した。発現率の高かった PT 別の副作用（≥ 20%）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%），体重減少（24.2%），γ－GTP 増加（21.8%）であった。
- Grade 3 以上の副作用は 59 名（47.6%）に発現した。発現率の高かった PT 別の副作用（≥ 2%）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%），嘔吐（4.0%），悪心，肝機能異常，疲労（各 3.2%），下痢，低ナトリウム血症（各 2.4%）であった。

- データカットオフ日時点で，治療中又はセリチニブの最終投与から 30 日以内の死亡は，10 名（8.1%）に報告された。10 名中 8 名は病勢進行により死亡した。その他の死因は誤嚥性肺炎及び心タンポナーデで，いずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 重篤な有害事象は 27 名（21.8%）に発現した。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 2%）は，高血糖，心膜炎，肺炎（各 2.4%）であった。
- 重篤な副作用は 10 名（8.1%）に発現した。2 名以上に認められた事象は心膜炎（2.4%）のみであった。
- 投与中止に至った有害事象は 9 名（7.3%）に認められ，いずれの事象も 1 名に発現した。これらのうち，Grade 3 以上の有害事象は心タンポナーデ，心電図 QT 延長，高血糖，誤嚥性肺炎，気道感染であった。
- 休薬又は減量を要した有害事象は 90 名（72.6%）に発現した。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 5%）は ALT 増加（29.0%），AST 増加，嘔吐（各 16.1%），下痢（11.3%），悪心（9.7%），血中クレアチニン増加（7.3%）であった。Grade 3 以上の休薬又は減量を要した有害事象は 60 名（48.4%）に発現した。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 3%）は ALT 増加（12.1%），AST 増加（4.8%），嘔吐（4.0%）下痢，悪心，疲労，肝機能異常（各 3.2%）であった。
- 肝毒性：肝毒性に関する事象は 75 名（60.5%）に発現し，Grade 3 以上の事象は 43 名（34.7%）に発現した。治験薬と関連ありと判断された事象は 66 名（53.2%）に認められた。発現率の高かった PT 別の事象（≥ 15%）は ALT 増加，AST 増加，γ－GTP 増加であった。
  - 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。
  - 重篤な肝毒性に関する事象は，1 名に発現した Grade 4 の肝炎のみで，治験薬と関連なしと判断された。本事象は休薬後に回復し，600 mg に減量して投与が再開された。
  - 肝毒性に関する事象により投与を中止した被験者は，Grade 2 の AST 増加が発現した 1 名のみで，本事象は治験薬と関連ありと判断された。データカットオフ日時点で，本事象は持続していた。
  - トランスアミナーゼ増加と総ビリルビン増加が同時に認められた被験者は 1 名で，血中アルカリホスファターゼの同時上昇は認めなかった。
  - 肝毒性に関する事象の多く（45 名，36.3%）は，休薬により管理可能であったが，13 名（10.5%）は減量を要した。
- 間質性肺疾患／肺臓炎：間質性肺疾患／肺臓炎に関する事象は 2 名（1.6%）に発現した。いずれも治験薬と関連ありと判断されたが，重篤な有害事象ではなかった。間質性肺疾患を発現した被験者は休薬後に治験薬の投与を中止したが，データカットオフ日時点で本事象は持続していた。肺臓炎を発現した被験者は，休薬後に回復し，450 mg に減量して投与を再開した。

- QT 間隔延長：QT 間隔延長に関する事象は 15 名（12.1%）に発現し，いずれも治験薬と関連ありと判断された。重篤な事象はなかった。
  - Grade 3 の心電図 QT 延長が 1 名に認められ，休薬と減量を経て治験薬の投与中止に至った。データカットオフ日時点で本事象は持続していた。残り 14 名に発現した事象は Grade 1 又は 2 であった。
  - ECG データから，QT 延長は曝露量に比例して発現する可能性が示唆された。定常状態の Cmin の中央値（1090 ng/mL）に相当する時点（Cycle 2 Day 1）での PK/PD 解析から，QTcP のベースラインからの平均変化量は 16.1 msec と推定され，その両側 90% CI の上限は 20 msec を超えなかった。
- 高血糖：高血糖に関する事象は 15 名（12.1%）に発現し，Grade 3 以上の事象は 9 名（7.3%），重篤な事象は 5 名（4.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った事象は 1 名，休薬又は減量を要した事象は 3 名に認められた。治験薬と関連ありと判断された事象はいずれも高血糖で，4 名（3.2%）に発現した。これら 4 名のうち 1 名では糖尿病性ケトアシドーシスも発現したが，本被験者に糖尿病の既往はなく，肺臓炎の治療としてデキサメタゾンが併用されていた。
- 徐脈：徐脈に関する事象は 17 名（13.7%）に発現し，15 名（12.1%）に発現した心電図 QT 延長は治験薬と関連ありと判断された。徐脈に関する重篤な事象は認められなかった。Grade 3 の心電図 QT 延長が発現した 1 名は，休薬と減量を経て治験薬の投与中止に至った。

PRO の結果：

- LCSS の肺癌の症状に関する PRO スコアに，投与期間を通じて，ベースラインからの改善が認められた。LCSS の評価をベースラインとベースライン後少なくとも 1 回行った被験者は 112 名で，ベースラインからの最大変化で LCSS total score が改善した被験者は 92 名（82.1%）で，疼痛，呼吸困難，咳嗽のスコアにも同様の改善が認められた。
- EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコアのベースラインからの平均変化量は，投与期間を通じてほぼ 0 以上で推移し，全般的に QOL の維持が認められた。EORTC QLQ-C30 の評価をベースラインとベースライン後少なくとも 1 回行った被験者は 117 名で，ベースラインからの最大変化で全般的健康状態/QOL が改善した被験者は 70 名（59.8%），悪化した被験者は 18 名（15.4%），変化なしが 29 名（24.8%）であった。身体機能，社会機能でも同様の傾向が認められた。

PK/PD の結果：

- セリチニブ 750 mg QD を反復投与した時のセリチニブの血漿中濃度は，投与開始から約 15 日で定常状態に達すると考えられた。
- セリチニブのトラフ濃度の個体間の変動係数は約 30%と低く，個体内の変動係数は約 50%と中程度であった。

- 被験者背景は，セリチニブの定常状態平均トラフ濃度で分けた群間でほぼ同様であった。人種については，アジア人はより濃度の高い群で多く認められ，白人はより濃度の低い群で多く認められた。
- 曝露量と有効性の関連について，定常状態平均トラフ濃度で分けた群間で有効性の評価項目（ORR，DCR，PFS 及び TTR）を比較した結果，明らかな関連性は認められなかった。
- 安全性と曝露量の関連について，定常状態平均トラフ濃度で分けた群ごとに臨床的に重要な有害事象を集計した結果，曝露量が大きいほど ALT 及び AST 増加の発現率が高い傾向が認められた。また，曝露量が大きいほど ALT 増加による減量が多い傾向が認められた。

4.2.2.2 試験概要の補遺

有害事象の概要をTable 4-3に示す。

Table 4-3 有害事象の概要（A2203 試験，SAF）

有害事象	N = 124, n (%)
死亡	13 (10.5)
重篤な有害事象	27 (21.8)
有害事象	123 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	80 (64.5)
治験薬と関連がある有害事象	122 (98.4)
休薬又は減量を要した有害事象	90 (72.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (7.3)

Source：5.3.5.2-2-A2203 試験-Table 14.3.1-1.21

全被験者の 10%以上又は Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の 2%以上に発現した有害事象発現例数及び発現率をTable 4-4に示す。

Table 4-4 全被験者の 10%以上又は Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の 2%以上に発現した有害事象発現例数・発現率（A2203 試験，SAF）

	LDK378 750 mg N = 124	
Preferred term	**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)

Preferred term	LDK378 750 mg N = 124 All grades n (%)	LDK378 750 mg N = 124 Grade 3/4 n (%)
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)
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。

4.2.3 X2101 試験（評価資料）

4.2.3.1 試験概要

試験の標題

A phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of LDK378, administered orally in adult patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase (ALK)

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 20 医療機関（オーストラリア，ベルギー，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，イギリス，カナダ，シンガポール，韓国，米国）

試験期間

2011 年 1 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～実施中

本書では，主解析のデータカットオフ日（2013 年 8 月 2 日）までの結果を示す。

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

ALK 融合遺伝子変異陽性の腫瘍を有する成人患者を対象に，セリチニブ単剤を経口投与した時の最大耐容量（maximum tolerated dose，MTD）を検討する。

副次目的

セリチニブの安全性及び忍容性，並びにセリチニブの単回及び反復投与時の薬物動態（PK）を検討する。さらに，*ALK* 融合遺伝子変異陽性の腫瘍を有する成人患者に，セリチニブの推奨用量（recommended dose，RD）を経口投与した時の抗腫瘍効果を評価する。

試験方法

本試験は，スクリーニング期及び治療期で構成された。スクリーニング期では，*ALK* 融合遺伝子変異［非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者では転座，NSCLC 以外の患者で

は変異又は増幅］の有無を検査した。治療期は，用量漸増パート及び投与拡大パートの 2 期で構成された。

- 用量漸増パート：

3 日間の PK run-in 期間でセリチニブ単回投与時の PK を検討した後，セリチニブを 1 日 1 回，21 日間を 1 Cycle として反復投与した。本パートでは，セリチニブの開始用量を 50 mg QD とし，MTD/RD が決定されるまで漸増した。MTD/RD の決定には，過量投与制御を伴う用量漸増原則（escalation with overdose control，EWOC）に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（Bayesian logistic regression model，BLRM）を用いた。各投与コホートの終了時に入手可能な安全性情報［用量制限毒性（dose limiting toxicity，DLT），Cycle 1 での CTCAE Grade 2 以上のすべての毒性データ，及び投与中の被験者の安全性データなど］，PK，並びに BLRM の結果に基づき，治験依頼者と治験責任医師で用量漸増の可否について検討し，MTD/RD の決定，増量又は減量，被験者の追加登録などの方針を決めた。

- 投与拡大パート：

腫瘍の種類（NSCLC 又は NSCLC 以外）及び ALK 阻害剤の治療歴の有無に基づき，被験者（用量漸増パートで RD を投与された被験者を含む）を 4 つのグループに分類し，用量漸増パートで決定された RD を 1 日 1 回，21 日間を 1 Cycle として反復投与した。

- **Arm 1A**：*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち，ALK 阻害剤による治療中又は最終投与から 2 週間以内に病勢進行が認められ，かつ最終投与後 60 日以内にセリチニブの投与を開始する予定の患者
- **Arm 1B**：ALK 阻害剤の治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち，Arm 1A の基準を満たさない患者
- **Arm 2**：ALK 阻害剤の治療歴を有さない *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
- **Arm 3**：*ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 以外の腫瘍を有する患者

なお，Arm 1 は当初 ALK 阻害剤の治療歴を有する NSCLC 患者を対象としていたが，セリチニブの安全性及び有効性をより包括的に評価するために，治験実施計画書の改訂[redacted]により，直近の ALK 阻害剤投与中の病勢進行の有無に応じて Arm 1A 又は Arm 1B に分類することとした。

目標被験者数

用量漸増パートでは約 40 名を登録し，このうち 6 名以上に MTD を投与する計画とした。投与拡大パートでは，用量漸増パートで RD を投与された被験者を含めることとし，Arm 1A，Arm 1B，及び Arm 2 では Arm ごとに 25 名以上 100 名まで，Arm 3 では約 10 名の計 310 名まで登録可能とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

18 歳以上の *ALK* 融合遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性の腫瘍を有する患者で，標準治療が無効あるいは存在しない患者のうち，Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG（WHO）］

performance Status（PS）が 2 以下で，かつ余命が 12 週間以上と考えられる患者を対象とした。また，NSCLC については，FISH 検査で腫瘍細胞の 15%以上に *ALK* 転座が検出された患者とし，NSCLC 以外の腫瘍では，ALK 蛋白質の過剰発現が認められた場合に *ALK* 融合遺伝子変異陽性と判断した。さらに，固形がんの治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）（version 1.0）に基づき，用量漸増パートでは腫瘍径が測定可能な疾患に加え，測定不能な疾患も対象とし，投与拡大パートでは少なくとも 1 つ以上の測定可能病変を有する患者を対象とした。なお，クリゾチニブによる治療歴を有する患者は登録可能とし，中枢神経系への転移を有する患者については，症候性であるがコントロールされている場合，あるいは無症候性で放射線療法や手術などの治療を必要としない場合は登録可能とした。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 25 mg，セリチニブ 50 mg 及びセリチニブ 150 mg カプセル

セリチニブの製剤管理番号及びバッチ番号は以下のとおりであった。

含量	製剤管理番号	バッチ番号
セリチニブ 25 mg	10-0528US	AEUS/2010-0278
セリチニブ 50 mg	10-0528US	AEUS/2010-0279
	10-0636US	
	11-0253US	
	12-3773CH	AEUS/2012-0166
	12-4333CH	
セリチニブ 150 mg	11-1004CH	AEUS/2011-0076
	11-1436CH	AEUS/2011-0310
	11-2213CH	AEUS/2011-0076
	12-0708CH	AEUS/2012-0023
	12-4334CH	AEUS/2012-0167
	12-6606CH	1010000660
	13-2390CH	1010001326
	13-4819CH	1010001924

Source：5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 9-1

用量及び投与方法

セリチニブを 1 日 1 回，連日経口投与した。

投与期間

用量漸増パート及び投与拡大パートのいずれも，許容できない毒性が発現，病勢進行，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止のいずれかが確認されるまで継続した。ただし，病勢進行が確認された場合でも，治験責任医師が投与継続のベネフィットがあると判断した場合に限り，セリチニブの投与を継続可能とした。

評価項目

- MTD/RD の決定：

MTD/RD の決定における評価項目は，DLT の発現率とした。DLT の定義は，PK run-in 期間を含む Cycle 1 に発現した有害事象及び臨床検査値異常のうち，治験対象疾患，病勢進行，合併症，又は併用薬との関連はなしと判断され，かつあらかじめ定義した基準を満たす事象とした。

- 有効性：

腫瘍縮小効果は，RECIST ver.1.0 に従い CT/MRI を用いて治験責任医師が判断した。さらに，治験実施計画書の改訂[redacted]により，盲検化された独立画像判定機関（Blinded Independent Review Committee，BIRC）による腫瘍評価を導入した。なお，改訂前に撮影された画像も BIRC 評価用に収集した。CT 又は MRI スキャンは，ベースラインは投与開始前 28 日以内に，その後は病勢進行まで各奇数 Cycle の Day 1 に実施した。NSCLC 患者では脳転移の頻度が高いため，すべての NSCLC 患者でベースライン時に経静脈造影を用いた脳 MRI 又は頭部 CT を実施した。部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）は，初回判定から 4 週間以上後に確認することとした。

セリチニブの抗腫瘍効果を評価するための主な評価項目は，治験責任医師判定に基づく奏効率（overall response rate，ORR）及び奏効期間（duration of response，DOR）とした。また，BIRC 判定に基づく評価も集計した。その他の有効性評価項目として，奏効までの期間（time to response TTR），頭蓋内病変の奏効率（overall intracranial response rate，OIRR），及び無増悪生存期間（progression free survival，PFS）について，治験責任医師及び BIRC 判定に基づく評価を集計し，さらに全生存期間（overall survival，OS）も評価した。有効性評価項目は以下のように定義した。

- ORR：最良総合効果（CR 又は PR）が得られた被験者の割合
- DOR：奏効が確定された被験者を対象とし，奏効が最初に確認された日から，進行（progressive disease，PD）が初めて確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間
- TTR：奏効が確定された被験者を対象とし，治験薬の初回投与日から CR 又は PR が最初に確認された日までの期間
- OIRR：ベースラインで測定可能な脳転移（脳内に少なくとも 1 つ以上の標的病変）を有する被験者を対象とし，頭蓋内転移病変の CR 又は PR が得られた被験者の割合
- PFS：治験薬の初回投与日から PD が最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間
- OS：治験薬の初回投与日から死亡日（死因は問わない）までの期間

- 安全性：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，ECOG performance status，胸部 CT スキャン，ECG 検査及び身体検査に基づいて安全性を評価した。

- PK：

［用量漸増パート］：

PK 解析用の血液サンプルは，PK run-in 期間（投与前から投与後 72 時間まで）及び Cycle 1 Day 8（投与前から投与後 24 時間まで）に経時的に採取した。また，最初の 3 用量コホートでは，Cycle 2 Day 1（投与前から投与後 24 時間まで）にも PK 解析用の血液サンプルを経時的に採取した。トラフ濃度測定用の血液サンプルは，Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 15，並びに Cycle 2 以降の Day 1 の投与前に採取した。

［投与拡大パート］：

PK 解析用の血液サンプルは，Cycle 1 Day 1（投与前から投与後 24 時間まで）及び Cycle 2 Day 1（投与前から投与後 8 時間まで）に経時的に採取した。トラフ濃度測定用の血液サンプルは，Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 15，並びに Cycle 3 及び Cycle 4 の Day 1 の投与前に採取した。また，治験実施計画書の改訂[redacted]以降，Cycle 2 Day 2 の投与前にトラフ濃度測定用の血液サンプルを採取した。

統計手法

- 解析対象集団
  - 最大の解析対象集団（FAS）は，セリチニブを 1 回以上投与された全被験者（NSCLC 及び NSCLC 以外）とした。また，FAS のうち *ALK* 融合遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を FAS-NSCLC とした。
  - 有効性解析対象集団（efficacy analysis set，EAS）は，FAS-NSCLC のうちデータカットオフ日の少なくとも 18 週間以上前にセリチニブを初回投与された被験者とした。
  - Central efficacy analysis set（CEAS）は，EAS のうち，BIRC にてベースライン及びベースライン後に 1 回以上画像判定された被験者，あるいは死亡又は投与中止のためベースライン後の画像判定が実施されなかった被験者とした。
  - 安全性解析対象集団（SAF）は，セリチニブを 1 回以上投与された全被験者とした。
  - Dose-determining set（DDS）は，用量漸増パートに組み入れられた被験者のうち，事前に定めた曝露基準を満たし十分な安全性評価（治験責任医師及び治験依頼者の判断）を受けたすべての被験者，又は PK run-in 期間を含む Cycle 1 で DLT が発現したすべての被験者とした。MTD は DDS を対象に決定した。
  - 薬物動態解析対象集団（PAS）は，セリチニブを 1 回以上投与され，評価可能な PK サンプルが 1 つ以上得られた全被験者とした。
- 用量漸増パートでの MTD/RD の決定

MTD の定義は，Cycle 1 で DLT の発現率が 33%を超えないと予測される用量のうち最高用量とした。MTD 又は RD は，EWOC に基づく 2 パラメータを用いた BLRM により推定した Cycle 1 における DLT 発現率の確率分布並びに安全性及び PK データに基づき決定した。

- 抗腫瘍効果

ORR を推定し，二項分布の正確な 95% CI とともに提示した。Kaplan-Meier 法を用いて DOR を図示するとともに，DOR の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の DOR 率，並びにそれぞれの 95% CI を表に示した。PFS 及び OS についても，DOR と同様に，Kaplan-Meier 法を用いて記述した。また，PFS 及び OS のそれぞれについて，打ち切りの理由を要約した。奏効例を対象に，TTR の要約統計量を示した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）16.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本規準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

試験成績

2011 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回投与）から 2013 年 7 月 31 日（最後の被験者の初回投与）までに計 304 名が本試験に組み入れられ，すべての被験者がセリチニブ 50～750 mg QD を 1 回以上投与された。この 304 名のうち，*ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は 290 名（95.4%），*ALK* 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者（NSCLC 以外）は 14 名（4.6%）であった。

人口統計学的特性及び疾患特性

セリチニブを投与された 304 名（NSCLC 及び NSCLC 以外）の年齢の中央値（範囲）は 53.0（22.0～80.0）歳，65 歳未満の被験者の割合は 83.9%，女性の割合は 55.9%であった。また，人種別には白人が 65.5%，アジア人が 31.3%を占めた。

セリチニブ 750 mg QD を投与された *ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者 246 名の人口統計学的特性は，全体と同様であった。ほとんどの被験者（92.7%）は腺癌を有しており，*ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者にみられる組織像と一致していた。初回診断からセリチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 19.0（0.9～174.2）ヵ月であった。前治療中の直近の再発からセリチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は 0.9（0.1～19.3）ヵ月であり，多くの被験者でセリチニブの投与開始時に NSCLC が進行していたことが示唆された。

セリチニブ 750 mg QD を投与された *ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の大部分（93.5%，230 名）は，抗悪性腫瘍薬による前治療を受けており，2 ライン以上の前治療を受けていた被験

者の割合は 72.2%（166 名），白金製剤を投与された被験者の割合は 80.5%（198 名）であった。ALK 阻害剤による治療歴がある被験者（66.3%）のすべてがクリゾチニブによる治療を受けており，うち 5 名の被験者はアレクチニブによる治療も受けていた。また，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者の大部分（92.0%）は，病勢進行のために ALK 阻害剤による治療を中止していた。

MTD の決定

用量漸増パートでは，59 名に 9 用量（50～750 mg QD）が投与され，このうち 54 名が DDS とされた。MTD 決定の時点で，Cycle 1 での DLT は 6 名に 8 件発現した。

- 400 mg QD：Grade 3 の低リン酸血症が 1 名，Grade 2 の ALT 増加から Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇に進展した事象が 1 名に発現した。
- 600 mg QD：Grade 3 の下痢及び Grade 3 の脱水が各 1 名に発現した。
- 750 mg QD：Grade 3 の嘔吐を伴う Grade 3 の下痢が 1 名，忍容できない Grade 2 の下痢が 1 名に発現した。

治験責任医師と治験依頼者で各被験者の臨床データを検討し，用量漸増の可否を協議した。その結果，セリチニブ 750 mg QD 投与後に複数の被験者で Grade 1～2 の悪心，嘔吐，及び下痢が持続し，Cycle 1 以降に減量を要する場合があったこと，並びに少数の被験者で Cycle 1 後に Grade 3 以上の ALT 及び AST 増加が認められたため，それ以上の増量は妥当ではないと判断され，MTD/RD は 750 mg QD に決定された。

有効性の結果

- ORR

750 mg QD を投与した 246 名の *ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（FAS-NSCLC 750 mg 集団）のうち，180 名を EAS-NSCLC 750 mg 集団，177 名を CEAS-NSCLC 750 mg 集団とした。

EAS-NSCLC 750 mg 集団において，治験責任医師判定に基づく ORR は 60.0%（95% CI：52.4，67.2）であった。NSCLC 患者では，ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず高い ORR が認められ，ALK 阻害剤による治療歴のある 121 名では 55.4%（95% CI：46.1，64.4），ALK 阻害剤未治療の 59 名では 69.5%（95% CI：56.1，80.8）であった。

CEAS-NSCLC 750 mg 集団において，BIRC 判定に基づく ORR は 50.8%（95% CI：43.2，58.4）であった。治験責任医師判定に基づく ORR と同様に，NSCLC 患者では，ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず高い ORR が報告され，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者では 44.1%（95% CI：34.9，53.5），ALK 阻害剤未治療の被験者では 64.4%（95% CI：50.9，76.4）であった。

治験責任医師判定では，大部分の被験者（91.1%，評価可能被験者 169 名中 154 名）で腫瘍が縮小した。ほとんどの被験者で ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず腫瘍が縮小し，腫瘍縮小率は多くの被験者で 30%を超えていた。同様に，BIRC 判定でも腫瘍が縮小した被験者の割合は 89.8%（147 名中 132 名）と高かった。

- TTR

CR 又は PR が確定した 108 名で，治験責任医師判定に基づく TTR の中央値（範囲）は 6.1（3.0～24.1）週間で，84.3%の被験者で 12 週間以内に奏効が得られていた。ALK 阻害剤の治療歴の有無にかかわらず，早期に奏効が得られた。また，BIRC 判定に基づく TTR の中央値についても，同様の結果が認められた（6.1 週間，範囲：3.0～54.7）。

- DOR

CR 又は PR が確定した 108 名で，治験責任医師判定に基づく DOR の中央値は 9.69 ヵ月（95% CI：6.93，11.40）で，65.7%の被験者が打ち切りとされた。DOR の中央値は ALK 阻害剤による治療歴の有無にかかわらず長く，ALK 阻害剤による治療歴のある 67 名では 7.39 ヵ月（95% CI：5.42，10.12），ALK 阻害剤未治療の 41 名では 80.5%が打ち切りとされ，DOR の中央値に達しなかった（95% CI：5.55，NE）。6 ヵ月 DOR 率は，ALK 阻害剤の治療歴のある被験者で 58.5%（95% CI：43.5，70.8），ALK 阻害剤未治療の被験者で 71.1%（95% CI：49.8，84.6）であった。

- PFS

治験責任医師判定に基づく PFS の中央値は 6.97 ヵ月（95% CI：6.21，10.12）で，54.4%の被験者が打ち切りとされた。また，PFS の中央値は，ALK 阻害剤の治療歴のある被験者で 6.90 ヵ月（95% CI：5.39，8.67），ALK 阻害剤未治療の被験者では PFS の中央値に達しなかった（95% CI：6.67，NE）。12 ヵ月の無増悪生存率は，ALK 阻害剤による治療歴のある被験者で 22.5%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 58.1%であった。BIRC 判定に基づく PFS の中央値は 8.34 ヵ月（95% CI：6.67，11.07）と治験責任医師判定による PFS よりわずかに長く，被験者の 58.8%が打ち切りとされた。

- OS

大多数の被験者（81.7%）が打ち切りとなったため，OS は中央値に達しなかった。生存率は，6 ヵ月目で 86.3%，12 ヵ月目で 70.6%であった。12 ヵ月目における生存率は，ALK 阻害剤の治療歴がある被験者で 65.7%，ALK 阻害剤未治療の被験者で 79.6%であった。

- OIRR

治験責任医師が脳転移を標的病変とみなした 11 名において，治験責任医師判定に基づく OIRR は 45.5%であった（CR：1 名，PR：4 名）。また，BIRC が脳転移を標的病変とみなした 7 名において，BIRC 判定に基づく OIRR は 28.6%であった（PR：2 名）。

安全性の結果

- セリチニブの曝露期間の中央値は，50～750 mg QD を投与された 304 名で 20.4 週間，750 mg QD を投与された 255 名で 19.6 週間であった。相対用量強度（relative dose intensity，RDI）の中央値はすべての用量で高く，RDI が 75%以上であった被験者が約 80%を占めた。
- セリチニブを投与された計 304 名（NSCLC 及び NSCLC 以外）のうち，99.3%の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。発現率の高かった有害事象（≥25%）は胃腸関連事象（下痢，

悪心，嘔吐及び便秘），トランスアミナーゼの上昇（ALT 増加及び AST 増加），疲労，腹痛，食欲減退であった。また，発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（≥ 5%）はトランスアミナーゼの上昇（ALT 増加及び AST 増加）及び下痢であった。

- 休薬又は減量を要した有害事象は 65.8%の被験者に発現し，よく認められた事象（≥ 5%）は，ALT 増加，AST 増加，悪心，下痢，嘔吐，及び疲労であった。しかし，投与中止に至った被験者の割合は 8.9%と低く，休薬又は減量により，これらの有害事象の発現後もセリチニブの投与は継続可能であった。
- 有害事象の発現率及び重症度について 400-700 mg QD 群と 750 mg QD 群で比較したところ，これらの項目と用量の間に明らかな関連性は認められなかった。ただし，750 mg QD 未満を投与された被験者数が少ないこと，及びセリチニブの曝露期間（中央値）は 750 mg QD 群（19.6 週間）に比べて 400-700 mg QD 群（37.9 週間）で長かったことから，解釈には留意が必要である。
- 投与中又はセリチニブの最終投与から 28 日以内の死亡は 40 名に報告された。これらの死亡のうち，病勢進行による死亡は 29 名に，病勢進行に起因する可能性が高いと考えられる死亡は 11 名に報告された。治験責任医師によりセリチニブと関連ありと判断された死亡は，間質性肺疾患によって死亡した 1 名のみであった。これらの死亡に加えて，病勢進行により死亡した 1 名は，死亡情報がフリーコメントとして得られていたため集計結果には含まれなかった。
- 重篤な有害事象は 114 名（37.5%）に発現した。発現率の高かった（≥ 2%）重篤な有害事象は，肺炎，痙攣，呼吸困難，肺臓炎，高血糖，及び呼吸不全であった。
- セリチニブの臨床的に注目すべき有害事象として，肝毒性，間質性肺疾患／肺臓炎，及び QT 間隔延長が挙げられ，これらの事象の多くはセリチニブ 750 mg QD 群で報告されたが，休薬又は減量により管理可能であった。
- 散発的な ALT 上昇及び AST 上昇はセリチニブ投与時に多く認められ，基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇又は AST 上昇は 750 mg QD を投与した被験者の 38.8%に認められた。大多数の被験者に，臨床症状のない一過性又は可逆性のトランスアミナーゼの上昇による肝機能異常が認められたが，休薬又は減量により管理可能であり，肝毒性により投与を中止した被験者はいなかった。トランスアミナーゼの上昇の頻度及び重症度は，400-700 mg QD 群と 750 mg QD 群で同様であった。
- 750 mg QD 群において，間質性肺疾患／肺臓炎の重篤な有害事象は 10 名（3.3%）に報告され，さらにデータベースロック後に肺臓炎が追加で 1 件確認された。この事象を含めた，計 3 名（間質性肺疾患による死亡 1 名及び肺臓炎 2 名）の被験者が投与中止に至ったが，他の被験者は休薬又は減量により管理可能であった。750 mg QD 以下の用量では間質性肺疾患／肺臓炎は報告されなかったが，これは 750 mg QD 群に比べて 400-700 mg QD 群の被験者数が少なかったことに起因すると考えられた。

- 心電図データから，セリチニブの投与により用量依存的に QT 延長が発現する可能性が示唆された。QTcP のベースラインからの平均変化量は 13.6 msec で，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 の上限は 20 msec 未満であったことから，重度の QT 延長のリスクが中等度であることが示唆された。QT 間隔延長に関する事象は，750 mg QD 群で 5.9%に報告され，最も多かった事象は心電図 QT 延長であった。失神は 4 名に発現したが，いずれも治験薬との関連はなしと判断された。QT 間隔延長に関する重篤な有害事象は 2 名に発現し，いずれも病勢進行に起因すると考えられた。すべての QT 間隔延長に関する事象は無処置，休薬又は減量，若しくは適切な処置により回復し，本事象により投与中止に至った被験者はいなかった。
- ベースライン後の臨床検査値の上昇は，グルコース，リパーゼ，アミラーゼ，クレアチニンに認められた。ベースライン後に臨床検査値が上昇した被験者の割合は，400～700 mg QD 群と 750 mg QD 群の間に明らかな関連は認められなかった。

PK の結果

セリチニブの吸収は緩やかで，*ALK* 融合遺伝子変異陽性の被験者において，血漿中濃度は単回又は反復経口投与 4～6 時間後にピークに達した。セリチニブ 50～750 mg 単回投与時の血漿中濃度は用量比例的に上昇した。一方，連日反復投与時のトラフ値は用量比例性を上回り増加した。3 日間の PK run-in 期間に測定された 400～750 mg の終末相半減期は，31～41 時間であった。セリチニブの血漿中濃度は，約 2 週間で定常状態に達し，3 週間の連日投与後の累積率は 6.2 であった。セリチニブの PK は投与開始後，時間の経過にともない非線形性を示し，定常状態における CL/F は，MTD である 750 mg の成績で，連日投与後（33.2 L/時間）の方が単回投与後（88.5 L/時間）より小さかった。全体的に，セリチニブの曝露量は個体間の変動が大きく，変動係数が 50%を超えることも多かった。

4.2.3.2 試験概要の補遺

有害事象の概要をTable 4-5に示す。

Table 4-5 有害事象の概要（X2101 試験，SAF）

有害事象	750 mg N = 255 n (%)	Total N = 304 n (%)
死亡	28 (11.0)	40 (13.2)
重篤な有害事象	92 (36.1)	114 (37.5)
有害事象	253 (99.2)	302 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	168 (65.9)	200 (65.8)
治験薬と 関連がある有害事象	244 (95.7)	288 (94.7)
休薬又は減量を要した有害事象	174 (68.2)	200 (65.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	24 (9.4)	27 (8.9)

Source: 5.3.5.2-3-X2101 試験

50-300 mg QD 群，400-700 mg QD 群，750 mg QD 群及び全被験者別に，全被験者の 5%以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率をTable 4-6に示す。

Table 4-6 All patients で 5%以上 に発現した有害事象発現例数・発現率（X2101 試験，SAF）

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[1] N = 304	
PT	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Total	10 (100.0)	5 (50.0)	39 (100.0)	27 (69.2)	253 (99.2)	168 (65.9)	302 (99.3)	200 (65.8)
下痢	3 (30.0)	1 (10.0)	28 (71.8)	3 (7.7)	214 (83.9)	13 (5.1)	245 (80.6)	17 (5.6)
悪心	5 (50.0)	0	34 (87.2)	2 (5.1)	196 (76.9)	10 (3.9)	235 (77.3)	12 (3.9)
嘔吐	5 (50.0)	0	26 (66.7)	1 (2.6)	144 (56.5)	9 (3.5)	175 (57.6)	10 (3.3)
疲労	3 (30.0)	1 (10.0)	17 (43.6)	1 (2.6)	91 (35.7)	10 (3.9)	111 (36.5)	12 (3.9)
ALT 増加	1 (10.0)	1 (10.0)	11 (28.2)	7 (17.9)	91 (35.7)	54 (21.2)	103 (33.9)	62 (20.4)
食欲減退	2 (20.0)	1 (10.0)	10 (25.6)	1 (2.6)	79 (31.0)	2 (0.8)	91 (29.9)	4 (1.3)
腹痛	2 (20.0)	0	6 (15.4)	0	82 (32.2)	3 (1.2)	90 (29.6)	3 (1.0)
AST 増加	1 (10.0)	0	10 (25.6)	5 (12.8)	67 (26.3)	19 (7.5)	78 (25.7)	24 (7.9)
便秘	1 (10.0)	0	12 (30.8)	0	65 (25.5)	0	78 (25.7)	0
咳嗽	2 (20.0)	0	8 (20.5)	1 (2.6)	52 (20.4)	0	62 (20.4)	1 (0.3)
呼吸困難	4 (40.0)	0	6 (15.4)	2 (5.1)	46 (18.0)	9 (3.5)	56 (18.4)	11 (3.6)
上腹部痛	0	0	3 (7.7)	0	51 (20.0)	1 (0.4)	54 (17.8)	1 (0.3)
無力症	3 (30.0)	1 (10.0)	9 (23.1)	1 (2.6)	39 (15.3)	2 (0.8)	51 (16.8)	4 (1.3)
体重減少	1 (10.0)	0	9 (23.1)	0	37 (14.5)	3 (1.2)	47 (15.5)	3 (1.0)
背部痛	2 (20.0)	0	7 (17.9)	1 (2.6)	37 (14.5)	1 (0.4)	46 (15.1)	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)	41 (16.1)	11 (4.3)	45 (14.8)	13 (4.3)
頭痛	2 (20.0)	0	6 (15.4)	0	35 (13.7)	3 (1.2)	43 (14.1)	3 (1.0)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (5.1)	0	34 (13.3)	0	36 (11.8)	0
不眠症	0	0	5 (12.8)	0	29 (11.4)	0	34 (11.2)	0
発熱	1 (10.0)	0	3 (7.7)	0	30 (11.8)	0	34 (11.2)	0
発疹	1 (10.0)	0	3 (7.7)	0	28 (11.0)	0	32 (10.5)	0
消化不良	1 (10.0)	0	6 (15.4)	0	24 (9.4)	1 (0.4)	31 (10.2)	1 (0.3)
貧血	1 (10.0)	1 (10.0)	7 (17.9)	1 (2.6)	22 (8.6)	9 (3.5)	30 (9.9)	11 (3.6)
低カリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.3)	2 (5.1)	24 (9.4)	9 (3.5)	29 (9.5)	12 (3.9)
筋骨格痛	1 (10.0)	0	7 (17.9)	0	20 (7.8)	0	28 (9.2)	0
浮動性めまい	0	0	3 (7.7)	0	22 (8.6)	0	25 (8.2)	0
低マグネシウム血症	1 (10.0)	0	4 (10.3)	0	19 (7.5)	0	24 (7.9)	0

	LDK378 50-300 mg N = 10		LDK378 400-700 mg N = 39		LDK378 750 mg N = 255		All patients[1] N = 304	
PT	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
末梢性浮腫	0	0	3 (7.7)	0	21 (8.2)	0	24 (7.9)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.6)	0	22 (8.6)	2 (0.8)	23 (7.6)	2 (0.7)
関節痛	0	0	4 (10.3)	1 (2.6)	18 (7.1)	0	22 (7.2)	1 (0.3)
肺炎	0	0	1 (2.6)	0	21 (8.2)	11 (4.3)	22 (7.2)	11 (3.6)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (2.6)	0	20 (7.8)	0	21 (6.9)	0
リパーゼ増加	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	18 (7.1)	13 (5.1)	20 (6.6)	15 (4.9)
四肢痛	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (7.7)	0	16 (6.3)	0	20 (6.6)	1 (0.3)
低リン酸血症	0	0	4 (10.3)	2 (5.1)	14 (5.5)	7 (2.7)	18 (5.9)	9 (3.0)
そう痒症	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (5.1)	0	15 (5.9)	1 (0.4)	18 (5.9)	2 (0.7)
味覚異常	1 (10.0)	0	2 (5.1)	0	14 (5.5)	0	17 (5.6)	0
高血糖	0	0	1 (2.6)	0	16 (6.3)	13 (5.1)	17 (5.6)	13 (4.3)
上気道感染	1 (10.0)	0	6 (15.4)	0	10 (3.9)	0	17 (5.6)	0
不安	1 (10.0)	0	0	0	15 (5.9)	1 (0.4)	16 (5.3)	1 (0.3)
胸部不快感	0	0	3 (7.7)	0	13 (5.1)	0	16 (5.3)	0
尿路感染	0	0	2 (5.1)	0	14 (5.5)	2 (0.8)	16 (5.3)	2 (0.7)

Source：5.3.5.2-3-X2101 試験-Table 12-5

[1] 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。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

4.2.4 X1101 試験（評価資料）

4.2.4.1 試験概要

試験の標題

A phase I, multicenter, open-label dose escalation study of LDK378, administered orally in Japanese patients with tumors characterized by genetic alterations in anaplastic lymphoma kinase (ALK)

治験依頼者

ノバルティス ファーマ株式会社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 他，計 3 医療機関（日本）

試験期間

2012 年 6 月[redacted]日（最初の被験者の来院日）～実施中
本書では，主解析のデータカットオフ日（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの結果を示す。

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

ALK 融合遺伝子変異陽性の腫瘍を有する日本人患者を対象に，セリチニブ単剤を経口投与した時のセリチニブの最大耐容量（maximum tolerated dose，MTD）又は推奨用量（recommended dose，RD）を検討する。

副次目的

- セリチニブの安全性及び忍容性を検討する。
- セリチニブの単回及び反復投与時の薬物動態（PK）を検討する。
- *ALK* 融合遺伝子変異陽性の腫瘍を有する日本人患者を対象に，セリチニブの MTD 又は RD を経口投与した時の抗腫瘍効果を予備的に評価する。

試験方法

本試験は，*ALK* 融合遺伝子変異陽性の腫瘍を有する日本人患者を対象に，セリチニブの MTD，安全性，PK，及び予備的な抗腫瘍効果を検討する，第 I 相，多施設共同，非盲検，用量漸増試験である。

本試験は，用量漸増パートと投与拡大パートの 2 期で構成された。

用量漸増パートでは，3 日間の PK run-in 期間でセリチニブを単回投与時の PK を検討した後，セリチニブを 1 日 1 回，21 日間を 1 Cycle として反復投与した。セリチニブの開始用量を 300 mg QD とし，MTD/RD が決定されるまで漸増した。用量漸増には，過量投与制御を伴う用量漸増原則（escalation with overdose control，EWOC）に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（Bayesian logistic regression model，BLRM）を用いた。

投与拡大パートでは，用量漸増パートで決定された MTD/RD におけるセリチニブの安全性，抗腫瘍効果，並びに単回及び反復投与時の PK を検討するため，3 日間の PK run-in 期間でセリチニブを単回投与時の PK を検討した後，MTD/RD を 1 日 1 回，21 日間を 1 Cycle として反復投与した。

目標被験者数

用量漸増パートでは，各用量に 3 名以上 6 名以下を登録し，6 名以上に MTD/RD を投与する計画とした（計 18 名以上）。投与拡大パートでは，6 名以上の被験者を登録することとした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

18 歳以上の *ALK* 融合遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性の腫瘍を有する患者で，標準治療が無効あるいは標準治療のない患者を対象とした。非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）については，FISH 検査で腫瘍細胞の 15%以上に *ALK* 転座が検出された患者を対象とし，NSCLC 以外の腫瘍では，ALK 蛋白質の過剰発現が認められた場合に *ALK* 融合遺伝子変異陽性と判断した。クリゾチニブによる治療歴を有する患者は登録可能とし，中枢神経系への転移を有する患者については，症候性であるがコントロールされている場合，あるいは無症候性で局所療法を必要としない場合は登録可能とした。なお，有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse event，CTCAE）Grade 2 以上のコントロールされていない悪心，嘔吐，又は下痢を有する患者，間質性肺疾患又は肺臓炎を合併している若しくは既往歴を有する患者は除外した。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬

セリチニブ 50 mg カプセル（バッチ番号：J12071）

セリチニブ 150 mg カプセル（バッチ番号：J12030 及び J12072）

用量及び投与方法

セリチニブを 1 日 1 回，連日経口投与した。

投与期間

用量漸増パート及び投与拡大パートのいずれも，許容できない毒性が発現，病勢進行，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止のいずれかが確認されるまで継続した。ただし，病勢進行が確認された場合でも，治験責任医師が投与継続のベネフィットがあると判断した場合に限り，セリチニブの投与を継続可能とした。

評価項目

- MTD/RD の決定：

MTD/RD の決定における評価項目は，用量制限毒性（dose limiting toxicity，DLT）の発現率とした。DLT の定義は，PK run-in 期間を含む Cycle 1 に発現した有害事象又は臨床検査値異常のうち，治験対象疾患，病勢進行，合併症，又は併用薬との関連はなしと判断され，かつあらかじめ定義した基準を満たす事象とした。

- 有効性：

腫瘍縮小効果は，6 週ごとに固形がんの治療効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RECIST）（version 1.1）に従い CT/MRI を用いて治験責任医師が判断した。部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）は，初回判定から 4 週間以上後に確認することとした。

セリチニブの抗腫瘍効果は，奏効率（overall response rate，ORR），病勢コントロール率（disease control rate，DCR），奏効期間（duration of response，DOR），及び無増悪生存期間（progression free survival，PFS）について集計した。有効性評価項目は以下のように定義した。

  - ORR：最良総合効果（CR 又は PR）が得られた被験者の割合
  - DCR：最良総合効果［CR，PR 又は安定（stable disease，SD）］が得られた被験者の割合
  - DOR：奏効が確定された被験者を対象とし，奏効が最初に確認された日から，進行（progressive disease，PD）が初めて確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間
  - PFS：治験薬の初回投与日から PD が最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間

- 安全性：

安全性は，有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG（WHO）performance status（PS），胸部 X 線，ECG 検査及び身体検査に基づいて評価した。

- PK：

PK 解析用の血液サンプルは，PK run-in 期間（投与前から投与後 72 時間まで），Cycle 1 の Day 8（投与前から投与後 24 時間まで）及び Cycle 2 の Day 1（投与前から投与後 24 時間まで）に経時的に採取した。トラフ濃度測定用の血液サンプルは，Cycle 1 及び Cycle 2 の Day 15，並びに Cycle 3-6 の Day 1 の投与前に採取した。主要 PK パラメータとして，AUClast，Cmax，Tmax，AUCtau（AUC0-24），AUCinf，及び Cmin，副次 PK パラメータとして T1/2，CL/F，Vz/F，CLss/F 及び Racc を算出した。

統計手法

- 解析対象集団
  - 最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAF）は，セリチニブを 1 回以上投与された全被験者（NSCLC 又は NSCLC 以外）とした。
  - 有効性解析対象集団（efficacy analysis set，EAS）は，データカットオフ日の少なくとも 18 週間以上前にセリチニブを初回投与された NSCLC 被験者とした。
  - 薬物動態解析対象集団（PAS）は，セリチニブを 1 回以上投与され，評価可能な PK サンプルが 1 つ以上得られた全被験者とした。
- MTD/RD の決定

MTD/RD は，EWOC に基づく BLRM により推定した Cycle 1 における DLT 発現率の確率分布並びに安全性及び PK データに基づき決定した。

- 抗腫瘍効果

ORR 及び DCR を推定し，二項分布の正確な 95%信頼区間（confidence interval，CI）とともに提示した。Kaplan-Meier 法を用いて，DOR を図示するとともに，DOR の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の DOR 率，並びにそれぞれの 95%CI を表に示した。PFS についても，DOR と同様に集計した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology，MedDRA）16.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，preferred term（PT）を記載した。

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（National Cancer Institute，NCI）の CTCAE 第 4.03 版に基づき評価した。なお，該当する有害事象が本毒性基準に掲載されていない場合，以下の定義に準じて評価した。

- 軽度：Grade 1
- 中等度：Grade 2
- 高度：Grade 3
- 生命を脅かす有害事象：Grade 4

- PK

ノンコンパートメント解析を用いてPKパラメータを算出し，要約統計量を示した。

試験成績

2012年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回投与）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（用量漸増パートの最後の被験者の初回投与）までに計19名（300 mg QDに3名，450 mg QDに6名，600 mg QDに4名，750 mg QDに6名）が用量漸増パートに組み入れられ，すべての被験者がセリチニブを1回以上投与された。データカットオフ日時点で投与拡大パートに組み入れられた被験者はいなかった。

19名の被験者全員をFAS，SAF及びPASとした。750 mg QDを投与された被験者のうち1名は炎症性筋線維芽細胞性腫瘍（IMT，NSCLC以外）と診断されていたため，EASから除外された。

人口統計学的特性及び疾患特性：

FASの年齢の中央値（範囲）は45.0（29～68）歳で，65歳未満の被験者の割合は89.5%であった。女性の割合は約60%で，被験者全員が日本人であった。

全被験者19名が*ALK*融合遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の腫瘍を有しており，18名（94.7%）はNSCLC，1名（5.3%）はNSCLC以外の腫瘍（IMT, 750 mg QD）を有していた。転移頻度の高い部位は肺（78.9%），骨（47.4%），脳（42.1%）及び胸膜（42.1%）であった。

被験者の多く（63.2%，12/19名）は，3ライン以上の抗悪性腫瘍薬による前治療を受けていた。ALK阻害剤による治療歴を有する被験者はIMT患者を含む15名（78.9%），ALK阻害剤未治療の被験者は4名であった。前治療で投与されたALK阻害剤は，クリゾチニブ及び治験薬（アレクチニブ及びASP3026）で，被験者の多くはクリゾチニブ（57.9%，11名）を投与されていた。このうち9名はクリゾチニブのみ，1名はクリゾチニブとアレクチニブの両剤，1名はクリゾチニブとASP3026の両剤を投与されていた。また，アレクチニブのみを投与された被験者は3名であった。登録前直近のALK阻害剤の投与中止理由は，大部分（80.0%，12/15）が病勢進行であった。

MTDの決定：

- PK run-in期間を含むCycle 1において，DLTは2件発現した。
  - リパーゼ増加（Grade 3，600 mg QD）は休薬後無処置で回復し，450 mg QDに減量して治験薬の投与が再開された。
  - 薬物性肝障害（Grade 3，750 mg QD）は治験薬の投与中止に至った。本事象は，セリチニブの最終投与73日後にGrade 1に軽快した。
- セリチニブの安全性及びPKプロファイルを考慮して，MTDは750 mg QDに決定された。

有効性の結果

- すべての *ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者において，治験責任医師の判定に基づく ORR は 300 mg QD で 100%，450 mg QD 及び 600 mg QD で 50.0%，750 mg QD で 40.0%であった。
- ALK 阻害剤未治療の *ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者 4 名のうち，2 名で PR が確定した。
- ALK 阻害剤による治療歴のある *ALK* 融合遺伝子変異陽性の NSCLC 患者 14 名のうち，8 名で PR が確定した。前治療における ALK 阻害剤の種類（クリゾチニブ，アレクチニブ又は ASP3026）にかかわらず，奏効が認められた。
- DCR は，300 mg QD で 100%（3/3），450 mg QD で 66.7%（4/6），600 mg QD で 50.0%（2/4），750 mg QD で 60.0%（3/5）であった。
- DOR の中央値は，300 mg QD で 4.2 ヵ月であった。450 mg QD，600 mg QD 及び 750 mg QD では，イベント数が少ないため DOR の中央値に達しなかった。
- PFS の中央値は 300 mg QD で 5.7 ヵ月，450 mg QD で 3.5 ヵ月，600 mg QD で 5.7 ヵ月であった。750 mg QD では，イベント数が少ないため PFS の中央値に達しなかった。

安全性の結果

- SAF での曝露期間の中央値（範囲）は 32.1（0.1～55.7）週間であった。
- 高頻度に発現した PT 別の有害事象は悪心（94.7%），下痢，嘔吐（各 73.7%），血中クレアチニン増加（63.2%），食欲減退（52.6%），疲労（36.8%），及び腹痛（31.6%）であった。これらの事象の重症度は主に Grade 1 又は 2 であり，対症療法又は無処置で回復した。有害事象の発現頻度は用量間で概ね同等であった。
- 治験薬との関連がある有害事象のうち，高頻度に発現した PT 別の有害事象 は，悪心（94.7%），下痢，嘔吐（各 73.7%），血中クレアチニン増加（57.9%），食欲減退（52.6%），及び疲労（36.8%）であった。
- 450 mg QD を投与された 2 名は，セリチニブ投与中又は投与中止後 28 日以内に病勢進行により死亡した。治験責任医師はいずれの死亡も治験薬との関連はなしと判断した。
- 重篤な有害事象は 9 名（47.4%）に報告され，いずれの事象も 1 名の被験者に発現した。2 名以上に報告された器官別大分類（system organ class，SOC）別の重篤な有害事象は，「肝胆道系障害」，「神経系障害」（各 3 名），並びに「感染症および寄生虫症」（2 名）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（10.5%）に報告され，いずれも肝毒性に関する事象であった。薬物性肝障害は DLT として報告され，胆管炎及び肝酵素上昇は治験薬との関連はないと判断された。
- 治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は SAF の 63.2%に報告された。高頻度に発現した事象は，肝機能異常が 3 名（15.8%），ALT 増加，インフルエンザ，及び悪心が各 2 名（10.5%）であった。休薬又は減量を要した有害事象の発現率は，300 mg QD（0%）及び

450 mg QD（50.0%）に比べて 600 mg QD（100%）及び 750 mg QD（83.3%）でわずかに高かったが，これは主に 600 mg QD 及び 750 mg QD に認められた肝毒性に関する事象に起因すると考えられた。

- 最も高頻度に発現した臨床的に重要な有害事象は肝毒性に関する事象（11 名，57.9%）で，続いて間質性肺疾患／肺臓炎，及び QT 間隔延長に関する事象（各 1 名，5.3%）であった。これらの事象による死亡は報告されなかった。
  - **肝毒性**：肝毒性に関する事象（主に ALT 増加及び AST 増加，各 21.1%）は SAF のうち 11 名（57.9%）に報告された。ほとんどの事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

    Grade 3 又は 4 の事象は 6 名（31.6%）に認められ，これらのうち 5 名は治験薬の休薬又は減量を要した。1 名に発現した Grade 3 の薬物性肝障害は，DLT と判断された。
    治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名（10.5%）に，治験薬の休薬又は減量を要した事象は 7 名（36.8%）に発現した。肝毒性に関する事象の発現頻度は特に高用量群（600 mg QD 及び 750 mg QD）で高かったが，これらの事象は概ね管理可能であった。
    600 mg QD 群で，1 名の被験者にトランスアミナーゼ及び総ビリルビンの同時上昇（トランスアミナーゼ> 3×ULN，総ビリルビン> 2×ULN かつ ALP < 2×ULN）が認められた。本被験者は胆道感染，化膿性胆管炎及び胆管ステントの機能不全による一時的な閉塞による胆管炎を発現し，治験薬の投与を中止したが，これらの事象と治験薬との関連はなしと判断された。
  - **間質性肺疾患／肺臓炎**：全被験者のうち，Grade 1 の肺臓炎が 1 名（5.3%）に発現し休薬に至った。セリチニブは 600 mg QD に減量して再開され，後に本事象の回復が確認された（確認日不明）。
  - **QT 間隔延長**：全被験者のうち，Grade 2 の心電図 QT 延長が 1 名（5.3%）に報告された。本事象は無処置で回復した。

    ベースライン後に新たに QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかったが，QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は 2 名（300 mg QD 群及び 600 mg QD 群に各 1 名，10.5%）に認められた。これらの被験者のうち，1 名では Grade 2 の心電図 QT 延長の有害事象として報告されたが，本事象は無処置で回復し，その他の心関連事象は報告されなかった。もう 1 名では，有害事象としての報告はなかった。
- 血液学的検査値異常の発現頻度は低かった。リンパ球数低下がベースライン後に Grade 3 に悪化した被験者は 5 名（26.3%），Grade 4 に悪化した被験者は 1 名（5.3%）に認められた。ヘモグロビン低下がベースライン後に Grade 3 に悪化した被験者は 1 名（5.3%）に認められた。
- 血液生化学的検査値異常の発現頻度は低かった。アミラーゼ増加又はクレアチニン増加がベースライン後に Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者はいなかった。その他の項目でベース

ライン後に Grade 3 又は Grade 4 に悪化した被験者は，ナトリウム減少が 3 名（15.8%），リパーゼ増加が 2 名（10.5%），ブドウ糖増加が 2 名（10.5%），尿酸増加が 1 名（5.3%），ALP 増加が 1 名（5.3%）であった。

- バイタルサインの注目すべき変動はほとんど認められなかった。

PK の結果

- セリチニブの曝露量は，本試験の投与量範囲（300～750 mg QD）で用量の増加とともに増加したが，個体間変動が大きかった。PK run-in 期間における Cmax，AUClast，及び AUC0-24h の用量比例性解析から，曝露量は概ね用量に比例することが示唆された。
- Tmax の中央値は，用量及びプロファイル測定日により 1.93～6.96 時間の範囲で変動した。PK run-in 期間における T1/2 の幾何平均値は 22.0～33.2 時間であった。
- Racc の幾何平均値は，Cycle 1 の Day 8 で 5.41～19.5，Cycle 2 の Day 1 で 6.78～21.5 であった。
- トラフ濃度-時間プロファイルから，セリチニブの血漿中濃度は Cycle 1 の Day 15 頃までに定常状態に達したと考えられた。観察された累積及びトラフプロファイルから，実効半減期は PK run-in 期間に算出される T1/2 より長い可能性が示唆された。

4.2.4.2 試験概要の補遺

有害事象の概要をTable 4-7に示す。

Table 4-7 有害事象の概要（X1101 試験，SAF）

有害事象	750 mg N = 6 n (%)	Total N = 19 n (%)
死亡	0	2 (10.5)
重篤な有害事象	2 (33.3)	9 (47.4)
有害事象	6 (100)	19 (100)
Grade 3 以上の有害事象	4 (66.7)	15 (78.9)
治験薬と関連がある有害事象	6 (100)	19 (100)
休薬又は減量を要した有害事象	5 (83.3)	12 (63.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	2 (10.5)

Source: 5.3.5.2-4-X1101 試験

用量別に，全被験者の 20%以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率をTable 4-8に示す。

Table 4-8　全被験者で 20%以上に発現した有害事象発現例数・発現率（X1101 試験，SAF）

	LDK378 300 mg N = 3				LDK378 450 mg N = 6				LDK378 600 mg N = 4				LDK378 750 mg N = 6				All patients N = 19			
	All grades		Grade 3/4		All grades		Grade 3/4		All grades		Grade 3/4		All grades		Grade 3/4		All grades		Grade 3/4	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total	3	(100.0)	2	(66.7)	6	(100.0)	5	(83.3)	4	(100.0)	4	(100.0)	6	(100.0)	4	(66.7)	19	(100.0)	15	(78.9)
悪心	3	(100.0)		0	6	(100.0)		0	4	(100.0)		0	5	(83.3)		0	18	(94.7)		0
下痢	3	(100.0)		0	2	(33.3)		0	4	(100.0)		0	5	(83.3)		0	14	(73.7)		0
嘔吐	1	(33.3)		0	6	(100.0)		0	4	(100.0)		0	3	(50.0)		0	14	(73.7)		0
血中クレアチニン増加	3	(100.0)		0	4	(66.7)		0	1	(25.0)		0	4	(66.7)		0	12	(63.2)		0
食欲減退		0		0	3	(50.0)		0	3	(75.0)		0	4	(66.7)		0	10	(52.6)		0
疲労		0		0	2	(33.3)		0	2	(50.0)		0	3	(50.0)		0	7	(36.8)		0
腹痛	2	(66.7)		0	1	(16.7)		0	1	(25.0)		0	2	(33.3)		0	6	(31.6)		0
便秘	1	(33.3)		0	3	(50.0)	1	(16.7)		0		0	1	(16.7)		0	5	(26.3)	1	(5.3)
高尿酸血症		0		0		0		0	1	(25.0)		0	4	(66.7)	1	(16.7)	5	(26.3)	1	(5.3)
ALT 増加		0		0	2	(33.3)		0	1	(25.0)	1	(25.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	4	(21.1)	2	(10.5)
貧血	1	(33.3)	1	(33.3)	2	(33.3)		0	0			0	1	(16.7)		0	4	(21.1)	1	(5.3)
AST 増加		0		0	2	(33.3)		0	1	(25.0)	1	(25.0)	1	(16.7)		0	4	(21.1)	1	(5.3)
頭痛	1	(33.3)		0	3	(50.0)		0		0		0		0		0	4	(21.1)		0
好中球減少症	2	(66.7)		0	2	(33.3)		0		0		0		0		0	4	(21.1)		0
発熱		0		0	2	(33.3)		0		0		0	2	(33.3)		0	4	(21.1)		0
発疹		0		0	3	(50.0)		0		0		0	1	(16.7)		0	4	(21.1)		0
斑状丘疹状皮疹	1	(33.3)		0	1	(16.7)		0	1	(25.0)		0	1	(16.7)		0	4	(21.1)		0
口内炎	1	(33.3)		0	2	(33.3)		0	1	(25.0)		0		0		0	4	(21.1)		0

Source：5.3.5.2-4-X1101 試験-Table 12-7

All patient 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。
治験薬投与中又は治験薬最終投与後 28 日以内に発現した事象を表示した。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，　AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

4.3 その他の臨床試験

該当なし