TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
1. 製品開発の根拠 6
1.1. 肺癌 6
1.1.1. 非小細胞肺癌治療の現状 6
1.1.2. ROS1 遺伝子再構成 7
1.1.3. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の自然経過 7
1.2. クリゾチニブ 10
1.2.1. クリゾチニブの ROS1 に対する作用 10
1.3. ROS1 の診断法 11
1.4. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における臨床開発計画および臨床データパッケージ 11
1.5. 規制当局との協議およびその結果 14
2. 生物薬剤学に関する概括評価 16
3. 臨床薬理に関する概括評価 16
3.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 16
3.2. 臨床試験 17
4. 有効性の概括評価 18
4.1. 試験デザイン 19
4.2. 有効性評価項目および有効性の解析 20
4.2.1. 有効性の評価項目 21
4.2.2. 解析対象集団 21
4.2.3. 有効性の解析 21
4.2.3.1. 解析手法 21
4.3. 患者集団 23
4.3.1. 患者の内訳 23
4.3.2. ベースライン特性 23
4.4. クリゾチニブへの曝露 24
4.5. 有効性の結果 24
4.5.1. クリゾチニブの抗腫瘍効果 24

4.5.2. イベント発生までの期間に関する評価項目 27
4.5.2.1. 奏効までの期間（TTR），奏効期間（DR），無増悪生存期間（PFS）および無増悪期間（TTP） 27
4.5.2.2. 全生存期間（OS） 29
4.5.3. 患者報告アウトカム 31
4.6. 有効性結果の考察 31
4.7. 有効性の結論 33
5. 安全性の概括評価 34
5.1. 安全性の結果 34
5.1.1. 比較的よくみられる有害事象 34
5.1.2. 重篤な有害事象 39
5.1.3. その他の重要な有害事象 39
5.1.4. 特に注目すべき有害事象 40
5.1.5. 臨床検査値異常 43
5.1.6. 特別な患者集団および状況下における安全性 44
5.1.7. 市販後データ 45
5.1.8. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者でのクリゾチニブの安全性プロファイルの比較 46
5.2. 安全性の結論 47
6. ベネフィットとリスクに関する結論 47
7. 参考文献 51

LIST OF TABLES

Table 1. 全生存期間への ROS1 融合遺伝子（陽性／陰性）の効果 9
Table 2. 臨床データパッケージ 13
Table 3. ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者を対象としたクリゾチニブの有効性評価に用いた試験 19
Table 4. 有効性解析の要約：OO12-01 試験および A8081001 試験 22
Table 5. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の内訳：OO12-01 試験および A8081001 試験 23
Table 6. IRR に基づく最良総合効果：OO12-01 試験（RE 集団） 25
Table 7. 医師判定に基づく最良総合効果:A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団） 26

Table 8. クリゾチニブの副作用（器官別大分類および重症度別，因果関係を問わない有害事象の発現率）：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 37

LIST OF FIGURES

Figure 1. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者および ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の比較（A8081001 試験） 18

Figure 2. IRR に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：OO12-01 試験（RE 集団） 25

Figure 3. 医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団；51 例*） 27

Figure 4. IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（RE 集団） 28

Figure 5. 医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団） 29

Figure 6. 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（SA 集団） 30

Figure 7. 全生存期間（OS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団） 31

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
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
BID	twice daily：1 日 2 回
BOR	best overall response：最良総合効果
bpm	beats per minute：拍/分
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval：信頼区間
CR	complete response：完全奏効
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events： 有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate：病勢コントロール率
DR	duration of response：奏効期間
EAP	Expanded Access Program
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4：微小管会合タンパク
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU	European Union：欧州連合
EUROS1	European Study of ROS1 Patients
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HGFR	hepatocyte growth factor receptor：肝細胞増殖因子受容体
HR	hazard ratio：ハザード比
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IEC	independent ethics committee：独立倫理委員会
IHC	immunohistochemistry：免疫組織染色法
IRB	institutional review board：治験審査委員会
IRR	independent radiology review：独立画像評価機関による評価
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MGH	Massachusetts General Hospital：マサチューセッツ総合病院
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴影像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
NCI	National Cancer Institute：米国国立癌研究所
NGS	next-generation sequencing：次世代シーケンシング
NPM	nucleophosmin：ヌクレオフォスミン
NR	not reached：未到達
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
ORR	objective response rate：奏効率

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
OS	overall survival：全生存期間
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PD	progressive disease：腫瘍の増悪
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PMR	post-marketing requirement：薬剤承認後の義務
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient reported outcomes：患者報告アウトカム
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
QLQ	quality of life questionnaire：QOL 質問票
QOL	quality of life：生活の質
QTcB	Bazzet の式で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RE	response-evaluable (population)：有効性評価対象（集団）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの効果判定規準
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
RON	Recepteur d'Origine Nantais
ROS1	c-ros oncogene 1
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SA	safety analysis (population)：安全性解析対象（集団）
SD	stable disease：安定
TK	tyrosine kinase：チロシンキナーゼ
TTP	time to progression：無増悪期間
TTR	time to tumor response：奏効までの期間
ULN	upper limit of normal range：基準値上限

1. 製品開発の根拠

2.5 項では，c-ROS oncogene 1（ROS1）融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）の治療にクリゾチニブを使用する根拠として，OO12-01 試験および A8081001 試験で得られた有効性，安全性および薬物動態（pharmacokinetics：PK）を要約する。なお，OO12-01 試験では，試験全体に加えて国別のデータも一部の表に示したが，本申請では主に試験全体および日本で登録された患者（日本人集団）の結果について記載した。

1.1. 肺癌

肺癌は全世界的に罹患率が高く死亡数が最も多い癌腫であり，肺癌によって死亡に至る患者数は乳癌，大腸癌および前立腺癌の合計よりも多いと報告されている。GLOBOCAN によると，2012 年における全世界の肺癌発症率は，10 万人当たり 23.1 人であり，男性のほうが女性よりも発症率が高かった（34.2 vs. 13.6 人/10 万人）[1]。肺癌患者の約 80%～85%は NSCLC であり[2]，大多数の NSCLC 患者は手術不能な局所進行（ステージ IIIB）を呈するか，転移（ステージ IV）により根治治療が望めない状態にある。肺癌患者の 5 年生存率はステージ IIIB で 5%，ステージ IV で 1%未満と報告されている[3]。

厚生労働省による「統計情報・白書」の「平成 26 年（2014）患者調査の概況」では，「気管，気管支及び肺の悪性新生物」の総患者数は 146,000 人であり，このうち 80%の約 116,800 人が NSCLC と推定される[4]。本邦における 2014 年のがんによる死亡者数（約 368,000 人）のうち，肺癌による死亡者数は約 20%の約 73,000 人を占め，1998 年以降がんによる死亡者数第 1 位が続いている[5]。また，年齢調整死亡率の推移では，肺癌の死亡率は横ばいであり，今なお予後が不良であることがうかがえる。本邦における病期ステージⅣ期で化学療法が適応となる NSCLC 患者の 5 年生存率は，5%と報告されている[6]。

1.1.1. 非小細胞肺癌治療の現状

組織学的分類を問わないすべての進行肺癌患者に対する 1 次治療は，白金製剤を含む併用化学療法である。化学療法の治療効果は，1 次治療時の奏効率（objective response rate：ORR）として 15%から 35%（2 次治療以降では 10%未満），無増悪生存期間（progression free survival：PFS）は中央値で 3 ヵ月から 6 ヵ月，全生存期間（overall survival：OS）は中央値で 8 ヵ月から 12 ヵ月（1 年生存率として 34%から 44%）と報告され[7,8,9,10,11,12,13,14]，医療上のニーズを満足させるものではない。

肺癌の分子生物学的機序の解明が進むにつれ，ドライバー遺伝子変異によって発生した癌に対し，特定のシグナル経路を標的とし阻害する分子標的阻害剤の開発に注目が集まっている。例えば，上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）チロシンキナーゼ（tyrosine kinase：TK）阻害剤であるゲフィチニブやエルロチニブは EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対し有効な治療薬であることが示されている[15,16]。国際共同無作為化第 3 相試験である IPASS 試験では，EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に 1 次治療としてゲフィチニブを投与した際，カルボプラチンとパクリタキセルを併用する標準化学療法と比較して有意な PFS の延長を示した[17]。OS の改善効果は示されなかったが，標準化学療法群に割り付けられた患者の 95%が 2 次治療としてゲフィチニブの投与を受けていたことが理由の一つと考えられている[18]。同様の臨床成績が，前治療歴のない EGFR 変異陽性進行 NSCLC を対象としたアファチニブの臨床試験からも報告されている[19]。

未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK）融合遺伝子陽性 NSCLC は，NSCLC の約 3%から 5%を構成する部分集団である[20,21]。ALK と微小管会合タンパク（echinoderm microtubule-associate protein-like 4：EML4）の融合により生じた EML4-ALK は癌ドライバー遺伝子変異と考えられ，融合変異蛋白の TK が恒常的に活性化し腫瘍の形成が促される。クリゾチニブは TK の活性化を阻害することにより腫瘍の増殖を抑制する分子標的薬である[22]。EGFR 変異陽性 NSCLC 患者で得られた臨床成績と同様に，前治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象としたクリゾチニブ（ALK 阻害剤として）の 2 つの第 3 相試験において，標準的化学療法と比較して，統計的に有意な PFS の延長が示された。

1.1.2. ROS1 遺伝子再構成

エルロチニブ，ゲフィチニブおよびアファチニブによる EGFR 変異陽性 NSCLC の治療，ならびにクリゾチニブ, アレクチニブおよびセリチニブによる ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療で確立された概念と同様に, ROS1 遺伝子再構成によって新たに定義される NSCLC の部分集団にも，標的特異的な治療が有用であると考えられる。ROS1 遺伝子は ALK に関係するオーファン受容体 TK および白血球受容体 TK をコードする遺伝子であり, インスリン受容体ファミリーに属する[23]。ROS1 はトリ肉腫リボ核酸（ribonucreic acid : RNA）腫瘍ウイルスのがん遺伝子産物として最初に発見され，NSCLC，胆管癌，胃癌，卵巣癌および多形性神経膠芽細胞腫をはじめとするさまざまなヒトの癌で確認されており，染色体再構成によって活性化される[24,25,26,27,28,29,30,31]。ROS1 の染色体再構成では 12 種類のパートナー遺伝子が知られており，ROS1 の全 TK ドメインとパートナー遺伝子の一部が融合する[32]。ここで生じた ROS1 融合キナーゼが恒常的に活性化し，細胞形質転換を引き起こす。

NSCLC 患者の約 1%～2%に ROS1 遺伝子の再構成が認められる[33,34]。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者は ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と同様に, 一般的な肺癌患者と比べて若く, 非喫煙者で, 組織学的に腺癌という傾向がある[33,34]。同一腫瘍内に ALK 遺伝子の再構成および ROS1 遺伝子の再構成が同時に生じることはほとんどなく，それぞれが NSCLC の独立した部分集団であると考えられる[33]。

1.1.3. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の自然経過

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の自然経過に関する情報は現時点で限られているものの，レトロスペクティブ解析の結果が複数発表されている[34,35,36,37,38,39,40,41]。なお, これらのレトロスペクティブ解析では，（1）各解析の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者が少数（4～33 例）であり，（2）解析間で対象患者のベースライン特性および疾患特性が異なり，（3）ROS1 検査法が異なり，また（4）ROS1 融合遺伝子陰性の対照群の定義が異なることから，結果の解釈ならびに結論を導き出すにあたり，これらの限界および違いを考慮する必要がある。

Scheffler らは, ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（14 例）の OS は ROS1 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者（115 例）に比べて有意に長かったと報告している（p 値 0.005；中央値はそれぞれ 36.7 ヵ月および 17.5 ヵ月）[40]。しかしながら，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 14 例中 5 例ではクリゾチニブが投与されていたことから，結果が交絡している可能性がある。

一方，Cai らは，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（8 例；いずれもクリゾチニブ未投与例）の OS は ROS1 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者（384 例）に比べて有意に短かったと報告している（p 値 0.041；中央値はそれぞれ 32 ヵ月および 54 ヵ月）[36]。

また, Bergethon らは, ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（18 例）と ROS1 陰性 NSCLC 患者（1055 例）の OS に有意な差はないと報告している（p 値 0.42；中央値はそれぞれ 663 日と 607 日）[34]。この他，別の 5 試験でも，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 4～33 例と ROS1 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者 144～1055 例の OS に有意な差はないと報告されている[35,37,38,39,41]。

以上のことから，ALK 融合遺伝子陽性と同様に，ROS1 融合遺伝子陽性を良好な予後を示す因子と結論付けることはできない（Table 1）[42,43,44]。

Table 1.　全生存期間への ROS1 融合遺伝子（陽性／陰性）の効果

	Bergethon[34] N=1073		Cai[36] N=392		Scheffler[40] N=1035	
	ROS1 融合遺伝子 陽性	ROS1 融合遺伝子 陰性	ROS1 融合遺伝子 陽性	ROS1 融合遺伝子 陰性	ROS1 融合遺伝子 陽性	ROS1 融合遺伝子 陰性
例数	18	1055	8	384	19	115
ROS1 診断法	FISH		RT-PCR		FISH	
年齢（歳），中央値（範囲）	49.8 (32～79)	62.3 (32～87)	64 (44～80)	60 (27～83)	60 (26～82)	NA
性別，例数（%）						
男性	7 (39)	516 (49)	3 (37.5)	208 (54.2)	10 (52.6)	NA
女性	11 (61)	539 (51)	5 (62.5)	176 (45.8)	9 (47.4)	
喫煙状況，例数（%）						
なし	14 (78)	225 (21)	5 (62.5)	239 (62.2)	13 (68.4)[a]	NA
軽度喫煙者（<10PY）	1 (6)	61 (6)	0	6 (1.6)	3 (15.8)[b]	
重度喫煙者（≥10PY）	2 (11)	693 (66)	3 (37.5)	139 (36.2)	3 (15.8)[c]	
NA	1 (6)	76 (7)	0	0	0	
癌のステージ，例数（%）	IA-IIB: 3 (17) IIIA-IIIB: 4 (22) IV: 11 (61)	IA-IIB: 486 (46) IIIA-IIIB: 208 (20) IV: 316 (30) NA: 45 (4)	IA-IIB: 6 (75) IIIA-IIIB: 0 IV: 2 (25)	IA-IIB: 219 (57.0) IIIA-IIIB: 135 (35.2) IV: 30 (7.8)	I-II: 2 (10.5) III: 3 (15.8) IV: 14 (73.7)	NA
転移癌の治療ライン	NA	NA	NA	NA	0-8	NA
生存データを有する患者	18	1055	8	376	14	115
全生存期間（中央値）	663 日	607 日	32.2 ヵ月	53.9 ヵ月	36.7 ヵ月[d]	17.5 ヵ月
p 値[e]	0.42		0.041		0.005	

FISH：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション，NA：該当なし，　PY：タバコの箱年，RT-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

a. 喫煙なしは生涯でタバコの消費量が 100 本未満であった患者

b. 元喫煙者はタバコの消費量が 100 本を超えており，肺癌診断の 1 年以上前に喫煙していた患者

c. 現喫煙者は，肺癌の診断前 1 年未満に喫煙しており 1 箱年を超える喫煙歴を有する患者

d. クリゾチニブの投与を受けたことがない ROS1 患者（9 例）生存期間（中央値）は 36.7 ヵ月であり，一方でクリゾチニブの投与を受けたことがある患者（5 例）の生存期間（中央値）は平均生存期間の推定値 65.9 ヵ月（95% 信頼区間：44.3～ 87.5 ヵ月）に到達しなった。

e. 全生存期間の Log-rank 検定

1.2. クリゾチニブ

クリゾチニブは，ALK，c-Met/肝細胞増殖因子受容体（hepatocyte growth factor receptor : HGFR），ROS1 および Recepteur d'Origine Nantais（RON）の受容体 TK に対する低分子阻害剤である。

2011 年 8 月には，米国にて，進行中の単群臨床試験である国際共同第 2 相試験（A8081005 試験）および外国第 1 相試験（A8081001 試験，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート）の結果に基づき，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）承認の検査法で検出された ALK 陽性の局所進行または転移性 NSCLC 患者の治療薬として迅速承認を得た。本邦では，米国と同様の臨床データパッケージを用いて 2011 年 3 月 31 日に初回申請を行い, ALK 融合遺伝子陽性の局所進行または転移性 NSCLC 患者の治療薬として 2012 年 3 月 30 日に承認を得た。その後今日までに，クリゾチニブは米国，欧州連合（European Union：EU）および日本をはじめとする 85 ヵ国を超える国々で，ALK 陽性の進行 NSCLC 患者に対する治療薬として，通常承認または条件付き承認を取得している。

無作為化第 3 相試験である A8081007 試験では，前治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者において，クリゾチニブが標準的単剤化学療法よりも優れていることが示され，クリゾチニブのベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが確認された[45]。すなわち，PFS の有意な延長（中央値：クリゾチニブ群 7.7 ヵ月，化学療法群 3.0 ヵ月，ハザード比：0.487，その 95%信頼区間：0.37，0.64，片側 p 値<0.0001）と高い ORR（クリゾチニブ群 65%，化学療法群 20%，両側 p 値<0.0001）が示され，米国での通常承認（2013 年 11 月 20 日）への移行や，日本を含む各国で添付文書改訂が行われた。

無作為化第 3 相試験である A8081014 試験では，未治療の ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者において，クリゾチニブが標準的併用化学療法よりも優れていることが示され，クリゾチニブのベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが確認された[46]。すなわち，PFS の有意な延長（中央値：クリゾチニブ群 10.9 ヵ月，化学療法群 7.0 ヵ月，ハザード比：0.454，その 95%信頼区間：0.35，0.60，片側 p 値<0.0001）と高い ORR（クリゾチニブ群 74%，化学療法群 45%，両側 p 値<0.0001）が示され，未治療の ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 成人患者に対する治療薬として，スイスおよび EU で適応が拡大された（承認日：それぞれ 2015 年 9 月 7 日および 2015 年 11 月 23 日）。また，本邦においても添付文書の改訂を実施した。

さらに，米国および EU において，ROS1 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC への適応拡大を目的とした承認申請を行った。米国では 2016 年 3 月 11 日に，ROS1 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する治療薬として承認を取得した。EU では，ROS1 陽性進行 NSCLC 成人患者に対する治療薬の承認について，2016 年 7 月に Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）から前向きな見解が得られている。

1.2.1. クリゾチニブの ROS1 に対する作用

複数の非臨床試験により，クリゾチニブが ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に有効であることが示唆されている。ALK および ROS1 のアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate : ATP）結合領域を含むキナーゼドメインの 77%のアミノ酸が同一であり, クリゾチニブは相同性の高い ALK および ROS1 に対し高い親和性を有する[47]。細胞株を用いて実施した異なるキナーゼを標的とした自己リン酸化抑制試験において，クリゾチニブは ALK および ROS1 に感受性を有し，IC_{50} は

40～60 nM であった[48]。さらに，クリゾチニブは ROS1 融合を発現する細胞株において ROS1 のシグナル伝達および細胞の生存を強力に抑制した[34,49,50]。これらの非臨床試験結果に基づき，臨床で検討が開始され，症例報告がなされるようになった。現在までに，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブを投与することにより，高い抗腫瘍効果が得られたという症例報告がある[34,44,51]。

1.3. ROS1 の診断法

抗がん剤領域における分子標的治療では，正しく再現性をもって患者選択ができるよう，分析的および臨床的に検証されたコンパニオン診断薬の開発が求められる。NSCLC における ROS1 の検出には，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain reaction：RT-PCR），蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization：FISH）および次世代シーケンシング（next-generation sequencing：NGS）など，多種多様な方法がこれまで用いられており，標準的な診断方法は確立していない。

外国第 1 相試験（A8081001 試験）では，各治験実施医療機関で主に FISH 法を用いて ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の特定を行った。また，日本を含むアジア地域で OxOnc Development LP（OxOnc 社）が実施中の OO12-01 試験では，Amoy Diagnostics 社の RT-PCR 法を用いて ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の特定を行った。

1.4. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における臨床開発計画および臨床データパッケージ

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の有効性および安全性の評価は，外国第 1 相試験である A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした ROS1 コホートで開始された（治験実施計画書第[redacted]版で追加。改訂日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。その後，A8081001 試験の ROS1 コホートで得られた良好な予備的成績を受け，日本を含む東アジア地域での開発に着手した。OxOnc 社との共同開発契約の下，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC アジア人患者におけるクリゾチニブの有効性および安全性を評価することを目的としたアジア第 2 相試験（OO12-01 試験）を実施した。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する治療薬としての適応拡大申請にあたっては，OO12-01 試験および A8081001 試験を評価資料とした。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC は非常に希少な NSCLC の部分集団である。これら第 1 相および第 2 相試験から得られた臨床データを踏まえると，分子標的治療が存在しない ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に新たな治療選択肢を提供できると判断し，これら 2 試験の成績をもって「ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を申請効能として，医薬品製造販売承認申請することは妥当と考えた。

本邦においては，クリゾチニブの臨床開発と並行して，株式会社理研ジェネシスにより OO12-01 試験で用いた Amoy Diagnostics 社の RT-PCR 法をコンパニオン診断とする診断薬の開発が行われた。OncoGuide®AmoyDx® ROS1 融合遺伝子検出キットが株式会社理研ジェネシスにより承認申請される予定である。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした臨床試験（Table 2）

- OO12-01 試験：ROS1 遺伝子座に転座または逆位を有する ALK 融合遺伝子陰性の進行 NSCLC の東アジア人患者を対象としたクリゾチニブの有効性および安全性を評価する非盲検第 2 相

試験であり，中国，韓国，台湾，日本より組み入れられた 127 例の患者の成績を示した。本試験のデータカットオフ日は 2015 年 7 月 30 日である。

- A8081001 試験：白血病を除く進行癌患者を対象にクリゾチニブの安全性，薬物動態，薬力学および抗腫瘍効果を検討する非盲検試験であり，クリゾチニブの第 2 相試験推奨用量（recommended Phase 2 dose：RP2D）を決定する用量漸増コホートと，決定した RP2D を特定の分子学的特徴を有する患者に投与して評価する RP2D コホートを設定した。RP2D コホートには ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートが含まれ, ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートを追加した。本申請資料では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの 50 例（予備結果を New England Journal of Medicine に掲載 [44]）と ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの 3 例（登録後に ROS1 融合遺伝子陽性と判明）からなる計 53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の成績を示した。本試験のデータカットオフ日は 2014 年 11 月 30 日である。当該時点で ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートへの組み入れは完了していた。

Table 2.　臨床データパッケージ

治験 No.（実施国）	治験デザイン	試験の目的	診断	患者数
OO12-01（中国，韓国，台湾，日本）	非盲検，多施設共同，国際（東アジア），単群	主要目的： ・ROS1 遺伝子座に転座または逆位を有する ALK 陰性の進行 NSCLC の東アジア人患者にクリゾチニブを単剤経口投与して，ORR の評価から，その抗腫瘍効果を評価する 副次目的： ・奏効期間（duration of response：DR），奏効までの期間（time to tumor response：TTR），第 8 週時点の病勢コントロール率（disease controle rate：DCR），PFS，および OS を含む臨床的有効性の副次評価項目を評価する ・経口クリゾチニブの安全性および忍容性を評価する ・患者報告による肺癌／治験薬投与に関連する症状，身体機能，および全般的な生活の質（quality of life：QOL）を評価する	RT-PCR 法	127 例（日本で登録された 26 例を含む）
A8081001（韓国，オーストラリア，米国）	非盲検，多施設共同，国際（外国），単群	・クリゾチニブの安全性プロファイルを評価する ・クリゾチニブの抗腫瘍効果を評価する ・クリゾチニブの PK プロファイルを評価する	FISH 法 RT-PCR 法	53 例 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート；50 例 ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホート；3 例（登録後に ROS1 陽性と判明）

なお，本 CTD には以下の成績を提示した。

- クリゾチニブが ROS キナーゼに対する強力な阻害剤であることの根拠は，CTD 2.4 項，CTD 2.6.2 項および CTD 2.6.3 項に示した。
- 新たに得られた臨床データは，CTD 2.7.2 項，CTD 2.7.3 項および CTD 2.7.4 項に示した。
- CTD 2.7.1 項には新たに得られたデータがないため，CTD に含めていない。
- クリゾチニブによる ROS キナーゼ阻害作用を検討した非臨床試験の PF-2341066_[redacted]_144804 試験および PF-02341066_[redacted]_181812 試験の結果は CTD 4.2.1 項に示した。
- OO12-01 試験の総括報告書およびその付録（additional reports）である 127 例を対象に実施した独立画像評価機関による評価（independent radiology review：IRR）結果，A8081001 試験の総括報告書（ROS1 融合遺伝子陽性コホート），および ROS1 融合遺伝子陽性コホートに参加した 50 例を対象に実施した IRR 報告書は CTD 5.3.5 項に示した。

臨床試験で準拠したガイダンス

NSCLC に対する適応症取得を目的としたクリゾチニブの臨床開発計画は，関連する適切な指針に基づいて計画し，試験を実施し，データを解析した。抗癌剤に関連する指針としては，米国の FDA による「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biological Products（2007 年）」，「Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications（2001 年）」，および欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）による「Guidance on Evaluation of Anticancer Medicinal Product in Man（2012 年）」などがある。

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，および ICH（International Conference on Harmonization：日米 EU 医薬品規制調和国際会議）-GCP（Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準）を遵守して実施した。また本邦においては，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号）」を遵守して実施した。

治験実施医療機関においては，治験実施について治験審査委員会（Institutional Review Board：IRB）または独立倫理委員会（Independent Ethics Committee：IEC）の承認を得た。また，治験に参加するすべての患者より書面による同意を得た。治験は各国の規制要件を遵守して実施した。

1.5. 規制当局との協議およびその結果

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する適応拡大を目的としたクリゾチニブの臨床開発計画について，各国の規制当局との協議の経緯やその結果について，以下に要約する。

1）米国の開発状況

米国では，20[redacted] 年より FDA と A8081001 試験の ROS1 陽性 NSCLC コホートの成績に基づく承認申請の可否を協議してきた。A8081007 試験を用いた追加承認申請（sNDA）の審査期間中，A8081001 試験に参加した ROS1 陽性 NSCLC 患者のデータおよび診断に関する今後の計画について FDA から照会を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月に行った FDA との電話会議では，ROS1 陽性 NSCLC 患者の臨床開発計画について議論した。その際，ROS1 陽性 NSCLC の適応症について Breakthrough Therapy 申請を提出するよう助言があり，臨床的意義を示すデータが得られた場合，A8081001 試験のデータに基づき，当該適応症に対し通常承認が得られる可能性があることが示された。

規制当局の要請により 20[redacted] 年[redacted] 月に行われた 2 回目の電話会議では，ROS1 陽性 NSCLC に対する承認申請の可能性について議論された。規制当局の立場は前回の電話会議から変更なく，A8081001 試験単独で承認申請が可能であること，ならびに通常承認が得られる可能性があることが再度確認された。さらに FDA は，[redacted] が承認されるまでの間，単一の検査施設にて自家調製試薬（laboratory developed test：LDT）をコンパニオン診断として使用することが可能であることに言及した。ROS1 陽性 NSCLC 患者の特定を目的とした[redacted] を用いたコンパニオン診断の開発は，薬剤承認後の義務（post-marketing requirement：PMR）であることも確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，ROS1 陽性 NSCLC に対するクリゾチニブの Breakthrough Therapy 申請を提出した。本申請は，クリゾチニブの作用機序および選択性，それまでに得られた臨床データに基づき行われた。A8081001 試験で得られた奏効率，奏効期間および PFS は既存の標準療法の効果を

大きく上回るものであり，希少な致死性疾患である ROS1 陽性 NSCLC 患者の未だ満たされない医療ニーズに応え，クリゾチニブが世界初の ROS1 阻害剤となりうることが期待されるものであった。その後，2015 年 4 月 17 日に Breakthrough Therapy に認定された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，FDA との Type B meeting の中で変更申請資料に関する最終調整を行い，申請資料の様式および構成について FDA と合意を得た。2015 年 10 月 8 日に ROS1 陽性 NSCLC の効能追加を目的とした承認申請（sNDA）を行い，迅速審査の下，2016 年 3 月 11 日に承認が得られた。なお，米国では，現時点で ROS1 陽性 NSCLC 患者を特定するための FDA 承認済みのコンパニオン診断薬はないが，[redacted]を用いたコンパニオン診断の開発を PMR として FDA より求められている。

2）EUの開発状況

EUにおける初回承認時，CHMPより「ALK陰性NSCLC患者におけるc-MetおよびROS1の役割をさらに追及すること」という承認後の勧告（post-approval recommendation）を受領した。

EUでは，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にRapporteur，Co-RapporteurおよびEMA担当者（Project Team LeaderおよびHead of Oncology, Haematology and Diagnostics）と[redacted]相談を行った。本相談の目的は，A8081001試験のROS1陽性NSCLCコホートから得られた有効性と安全性データを示し，これらのデータを用いてROS1陽性NSCLCの承認申請を行うことの可否を確認することであった。最終的に，A8081001試験の有効性および安全性データに基づき，治療歴のあるROS1陽性NSCLCに対する適応取得について規制当局側の総意が得られた。一方，治療歴のないROS1陽性NSCLCの適応をA8081001試験の有効性データに基づき取得することについては，規制当局側の総意を得ることができなかった。また承認条件として，治療歴のあるROS1陽性NSCLCの適応を取得後にCHMPより課される義務（治療歴のないROS1陽性NSCLCに対する更なる調査・検討を行うこと）を果たすことが求められた。治療歴のないROS1陽性NSCLCに対する適応取得に際し，必要な追加データについて様々な意見や提案が議論され，最終的にはScientific Adviceを受けるよう助言があった。

20[redacted]年[redacted]月，CHMPとのScientific Advice meetingを申し込み，以下の2点について相談した。

- A8081001 試験の成績および関連文献に基づいて，治療歴の有無に関係なく ROS1 陽性進行 NSCLC の適応症を取得することについて
- 治療歴のない ROS1 陽性 NSCLC の適応症を取得するために必要となる承認後の追加のエビデンスについて

20[redacted]年[redacted]月に出されたCHMPの最終的な見解では，ROS1陽性NSCLC患者が希少な集団であり，かつクリゾチニブが既に市販され全世界で使用可能な状況にあることから，比較試験の実施は困難であること，また，EUレジストリから即時に詳細な有効性データを抽出し要約することは困難であることが合意された。ただし，（1）治療歴のないROS1陽性NSCLC患者における有効性データを生物学的に類似した集団から得たデータを外挿することによって補足すること，（2）治療歴のないROS1陽性NSCLC患者を対象とする[redacted]の可能性を検討することの2点がCHMPより要求された。[redacted]に関しては，ファイザー社より（1）ROS1陽性NSCLCの希少性，（2）患者が地理的に広範囲に存在すること，（3）速やかな治療開始には迅速に診断

結果を返送する必要があることの3点から，EUの全地域にまたがる[redacted]は考えていないことを回答した。

その後，2016年2月2日にROS1陽性NSCLCの効能追加を目的とした承認申請（Type II variation）を行い，同年8月25日に承認を得た。

3）日本の開発状況

日本は A8081001 試験には参加していない。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの有効性および安全性を評価することを目的としたアジア第 2 相試験（OO12-01 試験）の開始に先立ち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に対面助言（医薬品[redacted]相談）を行い，OO12-01 試験のデザインおよび将来の臨床データパッケージについて相談した。本対面助言では，今後も関連情報を収集し，十分な説明を加えることを前提に，A8081001 試験および OO12-01 試験を評価資料として検証的な試験成績を含まない臨床データパッケージを構成し，一変申請（効能追加）を行える可能性があるとの助言を得た。

その後，OO12-01 試験で得られた臨床成績を基に，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に対面助言（医薬品[redacted]相談）を行い，OO12-01 試験および A8081001 試験を主軸とした臨床データパッケージにて医薬品製造販売申請を行う可能性について相談した。医薬品医療機器総合機構より，提示した臨床データパッケージをもってクリゾチニブの一変申請は可能であるとの助言を得た。

なお，本邦では，クリゾチニブのコンパニオン診断薬として OncoGuide®AmoyDx® ROS1 融合遺伝子検出キットが株式会社理研ジェネシスにより承認申請された。

4）希少疾病用医薬品の指定

米国，韓国，オーストラリアおよび日本では，ALK陽性NSCLCに対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。また，米国ではcMetおよびROS1陽性NSCLCに対して希少疾病用医薬品の指定を受け，韓国ではROS1陽性NSCLCに対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。

本邦では，ROS1融合遺伝子陽性NSCLCに対する希少疾病用医薬品の指定申請を2016年[redacted]月に行い，8月に希少疾病用医薬品として指定された。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

クリゾチニブの生物薬剤学的プロファイルに関する新しい追加情報はない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

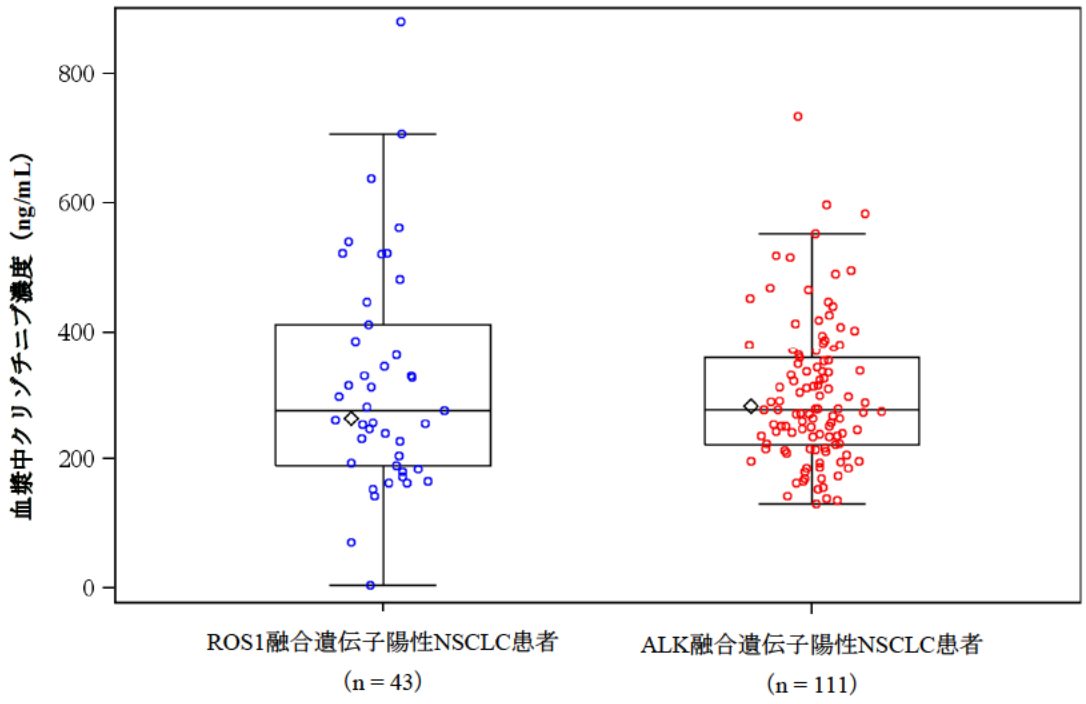
本邦における初回申請（eCTD 受付番号 230228001）後に実施したヒト生体試料を用いた in vitro 試験のうち，未提出の試験（クリゾチニブのエナンチオマー変換，クリゾチニブによる CYP2C の誘導および BSEP の阻害）について記載した。本試験の結果より，ヒト生体内において，R 体であるクリゾチニブから S 体である PF-03000316 への変換が起きる可能性は低いと考えられた。また, クリゾチニブは CYP2C8, CYP2C9 または CYP2C19 を誘導せず, また BSEP を阻害しなかったことから，それらの基質となる併用薬の血漿中濃度を変動させる可能性は低いと考えられた。

3.2. 臨床試験

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの薬物動態は，A8081001 試験で得られた 53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの薬物動態データ（治験総括報告書のデータカットオフ日：2014 年 11 月 30 日）に基づいて評価した。53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち 43 例で定常状態におけるトラフ血漿中濃度（$C_{trough,ss}$）が評価可能であった（A8081001 ROS1 試験の総括報告書 Table 14.4.3.1.4a.ros 参照）。$C_{trough,ss}$ の幾何平均値は 262.6 ng/mL であり，パーセントで表した変動係数は 55%であった。クリゾチニブを投与した ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と A8081001 試験の別コホートでクリゾチニブを投与した ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の $C_{trough,ss}$ を比較した結果，両集団で得られた $C_{trough,ss}$ の分布は同様であった（Figure 1）。したがって，クリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を経口反復投与したとき，クリゾチニブの曝露量は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で同様であることが示唆された。

以上，本申請資料中に記載したクリゾチニブの追加の薬物動態情報より，クリゾチニブの臨床薬理学的プロファイルを変更する必要はないと判断した（2.7.2 項 臨床薬理試験参照）。

Figure 1.　ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者および ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の比較（A8081001 試験）



箱ひげ図の説明：
長方形の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，長方形の中の線は中央値，長方形の下側の辺から伸びる線の先端は「第 1 四分位数-1.5×四分位範囲」，長方形の上側の辺から伸びる線の先端は「第 3 四分位数+1.5×四分位範囲」，ひし形は幾何平均値，円は個別値
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，$C_{trough,ss}$：定常状態におけるトラフ血漿中濃度，NSCLC：非小細胞肺癌

4. 有効性の概括評価

ROS1 遺伝子座に転座または逆位を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対するクリゾチニブの有効性は，国際共同試験 2 試験（OO12-01 試験および A8081001 試験）により評価した（Table 3）。両試験とも継続中であり，本承認申請のためのデータカットオフ日は，OO12-01 試験では 2015 年 7 月 30 日，A8081001 試験では 2014 年 11 月 30 日である。

Table 3. ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者を対象としたクリゾチニブの有効性評価に用いた試験

試験 No. （CTD No.）	実施国：施設数 （実施時期）	試験デザイン	投与量	投与期間 （中央値）	投与例数 ［有効性評価例数］
OO12-01[a] (5.3.5.2.1)	中国，韓国，台湾，日本： 37 施設 （2013 年 9 月～継続中）	第 2 相， 非盲検，単群	250 mg BID	34.0 週 （範囲：0.6～94.0）	127 [127]
A8081001[b] (5.3.5.2.2)	韓国，オーストラリア， 米国：8 施設 （2010 年 10 月 [c]～継続中）	第 1 相， 非盲検，単群	250 mg BID	23.2 ヵ月 (95% CI：15.0, NR)	53 [53][d]

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1，A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，NR：未到達
a. データカットオフ日（2015 年 7 月 30 日）
b. データカットオフ日（2014 年 11 月 30 日）
c. 最初の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の登録日
d. 本申請資料では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の結果のみを示した。

4.1. 試験デザイン

<u>OO12-01 試験</u>

本試験は，ROS1 遺伝子座に転座または逆位を有する ALK 融合遺伝子陰性（以降，ROS1 融合遺伝子陽性）の進行 NSCLC の東アジア人患者を対象とした，国際共同，非盲検，多施設，単群，第 2 相試験であり，中国，韓国，台湾，日本の 4 ヵ国にて実施中である。

本試験は，18 歳以上の患者（性別は問わない）を対象とし，組織学的または細胞学的に局所進行または転移性 NSCLC と診断され，進行期に全身治療を一度も受けたことのない患者または過去に受けた全身治療が 3 レジメン以下の患者を適格とした。また，固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）（第 1.1 版）による評価が可能で，過去に一度も放射線照射を受けたことがない腫瘍病変が 1 つ以上あることを組み入れの条件とした。ROS1 遺伝子再構成の有無は中央検査機関にて Amoy RT-PCR 法を用いて確認し，ALK 融合遺伝子の有無は治験実施計画書で規定した 3 手法［FISH 検査, 免疫組織染色法（immunohistochemistry：IHC）または RT-PCR 法］のうちのいずれかを用いて各地域の検査施設で検査した。

すべての患者に開始用量 250 mg 1 日 2 回（BID）でクリゾチニブを連日経口投与した。投与サイクルは 28 日であった。抗腫瘍効果の判定は，RECIST 第 1.1 版に従った腫瘍評価に基づいて行った。独立画像評価機関の評価（independent radiology review：IRR）により腫瘍の増悪が確定するまで，または治験依頼者の書面による通知があるまで，すべての画像を独立画像評価機関に送付することとした。IRR で腫瘍の増悪と判定された場合でも，治験責任医師が臨床上の効果が得られていると判断した場合は，クリゾチニブの投与継続を許可した。

腫瘍評価は 8 週間ごとに実施し，第 8 サイクル以降は，IRR による画像検査で腫瘍の増悪が認められるか，または患者がクリゾチニブ投与を中止するかのいずれか遅い方まで，クリゾチニブ初回投与から 12 週間ごとに実施した。確定奏効（PR または CR）とは，最初に奏効が認められてから少なくとも 4 週間経過した時点で再度実施した画像検査で奏効が持続していた場合とした。

A8081001 試験

本試験は白血病を除く進行癌患者を対象にクリゾチニブの安全性，薬物動態，薬力学および抗腫瘍効果を検討する非盲検試験であり，現在も実施中である。

本試験には，用量漸増コホートと，特定の分子学的特徴（ALK 融合遺伝子陽性，ROS1 融合遺伝子陽性，ALK 融合遺伝子陰性）を有する NSCLC 患者に第 2 相試験推奨用量（recommended Phase 2 dose：RP2D）を投与して評価する RP2D コホートを設定した。CD74-ROS1 および SCL34A2-ROS1 などの融合遺伝子が認められ（ROS1 遺伝子の染色体転座が陽性）かつ組織学的に NSCLC と確認された 18 歳以上の患者（性別は問わない）を ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの適格患者とした。また，RECIST（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートについては第 1.0 版，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートについては第 1.1 版）に従って，全例とも測定可能病変が少なくとも 1 つあることを条件とした。ROS1 遺伝子再構成の検査は，マサチューセッツ総合病院（Massachusetts General Hospital：MGH）または各地域の検査施設において，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization：FISH）法または RT-PCR 法にて実施した。ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの適格性は，Vysis ALK Break Apart FISH 診断キット（Abbott Molecular 社）を用いて中央検査機関で判定した。

すべての患者に開始用量 250 mg BID でクリゾチニブを連日経口投与した。投与サイクルは ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートが 28 日，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートが 21 日であった。治験責任医師が臨床上のベネフィットがあると判断した場合，治験依頼者の合意のもとにクリゾチニブの投与継続を許可した。

抗腫瘍効果の評価は，RECIST（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートについては第 1.0 版，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートについては第 1.1 版）に従った腫瘍縮小効果に基づいて実施した。また，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート患者の入手可能な全ての画像を，IRR にてレトロスペクティブに判定した。

腫瘍評価は 2 サイクルに 1 回（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 8 週間に 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 6 週間に 1 回）または腫瘍の増悪が疑われた場合に実施することとし，さらに治験薬投与終了時にも実施した。奏効（PR または CR）は，最初に効果が認められてから少なくとも 4 週間後に確定するものとした。15 サイクルを完了した患者では，腫瘍評価の頻度を 4 サイクルに 1 回（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 16 週間に 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 12 週間に 1 回）とした。その後，24 サイクルを完了した患者について，腫瘍評価の頻度を 24 週間に 1 回（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 6 サイクルに 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 8 サイクルに 1 回）にすることを許可した。

4.2. 有効性評価項目および有効性の解析

OO12-01 試験および A8081001 試験の有効性の評価項目，解析対象集団および解析方法を Table 4 に要約した。

4.2.1. 有効性の評価項目

両試験とも，有効性の主要評価項目は ORR であった。副次評価項目には，奏効までの期間（time to tumor response：TTR），奏効期間（duration of response：DR），第 8 週および第 16 週での病勢コントロール率（disease control rate : DCR），PFS，無増悪期間（time to progression : TTP ; A8081001 試験のみ）および OS を含めた。

また，OO12-01 試験では，European Organisation for Research and Treatment of Cancer 質問票（European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30：EORTC QLQ-C30）とその肺癌モジュール（Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13：QLQ-LC13）を用いて，肺癌における疾患・治療と関連した症状，機能および全般的な QOL に関する患者報告アウトカムを評価した。

有効性評価項目の詳細は CTD 2.7.3 項に示した。

4.2.2. 解析対象集団

OO12-01 試験および A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における有効性評価の解析対象集団を以下に定義した。

安全性解析対象（safety analysis：SA）集団：

クリゾチニブを少なくとも 1 回投与したすべての登録患者とした。SA 集団は，患者背景，PFS，TTP（A8081001 試験のみ），OS および安全性の主要解析対象集団とした。

有効性評価対象（response-evaluable：RE）集団：

SA 集団のうち，ベースライン時に適切な腫瘍評価がある患者で，かつ以下のいずれかに該当する患者を RE 集団とした : 1）クリゾチニブ初回投与から 6 週間以上経過した時点で腫瘍評価が少なくとも 1 回実施された患者，または 2）試験を中止したか，試験期間中に腫瘍の増悪を認めたか死亡した患者。RE 集団は，ORR，TTR，DR および DCR の評価における主要解析対象集団とした。

患者報告アウトカム評価対象集団（OO12-01 試験のみ）：

SA 集団のうち，患者報告アウトカムの評価がベースライン時およびクリゾチニブ投与後に少なくとも 1 回行われた患者とした。

4.2.3. 有効性の解析

4.2.3.1. 解析手法

有効性評価項目の解析方法は Table 4 に示した。

腫瘍評価は，腫瘍スキャン画像の IRR および医師判定に基づき実施した。なお，「医師判定」とは，治験責任医師による標的病変，非標的病変および新規病変の腫瘍計測値を用いて判定した総合評価であり，治験責任医師が症例報告書に記載した総合評価とは異なる場合がある。

OO12-01 試験では，ORR，TTR，DR，DCR および PFS に関する IRR に基づく評価を主要な解析とした。また，ORR および PFS に関する医師判定に基づく評価も追加で解析した。

一方，A8081001 試験では，ORR，TTR，DR，DCR，TTP および PFS に関する医師判定に基づく評価を主要な解析とした。また，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 50 例の ORR について，IRR に基づく評価を追加で解析した。

なお，患者報告アウトカムは，ベースラインからのスコアの変化，および改善，悪化または安定を示した患者の割合を算出した。

Table 4.　有効性解析の要約：OO12-01 試験および A8081001 試験

評価項目	解析対象集団		統計解析方法
	OO12-01 試験 [a]	A8081001 試験 [b]	
ORR	RE，部分集団 [c]	RE，部分集団 [d]	割合（両側 95%信頼区間*）
TTR	RE の奏効例	RE の奏効例	記述統計量
DR	RE の奏効例	RE の奏効例	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間） 記述統計量
第 8 週/第 16 週の DCR	RE	RE	割合（両側 95%信頼区間*）
PFS	SA	SA	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間）
TTP	実施せず	SA	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間）
OS	SA	SA	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間）
6 ヵ月無増悪生存率	SA	SA	Kaplan-Meier 法（両側 95%信頼区間**）
6 ヵ月/12 ヵ月生存率	SA	SA	Kaplan-Meier 法（両側 95%信頼区間**）

*F 分布に基づく正確法による。
**対数累積ハザード関数の正規近似による。
引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1，A8081001ROS1 試験 5.3.5.2.2）9.7 項
a. OO12-01 試験の腫瘍評価（ORR, TTR, DR, DCR, PFS）は，IRR に基づく評価を主要解析とした。ORR, PFS は追加解析として医師判定に基づく評価も実施した。PFS の結果は OO12-01 試験総括報告書（5.3.5.2.1）に示した。
b. A8081001 試験の腫瘍評価（ORR，TTR，DR，DCR，TTP，PFS）は医師判定に基づく評価を主要解析とした。ORR は追加解析として，IRR に基づく評価も実施した。なお，IRR に基づく評価はスキャン画像が入手可能であった ROS1 融合遺伝子陽性コホートの患者 50 例を対象とし，ALK 融合遺伝子陰性コホート登録後に ROS1 融合遺伝子陽性であることがレトロスペクティブに確認された 3 例は IRR 解析には含めなかった。
c. OO12-01 試験では，国（日本，中国，その他），年齢（65 歳未満と 65 歳以上），性別，ECOG PS および転移性 NSCLC に対する前治療のレジメン数（0，1，2，3 以上）による部分集団解析を実施した。
d. A8081001 試験では，年齢（65 歳未満と 65 歳以上），性別，ECOG PS，人種（アジア人とアジア人以外）および転移性 NSCLC に対する前治療のレジメン数（0 と 1 以上）による部分集団解析を実施した。
DCR：病勢コントロール率，DR：奏効期間，ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，ORR：奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，RE：有効性評価対象，SA：安全性解析対象，TTP：無増悪期間，TTR：奏効までの期間

4.3. 患者集団

4.3.1. 患者の内訳

OO12-01 試験および A8081001 試験の患者の内訳を Table 5 に要約した。

OO12-01 試験では 127 例にクリゾチニブが投与され，そのうち 26 例は日本で登録された患者であった（日本人集団）。データカットオフ時点でクリゾチニブ投与を継続していた患者は，試験全体で 127 例中 80 例（63.0%），日本人集団で 26 例中 12 例（46.2%）であった。投与中止の主な理由は，試験全体および日本人集団ともに，腫瘍の増悪であった。

A8081001 試験では，データカットオフ時点で 53 例中 25 例（47.2%）がクリゾチニブの投与を継続していた。投与中止の主な理由は腫瘍の増悪であった。

Table 5. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の内訳：OO12-01 試験および A8081001 試験

	OO12-01 試験				A8081001 試験
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)	
投与例数	127	26	74	27	53
データカットオフ時の投与継続例数（%）	80 (63.0)	12 (46.2)	54 (73.0)	14 (51.9)	25 (47.2)
投与中止例数（%）	47 (37.0)	14 (53.8)	20 (27.0)	13 (48.1)	28 (52.8)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.1.1.1.1 および（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.1.1.3.1.ros
クリゾチニブが投与された患者総数に対する割合を算出した。
NSCLC：非小細胞肺癌

4.3.2. ベースライン特性

OO12-01 試験では，127 例全例がアジア人であり，半数以上（58.3%）が中国人であった。年齢の中央値は 51.5 歳であり，65 歳未満の患者は 83. 5%であった。女性の割合は 57.5%と男性よりもやや高く，ほとんどの患者で喫煙歴がなかった（71.7%）。ベースライン時の ECOG PS はほとんどの患者で 1（73.2%）であった（CTD 2.7.3 項 Table 7）。試験全体でみると，127 例全例が ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC であり，治験実施計画書の適格基準が遵守されていた。また，ほとんどの患者は組織学的に腺癌（97.6%）であり，試験参加時に転移あり（95.3%）と診断されていた。初回病理診断後の経過期間の中央値は約 8 ヵ月（範囲：0～218.8 ヵ月）であった（CTD 2.7.3 項 Table 9）。ベースライン特性において日本人集団と試験全体の間に大きな違いは認められなかった。なお，前治療のレジメン数（0, 1, 2, 3 以上）別に人口統計学的特性を検討した結果，試験全体および日本人集団ともに，前治療のレジメン数別の部分集団間で人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.1）。

A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 53 例の年齢の中央値は 55.0 歳であり，女性の割合が男性よりもやや高かった（それぞれ 56.6%および 43.4%）。患者の多くが白人（56.6%）またはアジア人（39.6%）であり，ほとんどの患者に喫煙歴がなかった（75.5%）（CTD 2.7.3 項 Table 8）。ベースライン時の ECOG PS はほとんどの患者（98.1%）で 0 または 1 であった。また，全例が進行癌（ステージ III または IV）であり，組織学的に腺癌と診断されたのは 96.2%，進行 NSCLC に対して前治療歴を有していたのは 86.8%であった（CTD 2.7.3 項 Table 10）。

なお，これらのベースライン特性は，安全性の併合解析に用いた ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 1669 例と同様であった（CTD 2.7.4.1.3 項）。

4.4. クリゾチニブへの曝露

OO12-01 試験全体で, データカットオフ時のクリゾチニブ投与期間の中央値は 34.0 週（範囲：0.6～94.0 週）であり，相対的用量強度の中央値は 100%（範囲：31.7%～100%）であった。日本人集団 26 例では，データカットオフ時の投与期間の中央値は 26.3 週（範囲 0.6～88.1 週）であり，相対的用量強度の中央値は 94.2%（範囲：31.7%～100%）であった（CTD 2.7.3 項 Table 11）。

A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のほとんどで（36 例，67.9%），データカットオフ時にクリゾチニブの投与期間は 12 ヵ月を超えており，Kaplan-Meier 法で推定したしクリゾチニブ投与期間の中央値は 23.2 ヵ月（95%信頼区間：15.0 ヵ月，未到達）であった。相対的用量強度の中央値は 99.0%（範囲：70.1%～100%）であった。

4.5. 有効性の結果

4.5.1. クリゾチニブの抗腫瘍効果

OO12-01 試験

IRR に基づく最良総合効果，ORR および DCR を，試験全体および国別に Table 6 に示し，患者ごとの標的病変の最大縮小率を Figure 2 に示した。

試験全体では，RE 集団 127 例のうち 14 例（11.0%）に確定した CR，74 例（58.3%）に確定した PR が認められ，主要評価項目である IRR に基づく ORR は 69.3%（95%信頼区間：60.5, 77.2%）であった。ORR の信頼区間の下限は予め設定された臨床的有意性の閾値（30%）を上回った（CTD 2.7.3.1.2.2.3.1 項）。また，24 例（18.9%）では最良総合効果が SD と判定されており，第 16 週時点の DCR（CR，PR，または SD）は 80.3%であった。年齢，性別，国，進行／転移性 NSCLC に対する前治療のレジメン数（0, 1, 2, 3 以上）および ECOG PS（0 または 1）別にみても，各部分集団の ORR に大きな違いはなかった（CTD 2.7.3 項 Table 25）。また，医師判定に基づく ORR は 64.6%（95%信頼区間: 55.6, 72.8%）であり，IRR に基づくクリゾチニブの抗腫瘍効果の頑健性が裏付けられた。IRR および医師判定に基づく最良総合効果判定の一致率は 89.0%であった。

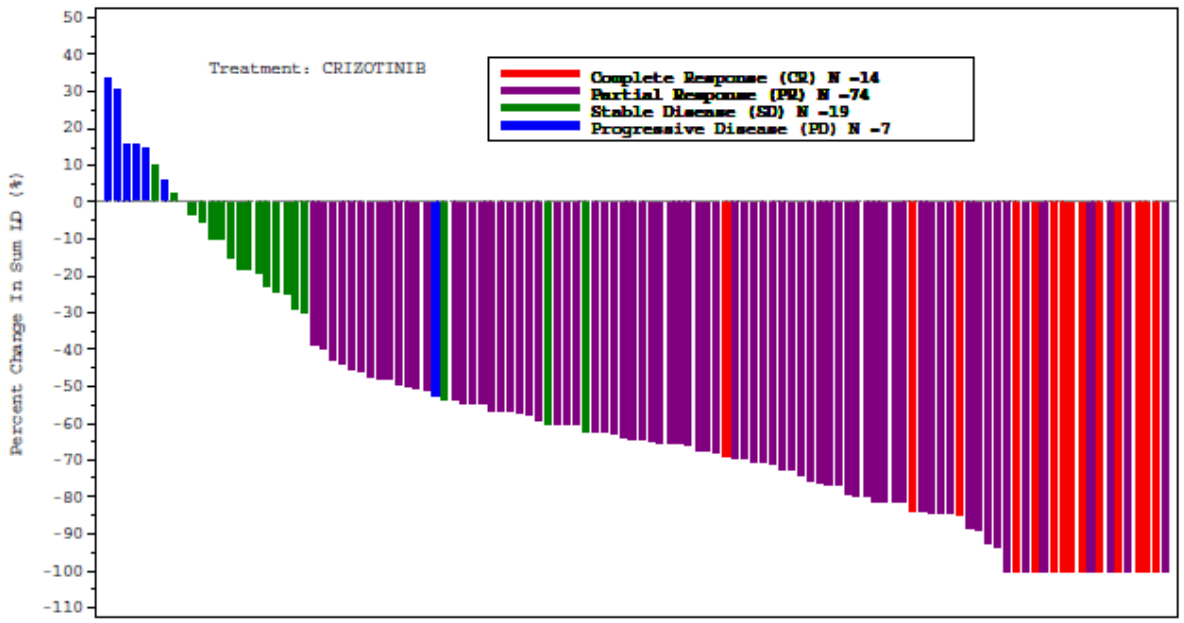
日本人集団 26 例では，IRR に基づく ORR は 65.4%（95%信頼区間: 44.3, 82.8%）であり，試験全体と同様な抗腫瘍効果が認められた。医師判定に基づく ORR は 53.8%（95%信頼区間：33.4, 73.4%）であり，IRR に基づく最良総合効果と一貫した結果であった。日本人集団の結果は試験全体の結果と同様であった。

Table 6.　IRR に基づく最良総合効果：OO12-01 試験（RE 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
最良総合効果				
完全奏効（CR）	14 (11.0)	2 (7.7)	9 (12.2)	3 (11.1)
部分奏効（PR）	74 (58.3)	15 (57.7)	42 (56.8)	17 (63.0)
安定（SD）	24 (18.9)	4 (15.4)	16 (21.6)	4 (14.8)
腫瘍の増悪（PD）	9 (7.1)	4 (15.4)	4 (5.4)	1 (3.7)
早期死亡	2 (1.6)	1 (3.8)	0	1 (3.7)
判定不能	4 (3.1)	0	3 (4.1)	1 (3.7)
ORR（CR+PR）	88 (69.3)	17 (65.4)	51 (68.9)	20 (74.1)
95%信頼区間	60.5, 77.2	44.3, 82.8	57.1, 79.2	53.7, 88.9
第 8 週での DCR（CR+PR+SD）	112 (88.2)	21 (80.8)	67 (90.5)	24 (88.9)
95%信頼区間	81.3, 93.2	60.6, 93.4	81.5, 96.1	70.8, 97.6
第 16 週での DCR（CR+PR+SD）	102 (80.3)	18 (69.2)	61 (82.4)	23 (85.2)
95%信頼区間	72.3, 86.8	48.2, 85.7	71.8, 90.3	66.3, 95.8

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.1.1.1.　例数（%）
早期死亡は初回投与から 42 日以内の死亡を指す。
ORR および DCR の 95%信頼区間は F 分布を用いた正確な 2 項確率より算出した。
DCR：病勢コントロール率，IRR：独立画像評価機関による評価，ORR：奏効率，　RE：有効性評価対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

Figure 2.　IRR に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：OO12-01 試験（RE 集団）



引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Figure 14.2.3.
CR：完全奏効，IRR：独立画像評価機関による評価，PD：腫瘍の増悪，PR：部分奏効，RE：有効性評価対象，SD：安定
N は，RE 集団から早期死亡例，効果判定が不可能な患者および測定不可能病変の患者を除いた例数である。

A8081001 試験

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの最良総合効果を Table 7 に示し，患者ごとの標的病変の最大縮小率を Figure 3 に示した。

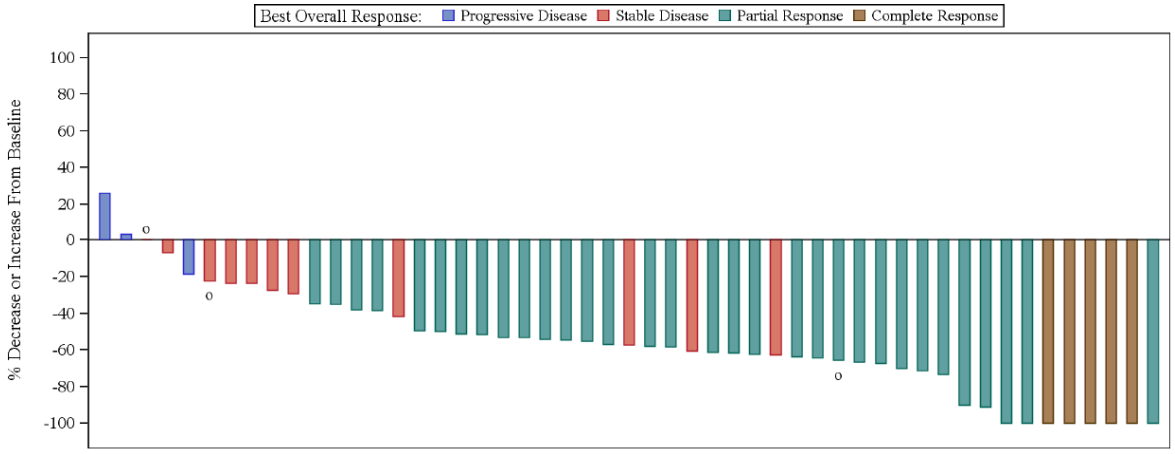
RE 集団 53 例のうち，5 例（9.4%）に確定した CR，32 例（60.4%）に確定した PR が認められ，主要評価項目である医師判定に基づく ORR は 69.8%（95%信頼区間：55.7, 81.7%）であった。また，11 例（20.8%）では最良総合効果が SD と判定されており，第 16 週時点の DCR（CR，PR，または SD）は 79.2%であった。年齢，性別，人種（アジア人 vs.アジア人以外），進行／転移性 NSCLC に対する前治療レジメン数（0 または 1 以上），ECOG PS（0 または 1）および ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合別にみても，各部分集団の ORR に大きな違いはなかった（CTD 2.7.3 項 Table 26）。また，IRR に基づく ORR は 66.0%（95%信頼区間：51.2, 78.8%）であり，医師判定に基づくクリゾチニブの抗腫瘍効果の頑健性が裏付けられた。IRR および医師判定に基づく最良総合効果判定の一致率は 82.0%であった。

Table 7. 医師判定に基づく最良総合効果：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団）

	クリゾチニブ（N=53）
最良総合効果，例数（%）	
完全奏効（CR）	5 (9.4)
部分奏効（PR）[a]	32 (60.4)
安定（SD）[b]	11 (20.8)
腫瘍の増悪（PD）[c]	3 (5.7)
早期死亡	1 (1.9)
判定不能	1 (1.9)
ORR（CR + PR），例数（%）［95%信頼区間 [d]］	37 (69.8) [55.7, 81.7]
第 8 週時点の DCR（CR+PR+SD），例数（%）［95%信頼区間 [d]］	46 (86.8) [74.7, 94.5]
第 16 週時点の DCR（CR+PR+SD），例数（%）［95%信頼区間 [d]］	42 (79.2) [65.9, 89.2]

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.2.1.1.ros，Table 14.2.2.ros
最良総合効果は医師判定に基づく腫瘍評価である。
早期死亡とは，初回投与から 42 日（6 週）以内の死亡を指す。
腫瘍評価は，RECIST 第 1.1 版を用いた ALK 陰性 NSCLC コホートの 3 例を除き，RECIST 第 1.0 版に則って実施した。
DCR：病勢コントロール率，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象
a.「部分奏効」例のうち，ALK 陰性コホートの 1 例（10024057）は，ROS1 融合遺伝子陽性であることがレトロスペクティブに確認された。FISH で ROS1 融合遺伝子陽性であったが，その後，次世代シーケンシングによって ALK 融合遺伝子陽性かつ ROS1 融合遺伝子陰性であることが判明した 1 例（10061381）は，最良総合効果が部分奏効であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 11.2.3 項および Table 16.2.6.4.ros）。
b. 「安定」例のうち，ALK 融合遺伝子陰性コホートの 2 例（10014009 および 10024056）は，ROS1 融合遺伝子陽性であることがレトロスペクティブに確認された（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 16.2.6.4.ros）。
c. 「腫瘍の増悪」例のうち，1 例（10021130）はその後実施した次世代シーケンシングで ROS1 陰性であることが判明した（A8081001 ROS1 試験総括報告書 11.2.3 項および Table 16.2.6.4.ros）。
d. F 分布に基づく正確法による。

Figure 3.　医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団；51 例*）



引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Figure 1
51 例*とは，RE 集団から早期死亡例および判定不能を除いた患者数である。
組み入れられた後に ROS1 融合遺伝子陽性であることが確認され，ALK 陰性 NSCLC コホートから ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに含まれた 3 例に「o」を付けた。治験責任医師によるこの 3 例の評価は RECIST 第 1.1 版に基づく。
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに登録した患者の評価は，治験責任医師による RECIST 第 1.0 版に基づく。
FISH および次世代シーケンシングで ALK 融合遺伝子陽性であった 1 例（10061381）で PR（標的病変がベースラインから 73.5%減少）が得られた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 16.2.6.6.ros）。
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，FISH：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション，NSCLC：非小細胞肺癌，RE：有効性評価対象，RECIST：固形がんの効果判定規準

4.5.2. イベント発生までの期間に関する評価項目

4.5.2.1. 奏効までの期間（TTR），奏効期間（DR），無増悪生存期間（PFS）および無増悪期間（TTP）

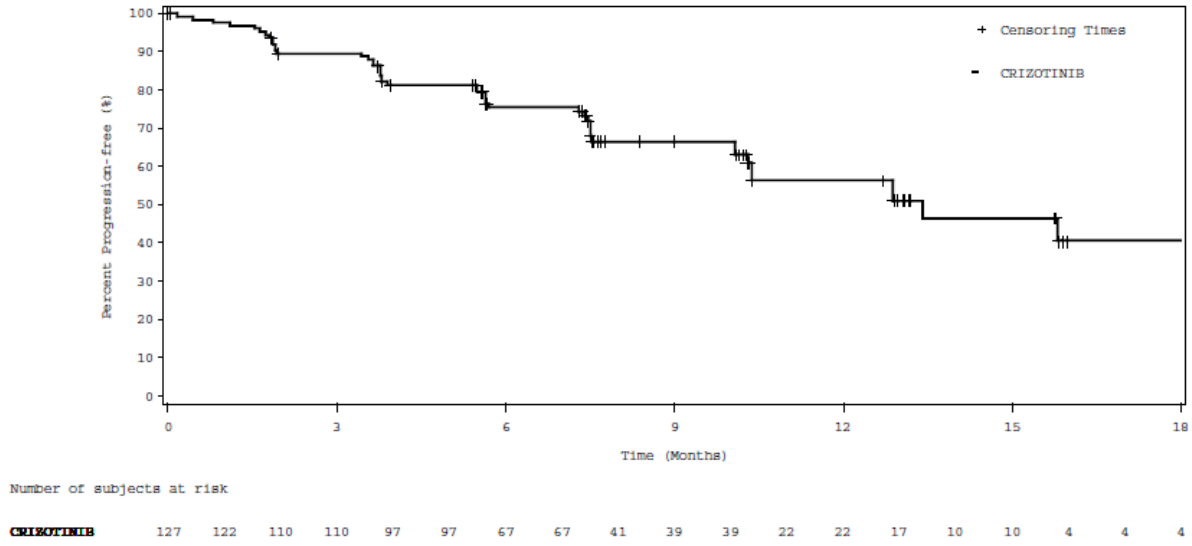
<u>OO12-01 試験</u>

試験全体では，IRR に基づく TTR の中央値は 1.9 ヵ月（8.1 週，範囲：1.6～7.5 ヵ月）であり，速やかに奏効が得られた。IRR に基づく DR の中央値は未到達であったが，データカットオフ時の推定 DR の 95%信頼区間の下限は 8.5 ヵ月であり，本剤の効果の持続性が示唆された（CTD 2.7.3 項 Table 16）。日本人集団では，IRR に基づく TTR の中央値は 1.9 ヵ月（範囲：1.8～3.7 ヵ月），IRR に基づく DR の中央値は 8.4 ヵ月（95%信頼区間：3.8 ヵ月，未到達）であった。

試験全体の IRR に基づく PFS を Figure 4 に示した。データカットオフ時に 69 例（54.3%）が PFS の追跡中にあり，PFS の中央値は 13.4 ヵ月（95%信頼区間：10.3 ヵ月，未到達），6 ヵ月無増悪生存率は 75.4%であった（CTD 2.7.3 項 Table 18）。日本人集団 26 例では，38.5%が PFS の追跡中にあり，PFS の中央値は 7.5 ヵ月（95%信頼区間：3.8 ヵ月，未到達），6 ヵ月無増悪生存率は 57.6%であった。日本人集団の PFS 中央値は試験全体の結果（13.4 ヵ月）に比べて短かった。PFS における違いの理由は明らかではないが，これは日本人集団の例数が比較的少ない（26 例）ことや，データカットオフ時に試験全体の半数以上（54.3%）および日本人集団の 38.5%が PFS の追跡中にあり，本申請時の試験全体の PFS は暫定的な結果であることが影響している可能性が考えられる。なお，前治療のレジメン数（0, 1, 2, 3 以上）別に PFS を検討した結果，試験全体および

日本人集団ともに，PFS の中央値が未到達の部分集団が認められたが，PFS に対する前治療のレジメン数の影響は示唆されなかった（CTD 2.7.3 項 Table 19）。

Figure 4. IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（RE 集団）



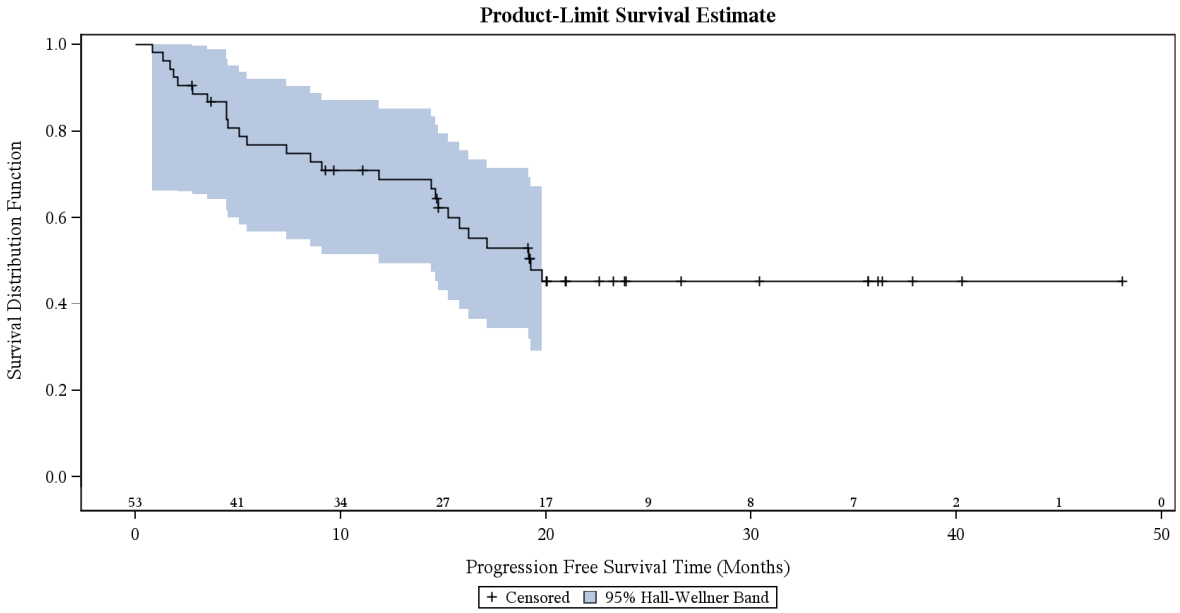
引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Figure 14.2.4.1.
IRR：独立画像評価機関による評価，RE：有効性評価対象

A8081001 試験

医師判定に基づく TTR の中央値は 7.9 週であり，奏効例では速やかに奏効が得られた。DR の中央値は未到達であったが，データカットオフ時の DR 中央値の 95%信頼区間の下限は 15.2 ヵ月であり，本剤の効果の持続性が示唆された（CTD 2.7.3 項 Table 17）。

医師判定に基づく PFS を Figure 5 に示した。データカットオフ時に 53 例中 21 例（39.6%）が PFS の追跡中にあり，PFS の中央値は 19.3 ヵ月（95%信頼区間：14.8 ヵ月，未到達）であった。6 ヵ月無増悪生存率は 76.9%（95%信頼区間：62.8，86.1%）であった（CTD 2.7.3 項 Table 20）。

Figure 5.　医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）



引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Figure 14.2.2.1.ros
RECIST 第 1.0 版（ALK 陰性 NSCLC コホートの 3 例では RECIST 第 1.1 版）を用い，医師判定に基づいて腫瘍評価を実施した。
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，NSCLC：非小細胞肺癌，RECIST：固形がんの効果判定規準，SA：安全性解析対象

A8081001 試験では TTP についても評価した。データカットオフ時点で，医師判定に基づく TTP の中央値は 19.8 ヵ月（95%信頼区間：15.2 ヵ月，未到達）であった。53 例中 23 例（43.4%）に腫瘍の増悪が認められ，残りの 30 例（56.6%）は打ち切り例であった。打ち切り例のうち 21 例（39.6%）は腫瘍の増悪の追跡中にあった。

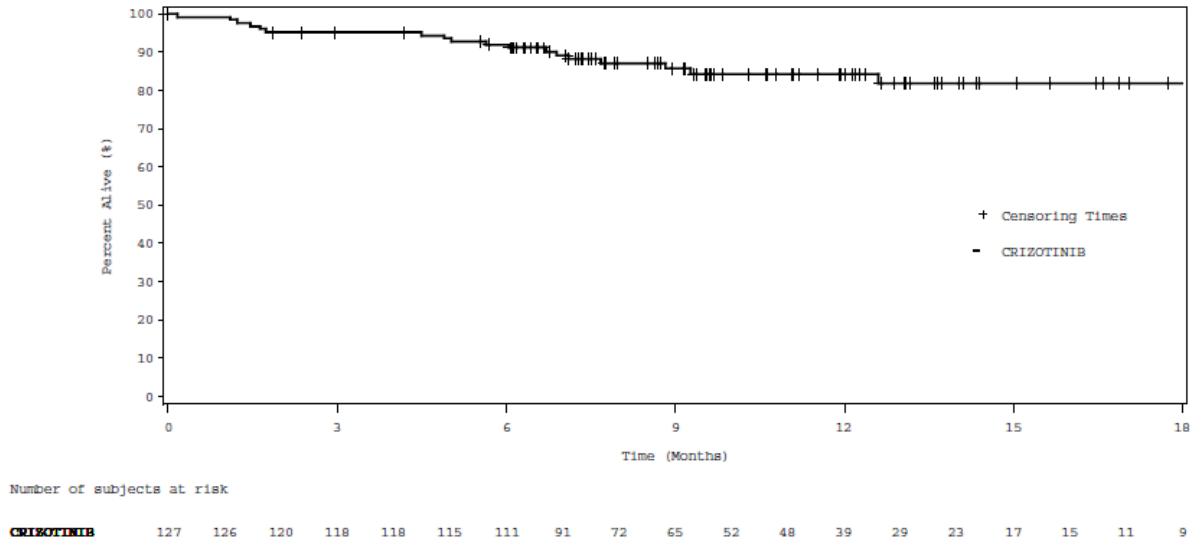
4.5.2.2. 全生存期間（OS）

<u>OO12-01 試験</u>

試験全体の SA 集団における OS を Figure 6 に示した。データカットオフ日までに 127 例中 18 例（14.2%）が死亡し，103 例（81.1%）が生存追跡中にあった。残りの 6 例は，同意撤回が 5 例（3.9%）および追跡不能が 1 例（0.8%）であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 92.0%（95%信頼区間：85.7, 95.6%）および 84.4%（95%信頼区間：75.9, 90.2%）であった（CTD 2.7.3 項 Table 21）。OS の中央値は未到達であったが，生存率の結果から多くの患者で本剤の臨床的なベネフィットが長期的に得られたことが示唆された。

日本人集団では，データカットオフ日までに 26 例中 6 例（23.1%）が死亡し，20 例（76.9%）が生存追跡中であった。日本人集団 26 例でも OS の中央値は未到達であったが，6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 84.6%（95%信頼区間：64.0, 93.9%）および 74.8%（95%信頼区間：51.6, 88.1%）であった。日本人集団の OS は試験全体の OS よりも数値的に短かったが，これは OS の結果が暫定的なものであるためと考えた。

Figure 6.　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（SA 集団）



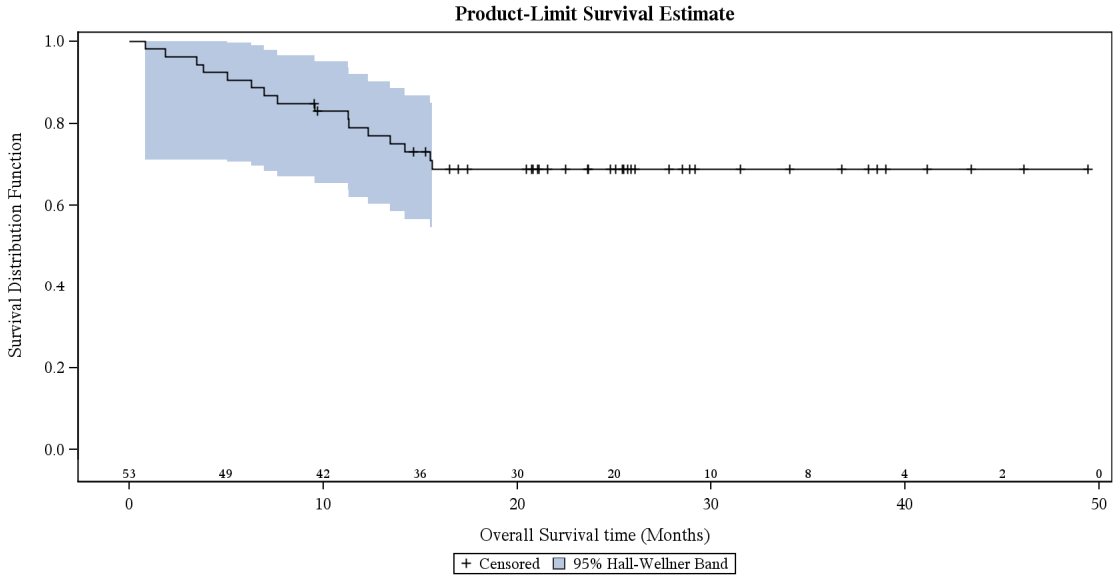
引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Figure 14.2.4.2

SA：安全性解析対象

A8081001 試験

SA 集団における OS を Figure 7 に示した。データカットオフ時点で，OS の追跡調査期間の中央値は 25.4 ヵ月（95%信頼区間：22.5，28.5 ヵ月）であった。53 例中 16 例（30.2%）が死亡し，33 例（62.3%）が OS の追跡中にあった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 90.6%（95%信頼区間：78.8，96.0%）および 79.0%（95%信頼区間：65.3，87.8%）であった。OS の中央値は未到達であったが，生存率の結果から多くの患者で本剤の臨床的なベネフィットが長期的に得られたことが示唆された。

Figure 7.　全生存期間（OS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）



引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Figure 14.2.3.1.ros
NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

4.5.3. 患者報告アウトカム

OO12-01 試験では，肺癌における疾患・治療と関連した症状，機能および全般的な QOL に関する患者報告アウトカムを，EORTC QLQ-C30 とその肺癌モジュール QLQ-LC13 を用いて評価した。

第 8 サイクルまでの複数時点で，EORTC QLQ-C30 の便秘および下痢で統計的にかつ臨床的に有意な悪化（10 ポイント以上の変化）が認められたが，EORTC QLQ-C30 の不眠症および呼吸困難ならびに EORTC QLQ-LC13 の咳嗽では統計的かつ臨床的に有意な改善（10 ポイント以上の変化）が認められた。

4.6. 有効性結果の考察

生物学的に類似する適応症の有効性評価

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC および ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC は類似した特徴を有している。ROS1 遺伝子は ALK に関係するオーファン受容体 TK および白血球受容体 TK をコードする遺伝子であり，インスリン受容体ファミリーに属する [23]。いずれの患者集団でも遺伝子転座により遺伝子融合を引き起こし，それぞれ ALK または ROS1 のキナーゼドメインの制御が損なわれた結果，キナーゼの恒常的活性化が生じる [52,28,53]。肺癌の活性化キナーゼの調査では，ALK および ROS1 がいずれも高い割合で特定されている [28]。ALK および ROS1 はいずれも様々な非臨床試験で融合キナーゼへの形質転換が確認されており [32,52]，通常チロシンキナーゼによって活性化される MAP キナーゼ経路および PI3 キナーゼ経路といった主要な発がん経路を介してシグナル伝達が行われる [32,50,54]。ALK および ROS1 融合キナーゼは，いずれもそれぞれの患者集団における発がんドライバーであり，チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性を示す二次変異がそれぞれのキナーゼドメインに生じることからも発がんドライバーであることは明らかである [55,56,57,58]。ALK および ROS1 に

対する分子標的治療を行った際の分子特異的な阻害作用から逃れるための回避機構として，キナーゼの抵抗性変異が生じたと考えることは合理的である。このように，NSCLC における ALK および ROS1 融合キナーゼは生物学的に多くの類似点を有していることが示されている。

非臨床データの類似性から，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC および ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を対象とした臨床試験においても同様な有効性が示されると予測された。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対するクリゾチニブの有効性

治療を施さずに腫瘍が縮小することは非常にまれであり，治療と腫瘍縮小効果の間に直接的な因果関係が存在することから，抗がん剤の開発で ORR は薬物の抗腫瘍効果を評価する上で有用な指標である[59]。肺癌患者を対象に実施された無作為化比較試験を用いたメタアナリシスの結果には，ORR や PFS といった評価項目により，分子標的治療のベネフィット・リスクプロファイルの特徴付けが可能であるという報告もある[59]。

OO12-01 試験および A8081001 試験の結果から，クリゾチニブは ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する分子標的治療であることが確認された。ORR はそれぞれ 69.3%（95%信頼区間：60.5, 77.2%）および 69.8%（95%信頼区間：55.7, 81.7%）と高く，前治療に関わらず持続的に，臨床的に有意義で頑健な抗腫瘍効果が認められた。

OO12-01 試験および A8081001 試験で認められた高い ORR は, 最近発表された 3 つの論文からも裏付けられる。1 つ目は，European Study of ROS1 Patients (EUROS1) Cohort of a European 試験[60]であり, 適応外使用としてクリゾチニブを投与された ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 31 例を対象にレトロスペクティブに解析を実施した。31 例のうち，1 例を除く全例が進行 NSCLC に対する標準的化学療法の前治療歴を有しており，ORR は 80%［算出した 95%信頼区間：61，92%（論文中に報告なし）］であった。2 つ目は，1～8 種類の前治療歴を有するクリゾチニブ投与例 5 例を対象としたレトロスペクティブ解析であり，ORR は 100%［算出した 95%信頼区間：48，100%（論文中に報告なし）］であった[40]。3 つ目は，プロスペクティブな医師主導試験（AcSé）であり，評価可能な 24 例（1～12 種類の前治療歴を有するクリゾチニブ投与例）の ORR は 63%（95%信頼区間：41，81%）であった[61]。OO12-01 試験および A8081001 試験の結果に加え，上記の試験結果から，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC はクリゾチニブの治療が適切な，分子的特徴を基に選択された集団であることが裏付けられる。

OO12-01 試験では, データカットオフ時の PFS の中央値は 13.4 ヵ月（95% 信頼区間：10.3 ヵ月，未到達）であり，54.3%の患者が PFS の追跡中にあった。A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では，データカットオフ時の PFS の中央値は 19.3 ヵ月（95%信頼区間：14.8 ヵ月，未到達）であり, 40%の患者が PFS の追跡中にあった。EUROS1 のレトロスペクティブ解析では，解析時の PFS の中央値は 9.1 ヵ月であり，患者の 60%が投与継続中であった[60]。EUROS1 の PFS 中央値が OO12-01 試験および A8081001 試験と比べて短い理由は明らかでないが，これは追跡調査期間の長さ，前治療の数（EUROS1 試験では 3 種類以上の前治療歴を有する患者が OO12-01 試験および A8081001 試験の約 2～3 倍）および解析対象例数の違い（EUROS1 の方が症例数が少ない：N=31）によるものと推察される。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するクリゾチニブの有効性を理解するために，また ROS1 融合遺伝子陽性であることが標準治療による臨床転帰の予測因子になりうるか否かを評価する

ために，OO12-01 試験および A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち前治療歴を有する 103 例および 46 例について，前治療別に ORR を検討した。その結果，OO12-01 試験については，クリゾチニブによる ORR が 69.3%であったのに対し，クリゾチニブ投与直前の標準治療の ORR は 18.4%であった。A8081001 試験においては，クリゾチニブによる ORR は 69.8%であったのに対し，前治療の一次化学療法または二次化学療法での ORR はそれぞれ 21.7%および 16.7%であり，ペメトレキセドを用いた一次化学療法，二次化学療法またはレジメン数を問わない化学療法でそれぞれ 29.4%，30.8%および 23.7%であった。A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の前治療による ORR は, NSCLC 患者全体における標準治療の ORR と同様であった（一次治療および二次治療で 9%～35%）[8, 10, 14, 11, 12, 7,62]。

一方で，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の前治療による ORR について，上記と相反する結果も発表されている。EUROS1 レトロスペクティブ試験では，ペメトレキセドによる化学療法を受けた 26 例の ORR は 58%であった［算出した 95%信頼区間：37，77%（論文中に報告なし）］[60]。しかしながら，本解析にはペメトレキセドを単剤投与または白金製剤と併用投与した患者や，クリゾチニブの投与前または投与後にペメトレキセドを投与した患者が含まれているため，結果の解釈が困難である。また，Scheffler らのレトロスペクティブ解析では，ROS1 融合遺伝子陽性患者 14 例中 9 例（64%）では化学療法により放射線学的奏効が少なくとも 1 回認められ，5 例中 4 例（80%）ではペメトレキセドを含むレジメンにより放射線学的奏効が認められた［算出した 95%信頼区間：28，99%（論文中に報告なし）］[40]。本論文には，放射線学的奏効の定義が明記されておらず，症例数も少ないため，結果の解釈が困難である。

A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では，クリゾチニブによる TTP の中央値は 19.8 ヵ月，直前の前治療による TTP の中央値は 8.1 ヵ月であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.10.1.ros および Table 14.4.2.2.3.ros）。患者内 TTP 解析を実施し，クリゾチニブによる TTP と直前の前治療による TTP とを比較した結果，前治療とクリゾチニブでの TTP に統計的に有意な差は認められなかったが，直前の前治療に比べて，クリゾチニブでは腫瘍増悪のリスクが数値的に低かった［ハザード比：0.59，95%信頼区間：0.31，1.13］（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.10.2.ros）。標準治療による TTP または PFS の情報が唯一文献から入手できた EUROS1 レトロスペクティブ解析では，ペメトレキセドによる化学療法の PFS の中央値は 7.2 ヵ月（95%信頼区間：4.8～9.6 ヵ月）であった[60]。

以上のことから，ROS1 融合遺伝子が陽性であることは，標準治療による臨床転帰の予測因子にはならないが，分子標的薬であるクリゾチニブ投与時の臨床転帰の予測因子になる可能性が高いと考えられる。

4.7. 有効性の結論

OO12-01 試験（日本人集団含む）および A8081001 試験の両試験において，クリゾチニブは単剤で高い ORR を示し，CR も認められた。奏効までの期間は短く，クリゾチニブの臨床的効果は長期にわたり持続した。クリゾチニブは未治療および既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して，単剤で頑健かつ臨床的に意味のある有効性を示し，日本人集団においても，同様な有効性が認められた。

5. 安全性の概括評価

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブ 250 mg BID 連日経口投与時の安全性評価は 2 試験（OO12-01 試験および A8081001 試験）の安全性データに基づき行った。OO12-01 試験では，安全性解析対象集団として 127 例（うち日本で登録された患者 26 例），A8081001 試験では 53 例を含めた（4.2 項）。

安全性データには，有害事象，重篤な有害事象および死亡，クリゾチニブの投与中止，休薬または減量の原因となった有害事象，臨床検査値異常（血液学的検査および血液生化学検査），バイタルサイン，12 誘導心電図ならびに眼科検査所見を含めた。

有害事象は国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）［OO12-01 試験では第 18.0 版（v18.0），A8081001 試験では第 17.1 版（v17.1）］に従って，器官別大分類および基本語を用いてコード化した。単一の基本語のみに着目すると，特定の医学的概念または病態の発現率を過小評価する可能性があるため，特定の基本語を複数含む集積用語（clustered term）を用いて解析した。同一患者において複数の有害事象が発現し，それが 1 つの集積用語に含まれる場合，最高 Grade の基本語有害事象を用いて集計した。基本語と集積用語とを区別するため，集積用語については有害事象名に「（集）」を付して表示した。

重症度は米国国立癌研究所有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events：NCI CTCAE）［OO12-01 試験では第 4.03 版（v4.03），A8081001 試験では第 3.0 版（v3.0）］に従って評価した。

5.1. 安全性の結果

5.1.1. 比較的よくみられる有害事象

因果関係を問わない有害事象

OO12-01 試験（127 例）で因果関係を問わない主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）75 例（59.1%），視覚障害（集）61 例（48.0%），下痢 58 例（45.7%），悪心 56 例（44.1%），嘔吐 47 例（37.0%）および便秘 44 例（34.6%）であった。Grade 3 の主な有害事象（2%以上）は，好中球減少症（集）8 例（6.3%），トランスアミナーゼ増加（集）および貧血（集）各 6 例（4.7%），低アルブミン血症，悪心および胸水各 3 例（2.4%）であった。Grade 4 の主な有害事象（2 例以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）3 例および好中球減少症（集）2 例であった（CTD 2.7.4.2.1.1.1 項および 2.7.4.2.1.1.2 項）。

日本人患者（26 例）に認められた主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集）および悪心各 17 例（65.4%），下痢および嘔吐各 15 例（57.7%），便秘 13 例（50.0%），味覚異常 11 例（42.3%），上気道感染症（集）10 例（38.5%），食欲減退および頭痛各 8 例（30.8%）であった。味覚異常，悪心および嘔吐は，全体より 20%以上発現率が高かった。Grade 3 の有害事象は，好中球減少症（集）3 例，食欲減退，腎嚢胞（集）および悪心各 2 例，トランスアミナーゼ増加（集），貧血（集），慢性腎臓病，塞栓症，疲労，肝嚢胞，高マグネシウム血症，低アルブミン血症，低ナトリウム血症，ニューロパチー（集），食道感染，肺炎および尿路感染が各 1 例であった。Grade 4 の有害事象は，トランスアミナーゼ増加（集）および急性心筋梗塞各 1 例であった（CTD 2.7.4.2.1.1.1 項および 2.7.4.2.1.1.2 項）。

A8081001 試験（53 例）で因果関係を問わない主な有害事象（30%以上）は，視覚障害（集）46 例（86.8%），悪心 31 例（58.5%），浮腫（集）29 例（54.7%），嘔吐 27 例（50.9%），下痢 24 例（45.3%），便秘 23 例（43.4%），浮動性めまい（集）および上気道感染（集）各 21 例（39.6%），トランスアミナーゼ増加（集）19 例（35.8%），疲労 17 例（32.1%），ニューロパチー（集）16 例（30.2%）であった。Grade 3 の主な有害事象（5%以上）は，低リン酸血症 8 例（15.1%），好中球減少症（集）5 例（9.4%），頭痛 4 例（7.5%），呼吸困難（集），失神および嘔吐各 3 例（5.7%）であった。Grade 4 の主な有害事象（5%以上）は，肺塞栓症（集）6 例（11.3%）であった（CTD 2.7.4.2.1.1.1 項および 2.7.4.2.1.1.2 項）。

治験薬と関連がある有害事象

OO12-01 試験（127 例）で治験薬と関連がある主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）67 例（52.8%），視覚障害（集）59 例（46.5%），悪心 52 例（40.9%），下痢 47 例（37.0%）および嘔吐 41 例（32.3%）であった。Grade 3 の主な有害事象（2%以上）は，好中球減少症（集）8 例（6.3%）およびトランスアミナーゼ増加（集）5 例（3.9%）であった。Grade 4 の主な有害事象（2 例以上）は，好中球減少症（集）およびトランスアミナーゼ増加（集）各 2 例（1.6%）であった（CTD 2.7.4.2.1.1.1 項および 2.7.4.2.1.1.2 項）。

日本人患者（26 例）に認められた主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）および視覚障害（集）各 17 例（65.4%），悪心 16 例（61.5%），嘔吐 13 例（50.0%），便秘 12 例（46.2%），下痢 11 例（42.3%）および味覚異常 10 例（38.5%）であった。味覚異常および悪心は，全体より 20%以上発現率が高かった。Grade 3 の有害事象は，好中球減少症（集）3 例，腎嚢胞（集）2 例，トランスアミナーゼ増加（集），慢性腎臓病，食欲減退，疲労，肝嚢胞，ニューロパチー（集），悪心および尿路感染が各 1 例であった。Grade 4 の有害事象は，トランスアミナーゼ増加（集）1 例であった（CTD 2.7.4.2.1.1.1 項および 2.7.4.2.1.1.2 項）。

A8081001 試験（53 例）で治験薬と関連がある主な有害事象（30%以上）は，視覚障害（集）45 例（84.9%），悪心 26 例（49.1%），浮腫（集）24 例（45.3%），下痢 22 例（41.5%），嘔吐 20 例（37.7%），便秘 18 例（34.0%）およびトランスアミナーゼ増加（集）各 16 例（30.2%）であった。Grade 3 の主な有害事象（5%以上）は，低リン酸血症 7 例（13.2%）および好中球減少症（集）5 例（9.4%）であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.1.1 項および 2.7.4.2.1.1.2 項）。

OO12-01 試験および A8081001 試験試験において有害事象のほとんどが Grade 1 または 2 であり，治験薬と関連がある有害事象による投与中止例は，両試験とも各 1 例のみであり，クリゾチニブは休薬と減量によって管理可能であった。クリゾチニブの忍容性は概ね良好であった。クリゾチニブと関連がある有害事象の多くは，視覚，胃腸および肝臓に比較的よく認められた（CTD 2.7.4.2.1.4.2 項）。

副作用

クリゾチニブの最新の安全性データに基づき副作用と考えられる事象（基本語および集積用語）を作成し，医学的観点を含めて安全性評価を行い，副作用と考えられる事象を特定した。クリゾチニブの副作用と考えられる事象のうち，OO12-01 試験および A8081001 試験の ROS1 陽性 NSCLC 患者で認められた因果関係を問わない有害事象を Table 8 に要約した。

OO12-01 試験および A8081001 試験においては，主な副作用の種類は同様であり，発現率は一部の副作用を除き同程度であった。

Table 8.　クリゾチニブの副作用（器官別大分類および重症度別，因果関係を問わない有害事象の発現率）：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語および集積用語 副作用	発現頻度 [a]	OO12-01 試験（N=127） クリゾチニブ				発現頻度 [a]	A8081001 試験（N=53） クリゾチニブ	
		全体（N=127）		日本人（N=26）				
		全 Grade	Grade 3 または 4	全 Grade	Grade 3 または 4		全 Grade	Grade 3[b]
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症（集）	高い	34 (26.8)	10 (7.9)	4 (15.4)	3 (11.5)	高い	9 (17.0)	5 (9.4)
白血球減少症（集）	高い	26 (20.5)	2 (1.6)	5 (19.2)	0	比較的高い	3 (5.7)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	高い	22 (17.3)	2 (1.6)	8 (30.8)	2 (7.7)	高い	13 (24.5)	1 (1.9)
神経系障害								
味覚異常	高い	22 (17.3)	0	11 (42.3)	0	高い	12 (22.6)	0
ニューロパチー（集）	高い	13 (10.2)	2 (1.6)	6 (23.1)	1 (3.8)	高い	16 (30.2)	0
浮動性めまい（集）	高い	18 (14.2)	0	2 (7.7)	0	高い	21 (39.6)	0
眼障害								
視覚障害（集）	高い	61 (48.0)	0	17 (65.4)	0	高い	46 (86.8)	0
心臓障害								
徐脈（集）	比較的高い	12 (9.4)	0	3 (11.5)	0	高い	14 (26.4)	0
心電図 QT 延長	比較的高い	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (3.8)	0	比較的高い	2 (3.8)	2 (3.8)
失神	該当なし	0	0	0	0	比較的高い	3 (5.7)	3 (5.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
間質性肺疾患（集）	該当なし	0	0	0	0	比較的高い	1 (1.9)	0
胃腸障害								
下痢	高い	58 (45.7)	1 (0.8)	15 (57.7)	0	高い	24 (45.3)	1 (1.9)
悪心	高い	56 (44.1)	3 (2.4)	17 (65.4)	2 (7.7)	高い	31 (58.5)	1 (1.9)
嘔吐	高い	47 (37.0)	0	15 (57.7)	0	高い	27 (50.9)	3 (5.7)
便秘	高い	44 (34.6)	0	13 (50.0)	0	高い	23 (43.4)	0
消化不良	比較的高い	3 (2.4)	0	0	0	高い	6 (11.3)	0
肝胆道系障害								
トランスアミナーゼ増加（集）	高い	75 (59.1)	9 (7.1)	17 (65.4)	2 (7.7)	高い	19 (35.8)	2 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	比較的高い	7 (5.5)	0	2 (7.7)	0	比較的高い	2 (3.8)	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	高い	15 (11.8)	0	1 (3.8)	0	高い	14 (26.4)	0

Table 8.　クリゾチニブの副作用（器官別大分類および重症度別，因果関係を問わない有害事象の発現率）：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語および集積用語 副作用	発現頻度 [a]	OO12-01 試験（N=127） クリゾチニブ				発現頻度 [a]	A8081001 試験（N=53） クリゾチニブ	
		全体（N=127）		日本人（N=26）				
		全 Grade	Grade 3 または 4	全 Grade	Grade 3 または 4		全 Grade	Grade 3[b]
腎および尿路障害								
腎嚢胞（集）	比較的高い	4 (3.1)	2 (1.6)	2 (7.7)	2 (7.7)	比較的高い	2 (3.8)	0
血中クレアチニン増加（集）	高い	17 (13.4)	0	5 (19.2)	0	高い	6 (11.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
浮腫（集）	高い	26 (20.5)	1 (0.8)	5 (19.2)	0	高い	29 (54.7)	0
疲労	高い	19 (15.0)	1 (0.8)	5 (19.2)	1(3.8)	高い	17 (32.1)	0

引用 : 総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.17.1.1，総括報告書（A8081001 RO1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.2.11.ros , Table 14.3.1.2.10.ros　例数 (%)
OO12-01 試験では，有害事象のコーディングに MedDRA v18.0，重症度の評価に CTCAE v4.03 を使用した。A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）では，有害事象のコーディングに MedDRA v17.1，重症度の評価に CTCAE v3.0 を使用した。
OO12-01 試験および A8081001 試験に参加した ROS1 陽性 NSCLC 患者には，肝不全は発現しなかった。クリゾチニブの臨床試験全体では，肝不全は比較的低い発現率（1%未満）であった。 OO12-01 試験に参加した ROS1 陽性 NSCLC 患者には，失神および間質性肺疾患（集）は発現しなかった。クリゾチニブの臨床試験全体では，失神および間質性肺疾患は比較的高い（発現率 1%以上 10%未満）であった。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語
a. 発現頻度は全 Grade の事象について示したものであり，高い（発現率 10%以上），比較的高い（発現率 1%以上 10%未満），比較的低い（発現率 0.1%以上 1%未満），低い（発現率 0.01%以上 0.1%未満），とても低い（発現率 0.01%未満）と定義する。
b. Grade 4 の事象は認められなかった。

5.1.2. 重篤な有害事象

死亡

OO12-01 試験では，治験期間中（治験薬の最終投与後 28 日以内）に 127 例中 8 例が死亡した。死因の内訳は，疾患進行 4 例，肺炎および呼吸不全各 2 例であった。いずれも治験薬と関連がないと判断された（CTD 2.7.4.2.1.2 項）。

日本人患者 26 例中 2 例が，治験期間中（治験薬の最終投与後 28 日以内）に死亡し，死因は呼吸不全および疾患進行各 1 例であった（CTD 2.7.4.2.1.2 項）。

A8081001 試験では，治験期間中（治験薬の最終投与後 28 日以内）に 53 例中 9 例が死亡した。死因は，治験対象疾患（NSCLC の進行）でありいずれも治験薬と関連がないと判断された（CTD 2.7.4.2.1.2 項）。

その他の重篤な有害事象

OO12-01 試験では，因果関係を問わない重篤な有害事象は 30 例（23.6%）に発現し，主な重篤な有害事象（2%以上）は肺炎，疾患進行，トランスアミナーゼ増加（集），胸水および呼吸不全であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象が 6 例（4.7%）に発現した。6 例中 3 例にトランスアミナーゼ増加（集）（2 例が Grade 4，1 例が Grade 3），2 例に Grade 3 の腎嚢胞（集）が，1 例に Grade 2 の肺炎が発現した。このうちの 1 例（日本人患者）では Grade 3 の 3 件の重篤な有害事象［腎嚢胞（集），肝嚢胞および尿路感染症］が発現した（CTD 2.7.4.2.1.3 項）。

日本人患者 26 例中，因果関係を問わない重篤な有害事象が 6 例（23.1%）に発現した。主な重篤な有害事象は肺炎，腎嚢胞（集），急性心筋梗塞，食欲減退，疾患進行，トランスアミナーゼ増加（集），塞栓症，肝嚢胞，食道感染，呼吸不全および尿路感染であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象が 4 例（15.4%）に発現した。このうちの 1 例では Grade 3 の 3 件の重篤な有害事象［腎嚢胞（集），肝嚢胞および尿路感染症］が発現し，Grade 2 の肺炎，Grade 3 の腎嚢胞（集），Grade 4 のトランスアミナーゼ増加（集）が各 1 例に発現した（CTD 2.7.4.2.1.3 項）。

A8081001 試験では，因果関係を問わない重篤な有害事象が 22 例（41.5%）に発現し，2 例以上に発現した重篤な有害事象は，疾患進行，肺炎，頭痛および悪心であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象が 2 例に発現した。この内訳は，Grade 2 の徐脈（集）および Grade 2 の消化管アミロイドーシス各 1 例であった。なお，消化管アミロイドーシスはクリゾチニブ投与開始前に認められていた可能性もあり，治験責任医師はこの重篤な有害事象を因果関係不明であると判断した（CTD 2.7.4.2.1.3 項）。

5.1.3. その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

OO12-01 試験では，治験薬と関連がある有害事象により投与中止に至った患者は 127 例中 1 例（0.8%）であり，投与中止に至った事象は下痢であった（CTD 2.7.4.2.1.4.1 項）。

日本人患者 26 例において治験薬と関連がある有害事象により投与中止に至った患者はいなかった（CTD 2.7.4.2.1.4.1 項）。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある有害事象により投与中止に至った患者は 53 例中 1 例（1.9%）であり，投与中止に至った事象は悪心であった（CTD 2.7.4.2.1.4.1 項）。

休薬または減量に至った有害事象

OO12-01 試験では，治験薬と関連がある有害事象により治験薬を休薬した患者は 127 例中 24 例（18.9%）であった。休薬に至った主な有害事象（5%以上）は，好中球減少症（集）およびトランスアミナーゼ増加（集）であった。治験薬と関連がある有害事象により治験薬の減量に至った患者は 17 例（13.4%）であり，減量に至った主な有害事象（2 例以上）は，食欲減退，トランスアミナーゼ増加（集），疲労，好中球減少症（集），腎嚢胞（集），血中クレアチニン増加（集）および悪心であった（CTD 2.7.4.2.1.4.2 項）。

日本人患者において治験薬と関連がある有害事象により治験薬を休薬した患者は，26 例中 10 例（38.5%）であり，休薬に至った主な有害事象（2 例以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），および悪心であった。治験薬と関連がある有害事象により治験薬の減量に至った患者は 10 例（38.5%）であり，減量に至った主な有害事象（2 例以上）は食欲減退，トランスアミナーゼ増加（集），疲労，好中球減少症（集）および腎嚢胞（集）であった（CTD 2.7.4.2.1.4.2 項）。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある有害事象により治験薬を休薬した患者は，53 例中 13 例（24.5%）であった。休薬に至った主な有害事象（5%以上）は，好中球減少症（集）および嘔吐であった。治験薬と関連がある有害事象により治験薬の減量に至った患者は 6 例（11.3%）であり，減量に至った主な有害事象（2 例以上）はトランスアミナーゼ増加（集）であった（CTD 2.7.4.2.1.4.2 項）。

5.1.4. 特に注目すべき有害事象

治験責任医師および治験依頼者により臨床上重要と考えられた有害事象の継続的な評価結果およびクリゾチニブの臨床試験で報告された有害事象の発現率に基づいて，特に注目すべき有害事象を特定した。なお，この特に注目すべき有害事象は，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（1669 例）の安全性データを評価し特定した（CTD 2.7.4.2.1.5 項）。

トランスアミナーゼ増加（集）および肝毒性（集）

OO12-01 試験では，治験薬と関連があるトランスアミナーゼ増加（集）は，127 例中 67 例（52.8%）に認められ，Grade 3 および Grade 4 の事象はそれぞれ 5 例（3.9%）および 2 例（1.6%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 3 例（2.4%）に認められた。Hy's Law に該当する患者は認められなかった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者は，それぞれ 8 例（6.3%）および 5 例（4.0%）であった。治験薬と関連がある肝毒性（集）は 6 例（4.7%）に認められ，Grade 3 以上と判断されたものの重篤と判断された事象はなかった。

日本人患者 26 例中 17 例（65.4%）に治験薬と関連があるトランスアミナーゼ増加（集）が認められた。このうち 2 例は Grade 3 以上［1 例（3.8%）は Grade 3 で非重篤，もう 1 例は Grade 4 で重篤］であった。治験薬と関連がある Grade 2 の肝毒性（集）は 1 例（3.8%）に認められた。

A8081001 試験では，治験薬と関連があるトランスアミナーゼ増加（集）は，53 例中 16 例（30.2%）に認められ，Grade 3 は 2 例（3.8%）であり Grade 4 は認められなかった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められなかった。Hy's Law に該当する患者は認められなかった。ALT または AST がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者は，それぞれ 3 例（5.7%）および 2 例（3.8%）であった。

間質性肺疾患（集）／肺臓炎

OO12-01 試験では，因果関係の有無を問わず間質性肺疾患（集）および肺臓炎は認められなかった。

A8081001 試験では，因果関係を問わない間質性肺疾患（集）は 1 例（1.9%）に認められ，治験薬と関連があり，Grade 1 であり非重篤であった。間質性肺疾患（集）によって 7 日間治験薬を休薬したが，減量または投与中止には至らなかった。

QT 間隔延長

OO12-01 試験では，治験薬と関連がある QT 間隔延長は 127 例中 2 例（1.6%）に認められ，重症度はそれぞれ Grade 1 および Grade 3 で，いずれも非重篤であった。治験期間中に QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者が 1 例（0.8%），ベースラインから QTcF 間隔が 60 msec 以上延長した患者は 4 例（3.3%）であった。

日本人患者 26 例中 1 例（3.8%）に，治験薬と関連がある QT 間隔延長（Grade 1）が認められたが，非重篤であった。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある QT 間隔延長は 53 例中 1 例（1.9%）に認められ，Grade 3 で非重篤であった。治験期間中に QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は 2 例（3.8%）であり，いずれもベースラインと比較して 60 msec 以上の QTc 間隔延長が認められた。2 例中 1 例に浮動性めまいを含む臨床症状が認められたが，もう 1 例には臨床症状は認められなかった。

徐脈（集）

OO12-01 試験では，治験薬と関連がある徐脈（集）は 127 例中 12 例（9.4%）に認められた。Grade 3 以上の徐脈（集）は認められず，重篤な有害事象も認められなかった。治験期間中に脈拍数の最小値が 50 bpm 未満に減少した患者は 6 例（4.8%）であり，ベースラインからの最大減少量が 30 bpm 以下であった患者は 43 例（34.4%）であった。

日本人患者 26 例中 3 例（11.5%）に，治験薬と関連がある徐脈（集）が認められた。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある徐脈（集）が 53 例中 11 例（20.8%）に認められたが，Grade 3 以上は報告されなかった。治験薬と関連がある Grade 2 の重篤な有害事象が 1 例（1.9%）に発現し休薬を要した。失神に至る徐脈（集）は認められなかった。治験期間中に脈拍数の最小値が 50 bpm 未満に減少した患者は 13 例（25%）であり，ベースラインからの最大減少量が 30 bpm 以上であった患者は 19 例（36.5%）であった。

視覚障害（集）

OO12-01 試験では，治験薬と関連がある視覚障害（集）は 127 例中 59 例（46.5%）に認められ，57 例（44.9%）は Grade 1 であった。Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。治験薬と関連がある Grade 2 の視覚喪失（集）は 2 例（視神経障害と視野欠損が各 1 例）（1.6%）に認められ，非重篤な有害事象と判断された。

日本人患者 26 例中 17 例（65.4%）に治験薬と関連がある視覚障害（集）が認められた。Grade 1 が 16 例（61.5%）に，Grade 2 が 1 例（3.8%）に認められた。1 例に治験薬と関連がある視覚喪失（集）（Grade 2 の視神経障害）が認められた。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある視覚障害（集）は 53 例中 45 例（84.9%）に発現し，44 例（83.0%）が Grade 1 であった。Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。重度の視覚喪失は認められなかった。投与期間中に実施した眼科検査で新規所見または所見の悪化を認めた患者はほとんどいなかった。治験期間中に認められた主な新規所見または所見の悪化（5%以上）は，水晶体の生体顕微鏡検査（両眼とも 15.1%），硝子体の眼底鏡検査（両眼とも 11.3%）および眼底の眼底鏡検査（左眼で 5.3%）によって報告された。

胃腸障害

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブを投与した際，悪心，嘔吐，下痢および便秘などの胃腸障害はもっともよく認められた治験薬と関連がある有害事象の一つであった。
OO12-01 試験では，治験薬と関連がある主な胃腸障害（30%以上）は，悪心，下痢および嘔吐であった。治験薬と関連がある胃腸障害の重症度はほとんどが Grade 1 または 2 であり，Grade 3 が悪心 2 例（1.6%）および下痢 1 例（0.8%）に認められた。Grade 1 の下痢により 1 例（0.8%）が治験薬の投与を中止した。

日本人患者に認められた治験薬と関連がある主な胃腸障害（30%以上）は，悪心，嘔吐，便秘および下痢であった。1 例（1.6%）に Grade 3 の悪心が認められた。

A8081001 試験では，治験薬と関連のある主な胃腸障害（30%以上）は，悪心，下痢，嘔吐および便秘であった。治験薬と関連がある胃腸障害の重症度はほとんどが Grade 1 であった。Grade 2 の悪心および他の 2 件の有害事象（Grade 1 の嘔吐および Grade 3 の食欲減退）により 1 例が治験薬の投与を中止した。重症度は Grade 3 が嘔吐 1 例のみであった。

腎嚢胞（集）

OO12-01 試験では，治験薬と関連がある腎嚢胞（集）は 127 例中 3 例（2.4%）に認められ，このうち 2 例は Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。治験薬と関連がある Grade 4 以上の腎嚢胞（集）は認められなかった。

日本人患者 26 例中 2 例（7.7%）に治験薬と関連がある腎嚢胞（集）が認められ，いずれも Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある腎嚢胞（集）が 53 例中 1 例（1.9%）に発現し，重症度は Grade 1 であった。

浮腫（集）

OO12-01 試験では，治験薬と関連がある浮腫（集）は 127 例中 18 例（14.2%）に認められたが，Grade 3 以上の報告はなく，重篤な有害事象の報告もなかった。

日本人患者 26 例中 4 例（15.4%）に治験薬と関連がある浮腫（集）が認められた。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある浮腫（集）が 53 例中 24 例（45.3%）に認められ，すべて Grade 1 または Grade 2 であった。Grade 3 以上の報告はなく，重篤な有害事象の報告もなかった。

血中クレアチニン増加（集）

OO12-01 試験では，治験薬と関連があるクレアチニン増加（集）は 127 例中 13 例（10.2%）に認められたが，Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。クレアチニンの値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者はいなかった。

日本人患者 26 例中 5 例（19.2%）に治験薬と関連がある血中クレアチニン増加（集）が認められた。

A8081001 試験では，治験薬と関連がある血中クレアチニン増加（集）が 53 例中 2 例（3.8%）に認められ，重症度はそれぞれ Grade 1 および Grade 2 であった。Grade 3 以上および重篤な有害事象は報告されなかった。クレアチニンの値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 以上に悪化した患者はいなかった。

失神

OO12-01 試験および A8081001 試験では，治験薬と関連がある失神は認められなかった。

5.1.5. 臨床検査値異常

OO12-01 試験では，血液学的検査値について，ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（2%以上）は，好中球数減少（6.1%），貧血（4.0%）およびリンパ球数減少（2.4%）であった（CTD 2.7.4.2.3 項）。

日本人患者では，貧血 1 例（3.8%，Grade 2 から 3 への悪化）のみであった（CTD 2.7.4.2.3 項）。

血液生化学検査値について，ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（2%以上）は，低リン酸血症（6.4%），ALT 増加（6.3%），低ナトリウム血症（5.5%），AST 増加（4.0%）および低アルブミン血症（2.4%）であった（CTD 2.7.4.2.3 項）。

日本人患者では，ALT 増加 2 例（7.6%，Grade 0 から 4 への悪化が 1 例，Grade 1 から 3 への悪化が 1 例），高マグネシウム血症（Grade 0 から 3 への悪化）および低リン酸血症（Grade 0 から 3 への悪化）がそれぞれ 1 例（4.0%），AST 増加（Grade 0 から 4 への悪化），ビリルビン（総ビリルビン）増加（Grade 0 から 3 への悪化），低アルブミン血症（Grade 1 から 3 への悪化）および低ナトリウム血症（Grade 1 から 3 への悪化）がそれぞれ 1 例（3.8%）であった（CTD 2.7.4.3 項）。

QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は 1 例（0.8%）であった。

A8081001 試験では，血液学的検査値について，ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（5%以上）は，好中球絶対数 5 例（9.4%）およびリンパ球絶対数 4 例（7.5%）であった。血液生化学検査値について，ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（5%以上）は，低リン酸血症 8 例（15.1%）および ALT 増加 3 例（5.7%）であった（CTD 2.7.4.3 項）。

QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は 2 例（3.8%）であった。

OO12-01 試験およびA8081001 試験では，バイタルサインについては，クリゾチニブ投与期間中に脈拍数減少および拡張期血圧低下が多くみられたが, 治験薬と関連がある低血圧およびGrade 3 以上の徐脈（集）が発現しなかったことならびに投与中止に至らなかったことより，これらは臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（CTD 2.7.4.4 項）。

5.1.6. 特別な患者集団および状況下における安全性

内因性要因として，年齢，性別および人種について有害事象の発現率を分析した。その結果，有害事象の発現率は年齢，性別，人種の患者背景によるそれぞれの部分集団間で概ね同様だった。65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象は，OO12-01 試験では食欲減退，A8081001 試験では味覚異常および悪心であった。65 歳未満の患者で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）有害事象は，A8081001 試験では下痢，浮腫（集），トランスアミナーゼ増加（集），好中球減少症（集）および嘔吐であり，OO12-01 試験ではなかった（CTD 2.7.4.5.1.1 項）。

男性に比べて女性で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象は，OO12-01 試験では悪心，好中球減少症（集）および白血球減少（集）であった。A8081001 試験では，悪心，嘔吐，浮動性めまい（集），好中球減少症（集）および食欲減退であった。女性に比べて男性で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）有害事象はA8081001 試験では，低リン酸血症であり，OO12-01 試験ではなかった（CTD 2.7.4.5.1.3 項）。

A8081001 試験では，アジア人以外の患者に比べてアジア人患者で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象は悪心，嘔吐，便秘，下痢，浮動性めまい（集），好中球減少症（集）および食欲減退であった。アジア人以外の患者で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）有害事象はなかった。（CTD 2.7.4.5.1.2 項）。

肝障害を有する患者

クリゾチニブは大半が肝臓で代謝されるため，肝障害によりクリゾチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある。臨床試験では，AST または ALT は基準値上限（upper limit of normal range : ULN）の 2.5 倍を超える患者［原疾患の悪性腫瘍を原因とする場合には AST または ALT は ULN の 5.0 倍を超える患者］，総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える患者は除外されているため，肝障害を有する患者へのクリゾチニブの投与は慎重に行う必要がある。

腎障害を有する患者

母集団薬物動態解析では，軽度（クレアチニンクリアランス［CLcr］が 60 mL/分以上 90 mL/分未満）または中等度（CLcr が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）の腎障害患者における定常状態のクリゾチニブ曝露量について臨床的に重要な変化は示されなかったことから，これらの患者に対する開始用量の調節は必要ない。重度（CLcr が 30 mL/分未満）の腎障害患者における安全性は確立されていない。

小児患者

小児におけるクリゾチニブの安全性および有効性は確立されていない。

高齢者

OO12-01 試験では，127 例中 21 例（16.5%）が，A8081001 試験では 53 例中 15 例（28.3%）が 65 歳以上の患者であった。65 歳以上の患者数が少なく，より確かな結論を導くことはできないが，65 歳未満の患者と比較して安全性に大きな差は認められなかった（CTD 2.7.4.5.1 項）。

妊婦および授乳時の使用

妊娠または授乳時の使用に関し影響を与える新たな情報は得られていない。

自動車運転および機械操作に対する影響

自動車運転および機械操作能に対するクリゾチニブの影響を検討する試験は実施していない。クリゾチニブを服用し，視覚障害，浮動性めまいまたは疲労が発現している患者が自動車運転または機械操作を行う場合には，注意を払う必要がある。

過量投与

クリゾチニブの過量投与による有害事象は報告されていない。

5.1.7. 市販後データ

クリゾチニブは ROS1 陽性 NSCLC 患者の治療薬として米国で承認され，現在，EMA の審査が行われている。よって，市販後のデータは主として ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者から得られたものである。

2015 年 8 月 25 日までに累積した最新の PSUR 7 によれば，2835 例の患者がクリゾチニブの臨床開発計画に参加したと推定され，市販後の使用経験から，18,689 例にクリゾチニブを投与したと推定されている。

PSUR 7 報告期間中に検討したクリゾチニブの安全性シグナルには，心不全および腎毒性も含まれる。クリゾチニブが腎機能に及ぼす影響を検討したレトロスペクティブ調査は完了し，その結果血中クレアチニン増加がクリゾチニブの副作用として特定された。EU ではクリゾチニブの副作用に心不全を追加した。EU および日本においては，心不全をクリゾチニブの重要な特定されたリスクに含める予定である（CTD 2.7.4.6.1 項）。

日本では，2012 年 5 月 29 日のザーコリ®カプセル 200 mg/250 mg（以下，本剤）の発売開始と同時に，ザーコリカプセル特定使用成績調査－ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する調査－を開始した。本剤が投与される全患者を対象に，投与開始日から 52 週間（52 週より前に投与終了または中止した症例は，投与終了日または中止日まで）を観察期間として調査を実施している。2015 年 8 月 25 日までに登録された 2438 例のうち，本中間集計時点で投与開始日から 12 週（84 日）までの調査が完了した 1604 例について，重複症例であることが判明した 44 例（転院 1 回の 43 例および転院 2 回の 1 例）のデータを統合して 1559 例とし，服薬のない 1 例を除外した 1558 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 1558 例中，副作用は 1429 例に 6033 件認められ，副作用発現率は 91.7%（1429/1558 例）であった。主な副作用の内訳は，悪心 507 件，下痢 394 件，光視症 322 件，味覚異常 271 件，嘔吐 266 件であった。重篤な副作用は 373 例に 604 件認められ，その副作用発現率は 23.9%（373/1558 例）であった。主な重篤な副作用の内訳は，間質性肺疾患 64 件，肝機能異常 40 件，嘔吐 22 件，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 21 件，肺炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 20 件であった（CTD 2.7.4.6.2 項）。

5.1.8. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者でのクリゾチニブの安全性プロファイルの比較

クリゾチニブの安全性プロファイルについて，OO12-01 試験に参加した ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 127 例［投与期間の中央値：34.0 週（7.9 ヵ月）（範囲：0.6～94.0 週；0.1～21.0 ヵ月）］および A8081001 試験に参加した 53 例［投与期間 23.2 ヵ月（中央値）（95%信頼区間：15.0 ヵ月，未到達）（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.4.1.1.2.ros）］を ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 1669 例［投与期間の中央値 11.2 ヵ月（95%信頼区間：10.5，12.2 ヵ月）と比較した。比較は副作用の評価およびベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 に悪化した臨床検査値の評価に基づいて行った。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，主な副作用の種類は同様であり，副作用の発現率は，一部の副作用を除き，同程度であった。A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者は ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と比べて，視覚障害（集），浮動性めまい（集），徐脈（集）および発疹の発現率が 10%以上高かった（CTD 2.7.4.2.1.1.3 項 Table 18）。OO12-01 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と比較した結果，トランスアミナーゼ増加（集）の発現率が 10%以上高かった。明確な理由はわからないが，この差の一因として，両試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の症例数が少ないことが可能性として考えられた。

臨床検査値異常については，ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者の割合は，ALK 陽性 NSCLC 患者に比べて ROS1 陽性 NSCLC 患者が概ね低かった（CTD 2.7.4.3 項 Table 43）。

全体として，クリゾチニブの安全性プロファイルは，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と概ね一致していた。

5.2. 安全性の結論

OO12-01 試験 127 例（うち日本で登録された患者 26 例）および A8081001 試験 53 例における ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブを投与したときの安全性について以下に要約する。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の間では共通する臨床的特徴がみられ，これらの患者集団は任意抽出の NSCLC 患者に比べて比較的若年であり，女性の割合が高く，喫煙歴がないまたは元喫煙者であり，大部分の患者で組織学的に腺癌と診断された。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するクリゾチニブの開始用量は ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して承認されている用量と同じ 250 mg BID であった。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の安全性は包括的に評価し，有害事象，重篤な有害事象，クリゾチニブの投与中止，休薬または減量に至った有害事象，死亡，特に注目すべきクリゾチニブと関連がある有害事象，臨床検査値異常，心電図所見，バイタルサイン評価および眼科的検査の評価を含めた。

OO12-01 試験 127 例（うち日本で登録された患者 26 例）および A8081001 試験 53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの安全性プロファイルは，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 1660 例以上で確立されたクリゾチニブの既知の全体的な安全性プロファイルと類似していた。副作用のためにクリゾチニブ投与を中止したのは両試験において各 1 例のみであり，副作用のために投与中止に至ることはまれであった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

ベネフィット

クリゾチニブは未治療および既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対し，単剤で頑健かつ臨床的に意味のある有効性を示した。すなわち日本人集団を含む OO12-01 試験および A8081001 試験の両試験において，クリゾチニブは高い抗腫瘍効果を示し，OO12-01 試験で 11.0%，A8081001 試験で 9.4%の患者に CR が認められた。概して効果は速やかに得られ，持続性も示唆された。OO12-01 試験および A8081001 試験に参加した ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の前治療による ORR や，肺癌患者全体における標準治療の ORR（9%～35%）および PFS（3～6 ヵ月）と比較すると，クリゾチニブ治療が ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に与えるベネフィットは大きいと考えられる。また，クリゾチニブにより大きなベネフィットが得られるという論文が複数報告されている [60,61]。

OO12-01 試験および A8081001 試験に参加した ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の大部分で腫瘍の縮小が確認され，OO12-01 試験および A8081001 試験の ORR は，それぞれ 69.3%（95%信頼区間: 60.5, 77.2% ; IRR 判定）および 69.8%（95%信頼区間: 55.7, 81.7% ; 医師判定）であった。年齢，性別，人種（A8081001 試験のみ），国（OO12-01 試験のみ），進行／転移性疾患に対する前治療レジメン数，パフォーマンス・ステータスおよび ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合（A8081001 試験のみ）別の各部分集団の ORR に大きな違いはなく，ORR の結果は頑健であった。なお，OO12-01 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち，前治療歴を有する 103 例のクリゾチニブ投与直前の標準治療の ORR は 18.4%であった。A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち，前治療歴を有する 46 例における前治療別の ORR は，前治療の一次化学

療法または二次化学療法ではそれぞれ 21.7%および 16.7%であり，ペメトレキセドを用いた一次化学療法，二次化学療法またはレジメン数を問わない化学療法でそれぞれ 29.4%，30.8%および 23.7%であった（CTD 2.7.3.3.2.1 項，CTD 2.7.3.3.2.8 項および CTD 2.7.3.3.3.1 項）。

奏効例では投与開始後速やかに奏効が得られ（OO12-01 試験および A8081001 試験の TTR 中央値は，それぞれ 8.1 週および 7.9 週であり初回の腫瘍評価時点と一致した），効果の持続性も示唆された（DR の中央値は未達だが，推定 DR の 95%信頼区間の下限はそれぞれ 8.5 ヵ月および 15.2 ヵ月）であった（CTD 2.7.3.3.2.2 項）。

A8081001 試験および OO12-01 試験の PFS の中央値は，それぞれ 19.3 ヵ月（95%信頼区間：14.8 ヵ月，未到達）および 13.4 ヵ月（95%信頼区間：10.3 ヵ月，未到達）であった（CTD 2.7.3.3.2.3 項）。

OO12-01 試験で得られた患者報告アウトカムでは，EORTC QLQ-C30 の不眠症，呼吸困難，全般的 QOL，疲労，疼痛，食欲不振および経済的困難，および EORTC QLQ-LC13 の咳嗽，呼吸困難，喀血，脱毛症，胸痛，上肢痛・肩痛および他の部位の疼痛について，有意な改善が認められた。一方で EORTC QLQ-LC30 の便秘と下痢では，有意な数値の上昇（症状の悪化）が認められた（CTD 2.7.3.3.2.6 項）。

OO12-01 試験に含まれた日本人集団におけるクリゾチニブの ORR は，全体集団の ORR と一貫していた。PFS を含む副次評価項目において数値的な差異を認めたものの，肺癌の標準治療と比べてベネフィットが得られるものと考えられた。

リスク

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，クリゾチニブ 250 mg BID は概して忍容性が高く，クリゾチニブの毒性は，投与中断，減量または標準的な支持療法によって管理可能であった。新たな安全性シグナルは確認されなかった。

OO12-01 試験における治験薬と関連のある主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集），悪心，下痢および嘔吐であり，A8081001 試験における治験薬と関連のある主な有害事象（30%以上）は，視覚障害（集），悪心，浮腫（集），下痢，嘔吐，便秘およびトランスアミナーゼ増加（集）であった。2 つの試験間で主な有害事象の発現率に数値的な差を認めた理由は不明であるが，一因として，両試験の症例数が少ないことが考えられた。また，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの安全性プロファイルは，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で認めた安全性プロファイルと類似していた。

これらの有害事象は概して軽度または中等度であり，クリゾチニブの中断，減量または標準的な支持療法によって管理可能であった。治験薬と関連がある有害事象により投与中止に至った症例は OO12-01 試験および A8081001 試験で各 1 例（それぞれ下痢および悪心）と少なく，両試験において治験薬と関連がありと判断された死亡は認められなかった。クリゾチニブは個々の患者の安全性や忍容性に応じて休薬，減量することができる。減量時にはまず 200 mg BID に減量し，さらなる減量が必要な場合には 250 mg QD（1 日 1 回投与）とする。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，OO12-01 試験でクリゾチニブと関連がある肝毒性（集）が 6 例（52.8%）に認められたが，A8081001 試験では認められなかった。ROS1 融合遺伝

子陽性 NSCLC 患者では薬剤誘発性の肝障害は認められていないが, ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では死亡に至る薬剤誘発性の肝障害が報告されている（発現率 <1%）。総ビリルビン値を含む肝機能検査（AST および ALT）値を投与開始後 2 ヵ月は 2 週間に 1 回，その後は 1 ヵ月に 1 回の頻度で実施し，臨床上の必要性に応じて追加実施することが推奨される。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，間質性肺疾患（集）の報告は A8081001 試験の 1 例のみであった。一般に間質性肺疾患は重症度が高く，生命を脅かすまたは死亡に至る可能性があり，クリゾチニブを投与する際に特別な「警告」および「注意」を喚起する必要がある。NSCLC の進行，他の肺疾患または放射線の影響を伴わない間質性肺疾患を認めた場合には，クリゾチニブの投与を中止する。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において, QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は OO12-01 試験で 1 例，A8081001 試験で 2 例であり，発現頻度は非常に低かった。重症度が高い QTc 間隔延長は，生命を脅かすまたは死亡に至る可能性があり，クリゾチニブの投与を受ける際に注意を要する有害事象である。QT 間隔を延長することが知られる薬剤を投与中の患者や QTc 間隔延長の素因を有する場合はクリゾチニブの投与を慎重に行う。定期的な ECG 検査や電解質検査を検討する。Grade 3 の QTc 間隔延長を認めた患者では，クリゾチニブを一時休薬し，Grade 1 以下に回復した後，減量して再開する。Grade 4 の QTc 間隔延長を認めた場合はクリゾチニブの投与を中止する。

肝毒性，間質性肺疾患および QTc 間隔延長を認めた患者では，最新の添付文書の記載に従ってクリゾチニブの用量調整を実施する。

徐脈はクリゾチニブと関連のある有害事象の中で比較的よく認められる有害事象であるが，概して無症候性である。クリゾチニブと関連がある徐脈（集）の発現率は OO12-01 試験で 9.4%, A8081001 試験で 20.8%であった。症候性徐脈（失神，めまいおよび低血圧）が発現するリスクが高まるため，βブロッカー，非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤（ベラパミルやジルチアゼム），クロニジン，ジゴキシンといった徐脈作用を有する薬剤とは可能な限り併用しない。脈拍および血圧を月に 1 回観察することが推奨される。症候性徐脈を認めた患者では，最新の添付文書の記載に従ってクリゾチニブの用量調整を実施する。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした OO12-01 試験および A8081001 試験で得られた成績から，最新の添付文書で行っている注意喚起に変更はないと考えられた。

OO12-01 試験に含まれた日本人集団におけるクリゾチニブの安全性プロファイルは，全体集団に比べ発現率に数値的な差異は認めたものの，日本人集団特有に安全性シグナルは確認されず，全般的に全体集団と同傾向であった。

結論

日本では，現在までに分子生物学的診断によって ROS1 融合遺伝子陽性と判定された患者に対する分子標的治療薬は承認されていない（米国ではクリゾチニブが承認されており，NCCN ガイドライン 2016 version 4 には ROS1 陽性 NSCLC 患者の治療選択肢としてクリゾチニブの記載がある）。当該集団に対する標準治療として白金製剤ベースの併用化学療法（一次療法）や単剤化学

療法（二次治療以降）が主に使用されているものの，治療効果は十分満足できるものではなく，中にはパフォーマンス・ステータスや年齢，副作用の面等から化学療法が実施できない集団も存在する。NSCLC は予後不良の致死的疾患であり，患者は原疾患に伴う合併症のコントロールにも苦慮している。このようなアンメットニーズを満たす新規の治療薬が医療現場から望まれている。

クリゾチニブはROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者において良好なベネフィット･リスクプロファイルを示し，速やかかつ持続的な奏効をもたらし，複数例においてCRも認められた。クリゾチニブの抗腫瘍効果は前治療のレジメン数を問わず一貫して高かったことから，幅広い患者層にベネフィットを提供できる可能性がある。クリゾチニブは概して忍容性が高く，ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者で得られた安全性情報はALK融合遺伝子陽性NSCLC患者で得られたものと概ね一致していた。

これらの結果から，クリゾチニブはいまだ満たされていない医療上のニーズに応え，ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者に対する新たな標準治療薬になると考えられる。

7. 参考文献

1 International Agency for Research on Cancer. 2016 [copyright]. Online. GLOBOCAN 2012 estimated cancer incidence, mortality and prevalence world wide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx. 2016 年 7 月閲覧

2 Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. Lancet Oncol 2003;4(1):45-55.

3 Reck M. What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? Ann Oncol 2012 ;23 Suppl 8:viii28-34.

4 厚生労働省. 平成 26 年（2014）患者調査の概況. 2015 [copyright]. Online. 5.主な傷病の総患者数 表 7 主な傷病の総患者数. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf. 2016 年 7 月閲覧

5 厚生労働省. 平成 26 年（2014）人口動態統計（確定数）の概況. 2015 [copyright] Online. 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口 10 万対）. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/dl/11_h7.pdf. 2016 年 7 月閲覧

6 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 2015 [copyright]. Online. がん情報サービス. http://ganjoho.jp/public/index.html. 2016 年 7 月閲覧

7 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell-lung cancer. N Engl J Med 2006;355(24):2542-50.

8 Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20(21):4285-91.

9 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26(21):3543-51.

10 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346(2):92-8.

11 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. J Clin Oncol 2004;22(5):785-94.

12 Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23(25):5892-9.

13 Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19(13):3210-8.

14 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22(9):1589-97.

15 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004;350(21):2129-39.

16 Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(36):13306-11.

17 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361(10):947-57.

18 Yang CH, Fukuoka M, Mok TS, et al. Final overall survival OS results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) v carboplatin/paclitaxel (CIP) in clinically selected patietns with advanced non-small cell lung cancer in Asia (IPASS). Ann Oncol. 2010;21(Sappl 8):viii 1-12. (abstract LBA2).

19 Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(2):213-22.

20 Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future? J Natl Cancer Inst 2010;102(10):672-5.

21 Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010;363(18):1734-9.

22 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2010;363(18):1693-703.

23 Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. Biochim Biophys Acta 2009;1795(1):37-52.

24 Birchmeier C, Birnbaum D, Waitches G, et al. Characterization of an activated human ros gene. Mol Cell Biol 1986;6(9):3109-16.

25 Nagarajan L, Louie E, Tsujimoto Y, et al. The human c-ros gene (ROS) is located at chromosome region 6q16→6q22. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83(17):6568-72.

26 Matsushime H, Wang LH, Shibuya M. Human c-ros-1 gene homologous to the v-ros sequence of UR2 sarcoma virus encodes for a transmembrane receptorlike molecule. Mol Cell Biol 1986;6(8):3000-4.

27 Charest A, Lane K, McMahon K, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). Genes Chromosomes Cancer 2003;37(1):58-71.

28 Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signalling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell 2007;131(6):1190-203.

29 Gu TL, Deng X, Huang F, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. PLoS One 2011;6(1):e15640.

30 Lee J, Lee SE, Kang SY, et al. Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma. Cancer 2013;119(9):1627-35.

31 Birch AH, Arcand SL, Oros KK, et al. Chromosome 3 anomalies investigated by genome wide SNP analysis of benign, low malignant potential and low grade ovarianserous tumours. PLoS One 2011;6(12): e28250.

32 Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. Clin Cancer Res 2013;19(15):4040-5.

33 Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. Oncologist 2013; 18(7):865-75.

34 Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30(8):863-70.

35 Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, et al. ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. Am J Surg Pathol 2013;37(4):554-62.

36 Cai W, Li X, Su C, et al. ROS1 fusions in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013;24(7):1822-7.

37 Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations. J Thorac Oncol 2014;9(8):1171-9.

38 Lee HJ, Seol HS, Kim JY, et al. ROS1 receptor tyrosine kinase, a druggable target, is frequently overexpressed in non-small cell lung carcinomas via genetic and epigenetic mechanisms. Ann Surg Oncol 2013;20(1):200-8.

39 Fu S, Liang Y, Lin YB, et al. The frequency and clinical implication of ROS1 and RET rearrangements in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer patients. PLoS One 2015;10(4):e0124354.

40 Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget 2015;6(12):10577-85.

41 Jin Y, Sun PL, Park SY, et al. Frequent aerogenous spread with decreased E-cadherin expression of ROS1-rearranged lung cancer predicts poor disease-free survival. Lung Cancer 2015;89(3):343-9.

42 Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small -cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27(26):4247-53.

43 Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011;12(11):1004-12.

44 Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371(21):1963-71.

45 Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368(25):2385-94.

46 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371(23):2167-77.

47 Huber KV, Salah E, Radic B, et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy. Nature 2014;508(7495):222-7.

48 Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. J Clin Oncol 2012;30(15)(Suppl):Abstract 7508.

49 McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. Cancer Res 2008;68(9):3389-95.

50 Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, et al. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7(7):1086-90.

51 Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012;18(17):4570-9.

52 Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007;448(7153):561-6.

53 Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012;18(3):378-81.

54 Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. Nat Rev Cancer 2013;13(10):685-700.

55 Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(18):7535-40.

56 Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. Sci Transl Med 2012;4(120):120ra17.

57 Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. N Engl J Med 2013;368(25):2395-401.

58 Song A, Kim TM, Kim DW, et al. Molecular changes associated with acquired resistance to crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2015;21(10):2379-87.

59 Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol 2015;33(9):1008-14.

60 Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 Cohort. J Clin Oncol 2015;33(9):992-9

61 Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. J Clin Oncol 2015;33(15)(Suppl):Abstract 8065.

62 Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist 2009;14(3):253-63.