

## 審議結果報告書

平成 30 年 9 月 4 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ローブレナ錠25mg、同錠100mg  
[一 般 名]      ロルラチニブ  
[申 請 者 名]      ファイザー株式会社  
[申 請 年 月 日]      平成 30 年 1 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 審査報告書

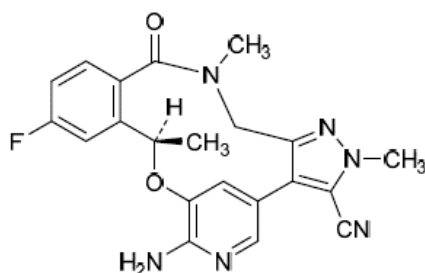
平成 30 年 8 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ローブレン錠 25 mg、同錠 100 mg  
[一 般 名] ロルラチニブ  
[申 請 者] ファイザー株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 1 月 30 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にロルラチニブ 25 mg 又は 100 mg を含有する錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式：  $C_{21}H_{19}FN_6O_2$

分子量： 406.41

化学名：

（日 本 名） (10R)-7-アミノ-12-フルオロ-2,10,16-トリメチル-15-オキソ-10,15,16,17-テトラヒドロ-2H-4,8-メテノピラゾロ[4,3-*h*][2,5,11]ベンゾオキサジアザシクロテトラデシン-3-カルボニトリル

（英 名） (10R)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-4,8-methenopyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile

[特 記 事 項] 条件付き早期承認制度の適用対象（平成 30 年 6 月 8 日薬生薬審発 0608 第 2 号）  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

#### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、中枢神経系障害及び CYP3A 誘導剤との併用時の安全性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

#### [効能又は効果]

ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

#### [用法及び用量]

通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 30 年 7 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

|             |                                                            |
|-------------|------------------------------------------------------------|
| 〔販 売 名〕     | ロービクア錠 25 mg、同錠 100 mg                                     |
| 〔一 般 名〕     | ロルラチニブ                                                     |
| 〔申 請 者〕     | ファイザー株式会社                                                  |
| 〔申請年月日〕     | 平成 30 年 1 月 30 日                                           |
| 〔剤形・含量〕     | 1 錠中にロルラチニブ 25 mg 又は 100 mg を含有する錠剤                        |
| 〔申請時の効能・効果〕 | ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌    |
| 〔申請時の用法・用量〕 | 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 |

## 〔目 次〕

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                      | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                  | 5  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                | 12 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                    | 20 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..... | 30 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....          | 40 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....         | 63 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                       | 63 |

## 〔略語等一覧〕

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

NSCLC では、*ALK* 遺伝子の再編成により、EML4 等との融合タンパク（EML4-*ALK* 等）が産生され、これが癌細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている（Nature 2007; 448: 561-6 等）。NSCLC 患者のうち、*ALK* 融合遺伝子陽性例の割合は 3～5%と報告されている（肺癌患者における *ALK* 融合遺伝子検査の手引き 第 2.1 版（日本肺癌学会バイオマーカー委員会編））。

本薬は、米国 Pfizer 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、既存の *ALK*-TKI<sup>1)</sup> に抵抗性となった G1202R (1,202 番目のグリシンがアルギニンに置換) 等の耐性変異を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍に対して、*ALK* のリン酸化を阻害すること等により腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

米国 Pfizer 社により、2014 年 1 月から、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした第 I / II 相試験 (1001 試験) が、本邦を含む国際共同試験として実施された。なお、本邦においては、2015 年 11 月から 1001 試験への患者登録が開始された。

米国及び EU では、1001 試験を主要な試験成績として、それぞれ 20 年 月及び 20 年 月に承認申請が行われ、審査中である。なお、2018 年 5 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、1001 試験を主要な試験成績として、2018 年 1 月に本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、医薬品の条件付き早期承認制度の適用の対象とされており（平成 30 年 6 月 8 日薬生薬審発 0608 第 2 号）、また、「ロービクア錠 25 mg、同錠 100 mg」を販売名として申請されたものの、申請者の申し出により「ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」へ変更することとされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、酸解離定数、分配係数、吸湿性、融点及び旋光度について検討されている。原薬には、無水物、水和物及び溶媒和物を含む、計 29 種類の結晶形の存在が確認されているものの、実生産においては CPP の制御により結晶形 7（無水物）のみが生成されること及び安定性試験において結晶形 7（無水物）は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR (<sup>1</sup>H-及び <sup>13</sup>C-NMR)、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

<sup>1)</sup> 本邦では、クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブが、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を効能・効果として承認されている。

### 2.1.2 製造方法

原薬は、<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup> 及び <sup>4)</sup> を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CQA に影響を及ぼす CPP の特定、及び②製造工程パラメータの PAR の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

| CQA | 管理方法  |
|-----|-------|
|     |       |
|     |       |
|     | 製造方法、 |
|     | 製造方法、 |
|     | 製造方法、 |
|     | 製造方法、 |
|     | 製造方法、 |
|     |       |
|     |       |
|     |       |

重要工程は、<sup>5)</sup> の の精製工程及び原薬の合成工程とされている。  
また、重要中間体として、<sup>5)</sup> の が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験（類縁物質（LC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、<sup>6)</sup>、<sup>7)</sup>（<sup>8)</sup>、<sup>9)</sup>）及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット               | 温度  | 湿度    | 保存形態           | 保存期間  |
|--------|---------------------|-----|-------|----------------|-------|
| 長期保存試験 | パイロットスケール：<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | 低密度ポリエチレン袋（二重） | 18 カ月 |
| 加速試験   |                     | 40℃ | 75%RH | +高密度ポリエチレンドラム  | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて遮光し室温保存するとき、<sup>10)</sup> カ月と設定された。なお、長期保存試験は<sup>11)</sup> カ月まで継続予定である。

2) <sup>12)</sup>  
3) <sup>13)</sup>  
4) <sup>14)</sup>  
5) <sup>15)</sup>

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 25 又は 100 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、無水リン酸水素 Ca、デンプングリコール酸 Na、ステアリン酸マグネシウム、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）（ロープレナ錠 25 mg のみ）及びXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）（ロープレナ錠 100 mg のみ）が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CQA に影響を及ぼす物質特性及び CPP の特定、並びに②製造工程パラメータの PAR の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

| CQA                                                                    | 管理方法                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 製造方法、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 製造方法、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 製造方法、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 製造方法、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 製造方法、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |
| <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> | 製造方法、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> |

重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされ、XXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び LC）、純度試験（分解生成物（LC））、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 4 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

| 含量     | 試験名    | 基準ロット         | 温度  | 湿度    | 保存形態                                                                                      | 保存期間  |
|--------|--------|---------------|-----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 25 mg  | 長期保存試験 | 実生産スケール：3 ロット | 25℃ | 60%RH | PTP 包装（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ）/アルミニウム箔  | 18 カ月 |
|        | 加速試験   |               | 40℃ | 75%RH | ルミニウム箔/ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>            | 6 カ月  |
| 100 mg | 長期保存試験 |               | 25℃ | 60%RH | <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> の 3 層フィルム及びアルミニウム箔 | 18 カ月 |
|        | 加速試験   |               | 40℃ | 75%RH | ルミニウム箔                                                                                    | 6 カ月  |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（XXXXXXXXXX）/アルミニウム箔/XXXXXXXXXXの 3 層フィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXX カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 ALK に対するリン酸化阻害作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5）

##### 3.1.1.1 *in vitro*

耐性変異<sup>6)</sup>を有するヒト ALK（組換えタンパク）に対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの  $K_i$  値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種耐性変異を有する ALK に対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用

| 耐性変異      | 本薬 |                  | クリゾチニブ |                  |
|-----------|----|------------------|--------|------------------|
|           | n  | $K_i$ 値 (nmol/L) | n      | $K_i$ 値 (nmol/L) |
| なし        | 3  | <0.2             | 127    | 0.7 [0.7, 0.8]   |
| L1196M    | 3  | 0.7 [0.4, 1.3]   | 143    | 8.1 [7.6, 8.7]   |
| G1269A    | 2  | 0.8、1            | 4      | 20 [18, 23]      |
| F1174L    | 1  | <0.1             | 3      | 0.8 [0.7, 0.9]   |
| C1156Y    | 1  | <0.1             | 3      | 0.6 [0.1, 3.3]   |
| L1152R    | 1  | <0.1             | 3      | 2.2 [1.3, 3.6]   |
| I1151Tins | 1  | 0.1              | 1      | 2.2              |
| S1206Y    | 1  | 0.2              | 1      | 1.3              |
| I1171T    | 1  | 0.3              | 1      | 1.0              |

幾何平均値 [95%CI]、n=1 又は 2 の場合は個別値

ヒト ALK（組換えタンパク）に対する本薬の代謝物である PF-06895751 のリン酸化阻害作用が、FRET 法により検討された結果、阻害作用は認められなかった。

ALK 融合タンパクを内在性に発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H3122 及び NCI-H2228 細胞株を用いて、ALK に対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの  $IC_{50}$  値は表 6 のとおりであった。

表 6 ヒト NSCLC 由来細胞株における本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用

| 細胞株       | ALK 融合タンパク                  | 本薬 |                      | クリゾチニブ |                      |
|-----------|-----------------------------|----|----------------------|--------|----------------------|
|           |                             | n  | $IC_{50}$ 値 (nmol/L) | n      | $IC_{50}$ 値 (nmol/L) |
| NCI-H3122 | EML4-ALKv1 <sup>*1</sup>    | 3  | 2.4±0.3              | 29     | 87±9                 |
| NCI-H2228 | EML4-ALKv3a/b <sup>*2</sup> | 3  | 1.3±0.4              | 3      | 206±41               |

平均値±標準誤差、\*1：EML4 遺伝子のエクソン 13 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、\*2：EML4 遺伝子のエクソン 6 又はエクソン 6 にイントロン 6 由来の 33 塩基が付加したものと ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合

2 種類の ALK 融合タンパクをそれぞれ発現させた NCI-H3122 細胞株及び 14 種類の ALK 融合タンパクをそれぞれ発現させたマウス線維芽細胞由来 NIH3T3 細胞株を用いて、ALK に対する本薬及びクリゾ

<sup>6)</sup> 既存の ALK-TKI が投与された患者で認められた ALK のチロシンキナーゼ領域に生じた二次的な遺伝子変異であり、以下の遺伝子変異等が報告されている（Cancers 2018; 10: 62）。  
L1196M：1,196 番目のロイシンがメチオニンに置換、G1269A：1,269 番目のグリシンがアラニンに置換、F1174L：1,174 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換、C1156Y：1,156 番目のシステインがチロシンに置換、L1152R：1,152 番目のロイシンがアルギニンに置換、I1151Tins：1,151 番目にスレオニンが挿入、S1206Y：1,206 番目のセリンがチロシンに置換、I1171T：1,171 番目のイソロイシンがスレオニンに置換、G1202R：1,202 番目のグリシンがアルギニンに置換。



チニブのリン酸化阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC<sub>50</sub> 値は表 7 のとおりであった。

表 7 各種 ALK 融合タンパクを発現させた細胞株における本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用

| 細胞株       | ALK 融合タンパク                | 耐性変異     | 本薬 |                             | クリゾチニブ |                             |
|-----------|---------------------------|----------|----|-----------------------------|--------|-----------------------------|
|           |                           |          | n  | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) | n      | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) |
| NCI-H3122 | EML4-ALKv1                | L1196M   | 7  | 11±0.3                      | 6      | 535±73                      |
|           |                           | G1269A   | 3  | 17±1.9                      | 3      | 504±135                     |
| NIH3T3    | EML4-ALKv1                | なし       | 5  | 1.5±0.4                     | 101    | 80±37                       |
|           |                           | L1196M   | 5  | 21±2.3                      | 101    | 843±382                     |
|           |                           | G1269A   | 2  | 6、23                        | 4      | 605±90                      |
|           |                           | F1174L   | 2  | 0.2、0.2                     | 4      | 165±36                      |
|           |                           | C1156Y   | 2  | 0.3、3                       | 4      | 478±153                     |
|           |                           | L1152R   | 2  | 2、16                        | 4      | 1,026±71                    |
|           |                           | G1202R   | 4  | 65±23                       | 4      | 1,148±471                   |
|           |                           | I151Tins | 2  | 46、45                       | 2      | 3,000、3,078                 |
|           |                           | S1206Y   | 1  | 4.2                         | 1      | 626                         |
|           |                           | I1171T   | 3  | 7.1±2.0                     | 3      | 240±68                      |
|           | EML4-ALKv2* <sup>1</sup>  | なし       | 2  | 1.3、1.5                     | 2      | 100、92                      |
|           | EML4-ALKv3a* <sup>2</sup> | なし       | 2  | 0.8、0.9                     | 2      | 58、53                       |
|           | EML4-ALKv3b* <sup>3</sup> | なし       | 2  | 0.9、1.0                     | 2      | 89、63                       |
|           | KIF5B-ALK* <sup>4</sup>   | なし       | 3  | 0.5±0.2                     | 3      | 29±6.4                      |

平均値±標準誤差、n=1 又は 2 の場合は個別値、\*1: EML4 遺伝子のエクソン 20 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、\*2: EML4 遺伝子のエクソン 6 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、\*3: EML4 遺伝子のエクソン 6 にイントロン 6 由来の 33 塩基が付加したものと ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、\*4: KIF5B 遺伝子のエクソン 15 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合

### 3.1.1.2 in vivo

以下の細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、腫瘍組織における ALK に対する本薬のリン酸化阻害作用が検討され、本薬の用量依存的なリン酸化阻害作用が認められた。

- EML4-ALKv1 を内在性に発現する NCI-H3122 細胞株。
- EML4-ALKv1<sup>L1196M</sup> 及び EML4-ALKv1<sup>G1269A</sup> をそれぞれ発現させた NCI-H3122 細胞株。
- EML4-ALKv1<sup>I1171T</sup> 及び EML4-ALKv1<sup>G1202R</sup> をそれぞれ発現させた NIH3T3 細胞株。

## 3.1.2 ALK 以外のキナーゼに対するリン酸化阻害作用

### 3.1.2.1 ROS1 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト ROS1 (組換えタンパク) に対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの Ki 値 (幾何平均値 [95%CI]、n=2 及び 3) は、それぞれ 0.005 未満及び 0.12 [0.08, 0.19] nmol/L であった。

SLC34A2-ROS1 [s]<sup>7)</sup> 及び SLC34A2-ROS1 [L]<sup>8)</sup> を内在性に発現するヒト NSCLC 由来 HCC78 細胞株を用いて、ROS1 に対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準偏差、n=4 及び 10) は、それぞれ 0.14±0.09 及び 96±55 nmol/L であった。

<sup>7)</sup> SLC34A2 遺伝子のエクソン 12 と ROS1 遺伝子のエクソン 34 が融合。

<sup>8)</sup> SLC34A2 遺伝子のエクソン 12 と ROS1 遺伝子のエクソン 32 が融合。

各種 ROS1 融合タンパクを発現させた NIH3T3 細胞株を用いて、ROS1 に対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC<sub>50</sub> 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種 ROS1 融合タンパクを発現させた NIH3T3 細胞株における本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用

| ROS1 融合タンパク                  | 本薬 |                             | クリゾチニブ |                             |
|------------------------------|----|-----------------------------|--------|-----------------------------|
|                              | n  | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) | n      | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) |
| CD74-ROS1 [s] * <sup>1</sup> | 4  | 0.23±0.18                   | 6      | 16±6                        |
| FIG-ROS1 [s] * <sup>2</sup>  | 4  | 0.31±0.41                   | 6      | 104±48                      |
| FIG-ROS1 [L] * <sup>3</sup>  | 4  | 0.29±0.11                   | 5      | 48±25                       |
| SLC34A2-ROS1 [s]             | 6  | 1.00±1.14                   | 7      | 61±44                       |
| SLC34A2-ROS1 [L]             | 6  | 1.30±0.55                   | 6      | 123±42                      |

平均値±標準偏差、\*<sup>1</sup>: CD74 遺伝子のエクソン 6 と ROS1 遺伝子のエクソン 34 が融合、\*<sup>2</sup>: FIG 遺伝子のエクソン 7 と ROS1 遺伝子のエクソン 36 が融合、\*<sup>3</sup>: FIG 遺伝子のエクソン 7 と ROS1 遺伝子のエクソン 35 が融合

### 3.1.2.2 ROS1 以外 (CTD 4.2.1.1.1)

206 種類のキナーゼ (組換えタンパク) に対する本薬のリン酸化阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値が 60 nmol/L 未満であったキナーゼは表 9 のとおりであった。

表 9 各種キナーゼに対する本薬の阻害作用

| キナーゼ  | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) | キナーゼ                         | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) |
|-------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| LTK   | 2.7                         | PTK2                         | 17                          |
| FER   | 3.3                         | NTRK1                        | 24                          |
| FES   | 6                           | NTRK3                        | 46                          |
| PTK2B | 14                          | FRK                          | 53                          |
| TNK2  | 17                          | EGFR <sup>T790M/L858R*</sup> | 56                          |

n=1 (個別値)、\*: EGFR の 790 番目のスレオニン及び 858 番目のロイシンが、それぞれメチオニン及びアルギニンに置換

### 3.1.3 ALK シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.4)

#### 3.1.3.1 *in vitro*

EML4-ALKv1<sup>L1196M</sup>を発現させた NCI-H3122 細胞株を用いて、ALK、STAT3、AKT 及び ERK に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は ALK、STAT3 及び ERK のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

#### 3.1.3.2 *in vivo*

EML4-ALKv1<sup>L1196M</sup>を発現させた NCI-H3122 細胞株を皮下移植したヌードマウス (7~9 例/群) を用いて、腫瘍組織における ALK、STAT3、AKT 及び ERK に対する本薬のリン酸化阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。腫瘍体積が約 400 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg が BID で 4 日間経口投与され、本薬投与 1 及び 3 時間後に、各タンパクの発現量が測定された。その結果、1、3 及び 10 mg/kg 群において、ALK、STAT3、AKT 及び ERK に対する本薬のリン酸化阻害作用が認められた。

### 3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.1)

NCI-H3122 細胞株及び 2 種類の ALK 融合タンパクをそれぞれ発現させた NCI-H3122 細胞株を用いて、本薬及びクリゾチニブのアポトーシス誘導作用が、カスパーゼ 3 及び 7 の活性を指標に検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC<sub>50</sub> 値は表 10 のとおりであった。

表 10 NCI-H3122 細胞株における本薬及びクリゾチニブのアポトーシス誘導作用

| ALK 融合タンパク                   | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) |           |
|------------------------------|-----------------------------|-----------|
|                              | 本薬                          | クリゾチニブ    |
| EML4-ALKv1                   | 4.9±0.2                     | 149±8     |
| EML4-ALKv1 <sup>L1196M</sup> | 29±5.7                      | 1,520±372 |
| EML4-ALKv1 <sup>G1269A</sup> | 28±4.9                      | 1,526±291 |

平均値±標準偏差、n=3

### 3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

NCI-H2228 細胞株、NCI-H3122 細胞株、2 種類の ALK 融合タンパクをそれぞれ発現させた NCI-H3122 細胞株及び EML4-ALKv1<sup>L1171T</sup> を発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC<sub>50</sub> 値は表 11 のとおりであった。

表 11 各種悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用

| 細胞株       | ALK 融合タンパク                   | 本薬 |                             | クリゾチニブ |                             |
|-----------|------------------------------|----|-----------------------------|--------|-----------------------------|
|           |                              | n  | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) | n      | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) |
| NCI-H2228 | EML4-ALKv3a/b                | 3  | 1.3±0.1                     | 3      | 118±14                      |
| NCI-H3122 | EML4-ALKv1                   | 4  | 2.4±0.3                     | 4      | 108±29                      |
|           | EML4-ALKv1 <sup>L1196M</sup> | 3  | 30±7                        | 3      | 838±154                     |
|           | EML4-ALKv1 <sup>G1269A</sup> | 4  | 30±16                       | 4      | 623±251                     |
| Ba/F3     | EML4-ALKv1 <sup>L1171T</sup> | 5  | 14±12                       | 5      | 225±148                     |

平均値±標準偏差

HCC78 細胞株及び CD74-ROS1 [s] を発現させた Ba/F3 細胞株を用いて、本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC<sub>50</sub> 値は表 12 のとおりであった。

表 12 各種悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用

| 細胞株   | ROS1 融合タンパク   | 本薬 |                             | クリゾチニブ |                             |
|-------|---------------|----|-----------------------------|--------|-----------------------------|
|       |               | n  | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) | n      | IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) |
| HCC78 | SLC34A2-ROS1  | 3  | 2.6±3                       | 3      | 41±14                       |
| Ba/F3 | CD74-ROS1 [s] | 4  | 0.6±0.5                     | 4      | 5.9±4.4                     |

平均値±標準偏差

#### 3.1.5.2 *in vivo*

##### 3.1.5.2.1 ヒト NSCLC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.4)

NCI-H3122 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10~12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 280 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.06、0.2、0.6、1.5 及び 3 mg/kg/日が 13 日間皮下持続投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (溶媒<sup>9)</sup>) 群と比較して、本薬 0.2、0.6、1.5 及び 3 mg/kg/日群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (0.2 mg/kg/日群 : p=0.00019、並びに 0.6、1.5 及び 3 mg/kg/日群 : p<0.00001、一元配置分散分析)。

EML4-ALKv1<sup>L1196M</sup> を発現させた NCI-H3122 細胞株を皮下移植したヌードマウス (15 例/群) を用いて、本薬及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 300 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.3、1、3、10 及び 20 mg/kg 並びにクリゾチニブ 75 mg/kg が BID で 13 日間経口投与され、腫瘍体

<sup>9)</sup> 45% v/v DMSO、40% v/v PEG400 及び 15% v/v ポリオキシエチレンヒマシ油。

積が算出された。その結果、対照（37% v/v HCl）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

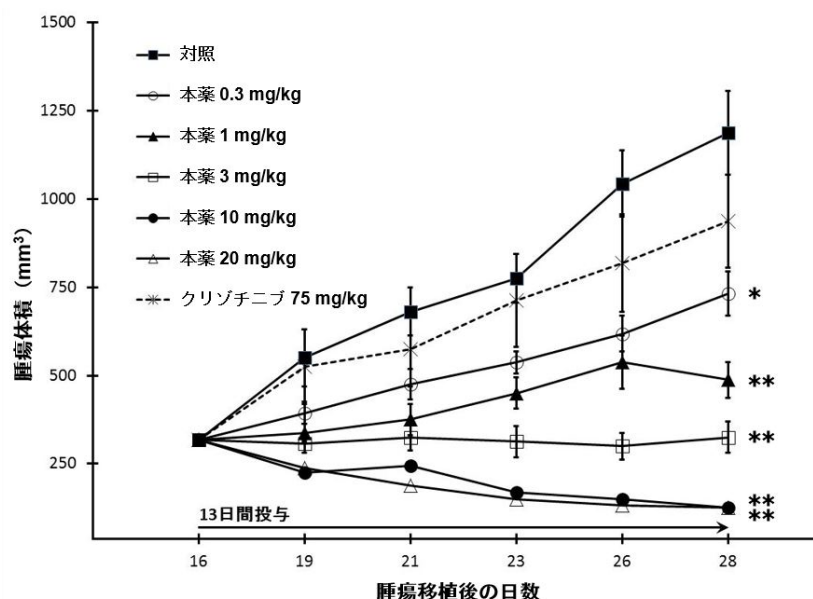


図 1 EML4-ALKv1<sup>L1196M</sup>を発現させた NCI-H3122 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=15、平均値±標準誤差、\*及び\*\*：それぞれ対照群に対して p<0.0005 及び p<0.00001（一元配置分散分析）

EML4-ALKv1<sup>L1196M</sup>を発現させた NCI-H3122 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10～12 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 310 mm<sup>3</sup>に達した時点から、本薬 0.5、1.5、5、15 及び 40 mg/kg/日が 13 日間皮下持続投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（溶媒<sup>9)</sup>）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（0.5 mg/kg/日群：p=0.00342、並びに 1.5、5、15 及び 40 mg/kg/日群：p<0.00001、一元配置分散分析）。

EML4-ALKv1<sup>G1269A</sup>を発現させた NCI-H3122 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10～12 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 220 mm<sup>3</sup>に達した時点から、本薬 0.2、0.6、2、6、20 及び 25 mg/kg/日が 12 日間皮下持続投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（溶媒<sup>9)</sup>）群と比較して、本薬 0.6、2、6、20 及び 25 mg/kg/日群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（0.6 mg/kg/日群：p=0.00069、2 mg/kg/日群：p=0.00546、並びに 6、20 及び 25 mg/kg/日群：p<0.00001、一元配置分散分析）。

EML4-ALKv1<sup>L1196M</sup>を発現させた NCI-H3122 細胞株を脳内移植したヌードマウス（5 例/群）を用いて、移植後 8 日目から、本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日が 19 日間皮下持続投与され、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果、対照（溶媒<sup>9)</sup>）群と比較して、すべての本薬群で腫瘍増殖抑制作用が認められた。

### 3.1.5.2.2 ヒト NSCLC 由来以外の細胞株（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5）

①EML4-ALKv1<sup>H1171T</sup>、②EML4-ALKv1<sup>G1202R</sup> 及び③CD74-ROS1 をそれぞれ発現させた NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① 腫瘍が約 240 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg/日が 9 日間皮下持続投与され、腫瘍体積が算出された結果、対照（溶媒<sup>9)</sup>）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.001$ 、一元配置分散分析）。
- ② 腫瘍が約 320 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.75、2.5、7.5、20 及び 25 mg/kg/日が 6 日間皮下持続投与され、腫瘍体積が算出された結果、対照（溶媒<sup>9)</sup>）群と比較して、本薬 2.5、7.5、20 及び 25 mg/kg/日群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.005$ 、一元配置分散分析）。
- ③ 腫瘍体積が約 250 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.01、0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg が BID で 9 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された結果、対照（37% v/v HCl）群と比較して、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（0.1 mg/kg 群： $p = 0.00002$ 、並びに 0.3、1 及び 3 mg/kg 群： $p < 0.00001$ 、一元配置分散分析）。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2）

それぞれ 71 及び 81 種類の受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに対する本薬及び本薬の代謝物である PF-06895751 の阻害作用が検討された。その結果、本薬による 50%以上の阻害が認められた受容体等は、EGFR、アセチルコリンエステラーゼ、AURKA 及び LCK であり、本薬の IC<sub>50</sub> 値（ $n = 1$ ）は、それぞれ 5.0、5.3、3.8 及び 65  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、PF-06895751 による 50%以上の阻害が認められた受容体等はなかった。

上記の受容体等に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値が、臨床での推奨用量（100 mg QD）における血漿中非結合形本薬の C<sub>max</sub>（0.495  $\mu\text{mol/L}$ ）<sup>10)</sup> の 7.7 倍以上であったことを考慮すると、本薬の臨床使用時に上記受容体等の阻害に起因する有害事象が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 CNS に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.10）

ラット（16 例）に本薬 0.3、3、10 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び認知機能に対する影響が検討された。その結果、3、10 及び 30 mg/kg 群において、記憶想起スコア<sup>11)</sup> の減少が認められた。

上記の結果に加えて、臨床試験においても CNS への影響が認められていること（7.R.3.4 参照）から、CNS への影響について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 10、30、100 及び 300  $\mu\text{mol/L}$  の影響が検討された。その結果、本薬 10、30、100 及び 300  $\mu\text{mol/L}$  による hERG カリウム電流の阻害率は、それぞれ  $2.7 \pm 0.7$ 、 $11.1 \pm 0.9$ 、 $30.7 \pm 1.9$  及び  $60.9 \pm 0.4\%$ （平均値  $\pm$  標準誤差、

<sup>10)</sup> 日本人患者に本薬 100 mg を QD で反復投与した際の第 1 サイクル第 15 日における C<sub>max</sub>（591.1 ng/mL）（6.2.7 参照）及びヒトにおける非結合形分率（0.34）（4.2.2 参照）に基づき算出された。

<sup>11)</sup> 特定の環境状況と視覚刺激の組合せにより、餌が得られることを学習させ、餌が得られない別の環境に移した。その後、餌が得られる環境に戻し、本薬の影響が検討された。

n=3) であった。また、対照 (0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩水) と比較して、本薬 30、100 及び 300  $\mu\text{mol/L}$  において、統計学的に有意な阻害作用を示し ( $p<0.05$ 、Dunnett の多重比較検定)、 $\text{IC}_{50}$  値は 203.1  $\mu\text{mol/L}$  であった。

### 3.3.2.2 L 型カルシウム及びナトリウムチャンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.7 [非 GLP 試験])

モルモットから単離した心室筋細胞を用いて、L 型 Ca チャンネル及び Na チャンネル電流 (遅延及び最大 Na 電流) に対する本薬 10、30 及び 100  $\mu\text{mol/L}$  の影響が検討された。その結果、対照 (0.1% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩水) と比較して、すべての濃度において、L 型 Ca チャンネル電流に対して統計学的に有意な阻害作用を示し ( $p<0.01$ 、二元配置分散分析)、 $\text{IC}_{50}$  値は  $44.0 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$  (平均値  $\pm$  標準誤差、 $n=4$ ) であった。また、対照 (0.1% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩水) と比較して、本薬 100  $\mu\text{mol/L}$  において、遅延 Na 電流が統計学的に有意に増加した ( $p<0.01$ 、二元配置分散分析)。

### 3.3.2.3 心拍数、血圧及び心電図に対する影響 (CTD 4.2.1.3.12、4.2.1.3.13 [以上、非 GLP 試験])

ラット (8 例/群) に本薬 10 及び 30  $\text{mg/kg}$  が単回経口投与され、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧及び心拍数に対する本薬の影響が検討された。その結果、すべての本薬群において、対照 (0.001  $\text{mol/L}$  HCl) 群と比較して、統計学的に有意な収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の上昇並びに心拍数の二相性変化が認められた ( $p<0.05$ 、共分散分析)。

イヌ (4 例/群) に本薬 1  $\text{mg/kg}$  が BID で 5 日間経口投与され、2 日休薬した後、本薬 7.5  $\text{mg/kg}$  が BID で 12 日間経口投与され、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図 (RR、PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照 (0.001  $\text{mol/L}$  HCl) 群と比較して、本薬において、統計学的に有意な収縮期血圧の低下、心拍数の増加、QT 間隔の短縮並びに PR 及び QRS 間隔の延長が認められた ( $p<0.05$ 、共分散分析)。

上記の所見について、ラットにおける本薬 10  $\text{mg/kg}$  投与後及びイヌにおける本薬 7.5  $\text{mg/kg}$  BID 投与後の血漿中非結合形本薬の  $C_{\text{max}}$  (524  $\text{ng/mL}$  及び 519  $\text{ng/mL}$ ) は、臨床での推奨用量 (100  $\text{mg}$  QD) における血漿中非結合形本薬の  $C_{\text{max}}$  (201  $\text{ng/mL}$ )<sup>10)</sup> の 2.6 倍以上であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.9)

ラット (6 例/群) に本薬 10、30 及び 100  $\text{mg/kg}$  が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、対照 (0.001  $\text{mol/L}$  HCl) 群と比較して、一回換気量が、本薬 30 及び 100  $\text{mg/kg}$  投与 60 分後に 8%減少し、本薬 100  $\text{mg/kg}$  投与 200~240 分後に 8~15%減少した ( $p<0.05$ 、分散分析)。

上記の所見について、ラットにおける本薬 30 及び 100  $\text{mg/kg}$  投与後の血漿中非結合形本薬の  $C_{\text{max}}$  (1,640 及び 2,270  $\text{ng/mL}$ ) は、臨床での推奨用量 (100  $\text{mg}$  QD) における血漿中非結合形本薬の  $C_{\text{max}}$  (201  $\text{ng/mL}$ )<sup>10)</sup> の 8.2 及び 11 倍であったこと等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び既存の ALK-TKI に抵抗性の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の多くは既存の ALK-TKI に耐性となることが知られており、その耐性獲得機序としては、*ALK* 融合遺伝子の耐性変異（表 13）に加えて、*ALK* 融合遺伝子の増幅、EGFR、RAS 等の遺伝子変異等が報告されている（Cancers 2018; 10: 62）。

表 13 各 ALK-TKI が投与された NSCLC 患者において認められた *ALK* 融合遺伝子の耐性変異

|        | 耐性変異                                                                                                                             |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| クリゾチニブ | L1151Tins, L1152R, C1156Y, I1171T/N* <sup>1</sup> , L1196M, L1196Q* <sup>2</sup> , G1202R, D1203N* <sup>3</sup> , S1206Y, G1269A |
| アレクチニブ | I1171T, V1180L* <sup>4</sup> , G1202R                                                                                            |
| セリチニブ  | L1152P/R* <sup>5</sup> , D1203N, G1202R, F1174C/V* <sup>6</sup> , L1198F* <sup>7</sup> , C1156Y/T* <sup>8</sup>                  |

\*1: 1,171 番目のイソロイシンがスレオニン又はアスパラギンに置換、\*2: 1,196 番目のロイシンがグルタミンに置換、\*3: 1,203 番目のアスパラギン酸がアスパラギンに置換、\*4: 1,180 番目のバリンがロイシンに置換、\*5: 1,152 番目のロイシンがプロリン又はアルギニンに置換、\*6: 1,174 番目のフェニルアラニンがシステイン又はバリンに置換、\*7: 1,198 番目のロイシンがフェニルアラニンに置換、\*8: 1,156 番目のシステインがチロシン又はスレオニンに置換

本薬は、ALK キナーゼドメイン内の ATP 結合部位に結合し（J Med Chem 2014; 57: 4720-44 等）、ALK のリン酸化を阻害することにより、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.1、3.1.3 及び 3.1.5 参照）。また、下記の点等を考慮すると、既存の ALK-TKI に抵抗性の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。なお、*ALK* 融合遺伝子の耐性変異以外の機序（*ALK* 融合遺伝子の増幅、EGFR、RAS 等の遺伝子変異等）により既存の ALK-TKI に抵抗性となった NSCLC に対する本薬の有効性については不明である。

- 本薬は、耐性変異（L1196M 及び G1269A）を有する ALK 融合タンパクを発現する NSCLC 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5 参照）。
- 本薬は、クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブのいずれに対しても抵抗性となる G1202R 変異を有する ALK 融合タンパクを発現する細胞株の増殖を抑制したこと（3.1.5 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、既存の ALK-TKI に抵抗性となる機序と本薬の有効性との関連については情報が限られており、当該情報は、本薬の臨床使用時において、有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（表 14）。本薬 5 mg/kg を経口投与した際の BA は 100%超であった。

雄性イヌに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 2 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（表 14）。本薬 2 mg/kg を経口投与した際の BA は 96.6%であった。

表 14 本薬の PK パラメータ（各動物種、単回静脈内又は経口投与）

| 動物種 | 投与量（投与経路）    | C <sub>max</sub> <sup>*</sup><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL <sub>tot</sub><br>(mL/min/kg) | V <sub>ss</sub><br>(L/kg) |
|-----|--------------|------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| ラット | 1 mg/kg（静脈内） | 670、799                                  | —                       | 1,440、862                       | 3.4、2.0                 | 11.6、19.3                        | 2.54、2.77                 |
|     | 5 mg/kg（経口）  | 689、612                                  | 4、7                     | 8,570、8,630                     | 4.1、3.0                 | —                                | —                         |
| イヌ  | 1 mg/kg（静脈内） | 668、605                                  | —                       | 1,920、1,770                     | 5.4、3.9                 | 8.68、9.42                        | 3.09、2.51                 |
|     | 2 mg/kg（経口）  | 553、630                                  | 0.5、1                   | 2,980、4,170                     | 7.4、8.7                 | —                                | —                         |

n=2（個別値）、\*：静脈内投与の場合は投与直後の血漿中濃度、—：算出せず

#### 4.1.2 反復投与

雄性ラットに本薬 1、4 及び 7.5 mg/kg 又は雌性ラットに本薬 0.5、2 及び 7.5 mg/kg を BID で 13 週間反復経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（表 15）。検討された用量範囲において、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> は概ね用量に比例して増加した。また、雌雄に共通の用量である 7.5 mg/kg 投与群において、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> は、雄と比較して雌で高値を示した。当該理由について、ラットにおいて、CYP の発現量及び発現する分子種に性差があること（Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98 等）が影響した可能性がある、と申請者は説明している。反復投与による本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> への明確な影響は認められなかった。

表 15 本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、13 週間反復経口投与）

| 測定日<br>(日) | 性別 | 投与量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>24h</sub><br>(ng・h/mL) |
|------------|----|----------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 1          | 雄  | 1              | 329±121                     | 1.0±0                   | 3,750±1,160                     |
|            |    | 4              | 1,610±349                   | 1.0±0                   | 18,600±3,420                    |
|            |    | 7.5            | 2,640±155                   | 1.7±1.2                 | 31,700±1,030                    |
|            | 雌  | 0.5            | 249±40.5                    | 1.0±0                   | 3,660±549                       |
|            |    | 2              | 1,020±72.3                  | 1.0±0                   | 15,200±1,530                    |
|            |    | 7.5            | 3,940±1,180                 | 1.7±1.2                 | 62,400±11,400                   |
| 91         | 雄  | 1              | 322±113                     | 1.0±0                   | 3,920±1,310                     |
|            |    | 4              | 1,460±139                   | 1.0±0                   | 20,600±1,740                    |
|            |    | 7.5            | 3,020±786                   | 1.7±1.2                 | 44,800±10,300                   |
|            | 雌  | 0.5            | 388±139                     | 1.0±0                   | 5,770±1,480                     |
|            |    | 2              | 1,490±303                   | 1.7±1.2                 | 25,800±4,210                    |
|            |    | 7.5            | 6,600±1,630                 | 1.0±0                   | 131,000±34,300                  |

算術平均値±標準偏差、n=3

雌雄イヌに、本薬 1、3.5 及び 12.5 mg/kg を BID で 13 週間反復経口投与し、本薬の血漿中濃度が検討された（表 16）。検討された用量範囲において、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> は概ね用量に比例して増加した。また、本薬の PK に明確な性差は認められなかった。反復投与による本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> への明確な影響は認められなかった。



表 16 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、13 週間反復経口投与)

| 測定日<br>(日) | 投与量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) |                     | t <sub>max</sub><br>(h) |                   | AUC <sub>24h</sub><br>(ng·h/mL) |                      |
|------------|----------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------|
|            |                | 雄                           | 雌                   | 雄                       | 雌                 | 雄                               | 雌                    |
| 1          | 1              | 307±23.5                    | 252±50.8            | 1.0±0                   | 1.0±0             | 2,510±411                       | 2,530±830            |
|            | 3.5            | 1,060±60.8                  | 788±204             | 1.0±0                   | 1.0±0             | 10,800±1,300                    | 9,270±2,870          |
|            | 12.5           | 2,980±850                   | 2,540±651           | 1.0±0                   | 1.0±0             | 32,800±6,250                    | 28,700±3,800         |
| 40         | 1              | 325±10.1                    | 274±61.5            | 1.0±0                   | 1.0±0             | 2,640±328                       | 2,420±723            |
|            | 3.5            | 1,210±105                   | 896±220             | 1.0±0                   | 1.0±0             | 10,600±1,700                    | 7,950±1,560          |
|            | 12.5           | 4,310±136                   | 4,920±1,170         | 1.0±0                   | 1.0±0             | 32,100±6,350                    | 37,200±15,000        |
| 90         | 1              | 348±13.9                    | 287±50.8            | 1.0±0                   | 1.0±0             | 2,960±183                       | 2,680±641            |
|            | 3.5            | 1,340±181                   | 966±196             | 1.0±0                   | 1.0±0             | 12,000±1,780                    | 8,800±2,460          |
|            | 12.5           | 3,800、4,120* <sup>1</sup>   | 2,850* <sup>2</sup> | 1.0、1.0* <sup>1</sup>   | 1.0* <sup>2</sup> | 37,300、33,800* <sup>1</sup>     | 22,000* <sup>2</sup> |

算術平均値±標準偏差、n=3 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*<sup>1</sup>: n=2、\*<sup>2</sup>: n=1

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞株における本薬 2 µmol/L の P<sub>app</sub> A→B は、それぞれ 25.4×10<sup>-6</sup> cm/秒及び 28.1×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。当該結果及び以下の点を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

- P<sub>app</sub> A→B が 10×10<sup>-6</sup> cm/秒超の場合には、高透過性に該当すること (Drug Metab Dispos 2008; 36: 268-75)。
- 本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないこと (4.5.3 参照)。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに、<sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、放射能濃度は、血液を含むすべての組織において投与 8 時間後までに最高値を示した。検討された組織及び体液のうち、ブドウ膜、肝臓、椎間板、副腎及びハーダー氏腺における放射能濃度は、いずれも血液中放射線濃度と比較して高値を示した。また、検討された組織のうち、ブドウ膜の放射能濃度 (C<sub>max</sub>: 49,800 ng Eq./g) が最も高かった。投与 672 時間後における血液中の放射能は検出されなかった一方、ブドウ膜の放射能濃度は 250 ng Eq./g であった。以上の結果から、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.2 血漿タンパク結合

①マウス、ラット及びウサギの血漿と本薬 (2.0 µmol/L) 並びに②イヌ及びヒトの血漿と本薬 (2.4 µmol/L) を 37℃で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける非結合形分率は、それぞれ 0.239、0.303、0.358、0.287 及び 0.340 であった。

ヒト血清アルブミン (600 µmol/L) 及びヒト α1-酸性糖タンパク (20 µmol/L) と本薬 (2.0 µmol/L) を 37℃で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクに対する非結合形分率は、それぞれ 0.474 及び 0.620 であった。

### 4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液と本薬（1.0  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける赤血球/血漿間の分配係数は、それぞれ 0.633、0.709、1.12、0.675 及び 0.968 であった。以上より、本薬は赤血球と血漿に概ね均等に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験において、胚損失率の増加、生存胎児数の減少、複合奇形等が認められたこと（5.5 参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの①肝ミクロソーム及び②肝細胞と本薬（10  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C でそれぞれ①1 及び②4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおいて、M2a 及び M2b（いずれも *N*-脱メチル体）並びに M6 及び M7（いずれも一酸化体）が検出された。また、ヒトでは M1a（グルクロン酸抱合体）、M5（一酸素付加体）、M3a 及び M4a（それぞれ M2a 及び M5 のグルクロン酸抱合体）、M12b 及び M12c（いずれも M6 のグルクロン酸抱合体）並びに M13（グルタチオン付加体）も検出された。

ヒト肝細胞と本薬（1  $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する阻害剤<sup>12)</sup> 及び CYP 分子種非選択的阻害剤（1-アミノベンゾトリアゾール）の存在下において、37°C で 20 時間インキュベートし、本薬の酸化的代謝に關与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP 分子種非選択的阻害剤存在下で本薬の代謝は 67% 阻害され、そのうち CYP3A、2C19 及び 2C8 の寄与率はそれぞれ 37、21 及び 8.6% であった。以上より、ヒトにおける本薬の酸化的代謝には主に CYP3A が關与することが示された、と申請者は説明している。

以下の点を考慮すると、本薬のグルクロン酸抱合には主に UGT1A4 が關与することが示された、と申請者は説明している。

- 本薬（40、200 及び 1,000  $\mu\text{mol/L}$ ）を遺伝子組換え UGT 分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17）の存在下において、37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、①UGT1A3 及び②UGT1A4 存在下において、M1a の生成が認められ、本薬 40、200 及び 1,000  $\mu\text{mol/L}$  における M1a の生成速度は、それぞれ①4.62、12.4 及び 11 pmol/min/mg 並びに②41.7、112 及び 146 pmol/min/mg であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（50  $\mu\text{mol/L}$ ）を UGT1A4 の阻害剤（hecogenin）の存在下において、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、UGT1A4 の阻害剤非存在下と比較して、M1a の生成は 86% 減少した。

<sup>12)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、フェンシクリジン、ゲムフィプロジルグルクロニド、チエニル酸、エソメプラゾール、パロキセチン及びトロレアンドマイシンが用いられた。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後の雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取した投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体及び M2a が検出され、血漿中放射能に対する割合は、雄ではそれぞれ 37.8 及び 54.6%、雌ではそれぞれ 70.1 及び 25.7%であった。
- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された投与 168 時間後までの尿中には主に M2a が検出され、投与放射能に対する割合は、雄では 5.0%、雌では 10.4%であった。
- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された投与 168 時間後までの糞中には主に未変化体及び M2a が検出され、投与放射能に対する割合は、雄ではそれぞれ 8.0 及び 55.3%、雌ではそれぞれ 27.8 及び 37.5%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には主に未変化体、M1b（グルクロン酸抱合体）、M2a、M3a 及び M3b（M2a のグルクロン酸抱合体）が検出され、投与放射能に対する割合は、雄ではそれぞれ 4.8、15.2、28.5、8.5 及び 10.6%、雌ではそれぞれ 10.1、43.0、4.9、5.3 及び 5.7%であった。

雌雄イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 雌雄イヌから採取された投与 12 時間後までの血漿中には主に未変化体及び M2a が検出され、血漿中放射能に対する割合は、雄ではそれぞれ 42.6 及び 41.6%、雌ではそれぞれ 23.3 及び 54.4%であった。
- 雌雄イヌから採取された投与 168 時間後までの尿中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する割合は、雄では 9.0%、雌では 0.6%であった。
- 雌雄イヌから採取された投与 168 時間後までの糞中には主に M2a が検出され、投与放射能に対する割合は、雄では 30.3%、雌では 44.5%であった。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入及び挿入施術後の雌雄ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$  標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討され、以下の結果が得られた。当該結果に基づき、本薬の主要な排泄経路は糞中排泄であると考え、と申請者は説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットにおいて、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄ではそれぞれ 13.6 及び 82.4%、雌ではそれぞれ 17.6 及び 76.5%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットにおいて、投与 48 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、雄ではそれぞれ 22.4、20.5 及び 47.6%、雌ではそれぞれ 18.8、36.5 及び 27.2%であった。
- 雌雄イヌにおいて、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄ではそれぞれ 25.5 及び 53.0%、雌ではそれぞれ 18.6 及び 72.0%であった。

#### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。本薬の物理化学的性質 (pH 7 における logD 値: 2.47、pKa 値: 4.92、ヒト血漿中での非結合形分率: 0.340 及び分子量: 406.41) を考慮すると、乳汁中に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

#### 4.5 薬物動態学的相互作用

##### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の  $C_{\max}$  (0.495  $\mu\text{mol/L}$ <sup>13)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C19 及び 2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP2C9 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える。

- 本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>14)</sup> 及びヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は①CYP2C9 の基質であるジクロフェナク並びに②CYP3A の基質であるテストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンの代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ①44 並びに②23、10 及び 22  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- 本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下又は非存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>14)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、NADPH 存在下で、本薬は CYP3A の基質であるテストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンに対する阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 0.81、0.74 及び 0.87  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- 本薬 (①0.3~60  $\mu\text{mol/L}$  及び②0.1~15  $\mu\text{mol/L}$ ) をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、それぞれ CYP3A の基質である①ミダゾラム及び②テストステロンとインキュベートし、CYP3A に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬はミダゾラムの代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、 $K_i$  値及び  $k_{\text{inact}}$  は、それぞれ 2.81  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.218  $\text{min}^{-1}$  であった。なお、本薬はテストステロンの代謝に対しても時間依存的な阻害作用を示したが、検討された濃度範囲で阻害が飽和しなかったことから、 $K_i$  値及び  $k_{\text{inact}}$  は算出されなかった。

また、下記の検討結果、及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の  $C_{\max}$  (0.495  $\mu\text{mol/L}$ <sup>13)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による UGT1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 の阻

<sup>13)</sup> 1001 試験の第Ⅱ相パートで、日本人患者に本薬 100 mg を QD で反復投与した際の第 1 サイクルの第 15 日目における血漿中非結合形本薬の  $C_{\max}$ 。

<sup>14)</sup> CYP①1A2、②2B6、③2C8、④2C9、⑤2C19、⑥2D6 及び⑦3A の基質として、それぞれ①フェナセチン、②ブプロピオン、③パクリタキセル、④ジクロフェナク、⑤S-メフェニトイン、⑥デキストロメトルファン並びに⑦テストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンが用いられた。

害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。一方、本薬による UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える。

- 本薬（1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）を BSA 存在下又は非存在下で UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15）の基質<sup>15)</sup>と肝ミクロソームをインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、BSA 存在下で、本薬は UGT1A1 及び 2B7 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は、それぞれ 37 及び 64  $\mu\text{mol/L}$  であった。また、BSA 非存在下で、本薬は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 46  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果、及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の  $\text{C}_{\text{max}}$ （0.495  $\mu\text{mol/L}$ <sup>13)</sup>）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える。

- 本薬（0.03～125  $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、ヒト肝細胞を 2 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A）の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、検討された濃度範囲で CYP3A4 の mRNA 発現量の濃度依存的な増加が認められ、0.03～0.5  $\mu\text{mol/L}$  の範囲で CYP3A の酵素活性の濃度依存的な増加が認められた。また、0.5  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度で CYP2B6 の mRNA 発現量の濃度依存的な増加が認められ、0.3～3  $\mu\text{mol/L}$  の範囲で CYP2B6 の酵素活性の濃度依存的な増加が認められた。一方で、CYP1A2 に対して、本薬による mRNA 発現量及び酵素活性の明確な増加は認められなかった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は P-gp、BCRP、並びに OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないことが示された。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、本薬（2  $\mu\text{mol/L}$ ）の P-gp 又は BCRP を介した輸送が検討された。その結果、本薬の  $\text{P}_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$  に対する  $\text{P}_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}$  の比は、それぞれ 1.8 及び 1.3 であった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、本薬（0.03～100  $\mu\text{mol/L}$ ）の細胞内への取込みが検討された。その結果、本薬の取込み比<sup>16)</sup>は検討された濃度のいずれにおいても 2 倍未満であった。

<sup>15)</sup> UGT①1A1、②1A4、③1A6、④1A9、⑤2B7 及び⑥2B15 の基質として、それぞれ① $\beta$ -エストラジオール、②トリフルオロペラジン、③5-ヒドロキシトリプトフォール、④プロポフォール、⑤ジドブジン及び⑥オキサゼパムが用いられた。

<sup>16)</sup> トランスポーター非発現細胞における本薬の取込み量に対するトランスポーター発現細胞における本薬の取込み量の比。

また、下記の検討結果、及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の  $C_{\max}$  ( $0.495 \mu\text{mol/L}$ <sup>13)</sup>) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OAT1、OCT2 及び MATE2K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による OATP1B1 及び 1B3、OCT1、OAT3、並びに MATE1 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。また、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 ( $984 \mu\text{mol/L}$ ) を考慮すると、臨床使用時に消化管において、本薬と P-gp 及び BCRP の基質との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト P-gp 又はヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、①P-gp を介したジゴキシン ( $12 \mu\text{mol/L}$ ) の輸送及び②BCRP を介したピタバスタチン ( $2 \mu\text{mol/L}$ ) の輸送に対する本薬 (① $0.1 \sim 300 \mu\text{mol/L}$  及び② $0.00955 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は①P-gp を介したジゴキシンの輸送及び②BCRP を介したピタバスタチンの輸送に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は、それぞれ① $2.99 \mu\text{mol/L}$  及び② $94.9 \mu\text{mol/L}$  超であった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、ロスバスタチン ( $5 \mu\text{mol/L}$ ) の OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送に対する本薬 ( $0.412 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び 1B3 を介したロスバスタチンの輸送に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は、それぞれ  $32.6 \mu\text{mol/L}$  及び  $100 \mu\text{mol/L}$  超であった。
- ヒト OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、 $^{14}\text{C}$  標識したメトホルミン ( $20 \mu\text{mol/L}$ ) の OCT1 を介した輸送に対する本薬 ( $0.016 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1 を介した  $^{14}\text{C}$  標識したメトホルミンの輸送に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は  $4.21 \mu\text{mol/L}$  であった。
- ヒト OAT1 若しくは 3、ヒト OCT2 又はヒト MATE1 若しくは 2K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT1 若しくは 3、OCT2、MATE1 若しくは 2K を介した各トランスポーターの基質<sup>17)</sup> の輸送に対する本薬 ( $0.0122 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1、OCT2 及び MATE2K を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。一方で、本薬は OAT3 及び MATE1 を介した輸送に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ  $2.72$  及び  $3.71 \mu\text{mol/L}$  であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

##### 4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されていること (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織 (皮膚及び眼) における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

<sup>17)</sup> OAT1 及び 3 の基質として、それぞれ  $^3\text{H}$  標識したパラアミノ馬尿酸 ( $2 \mu\text{mol/L}$ ) 及び  $^3\text{H}$  標識したエストロン-3-硫酸 ( $0.2 \mu\text{mol/L}$ ) が用いられ、OCT2 並びに MATE1 及び 2K の基質として、 $^{14}\text{C}$  標識したメトホルミン ( $10 \sim 25 \mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

- 皮膚及び皮下組織障害について、1001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートにおける発現率は、それぞれ 38.9% (21/54 例) 及び 30.2% (83/275 例) であったものの、多くが Grade 2 以下であったこと。
- 眼障害について、1001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートにおける発現率は、それぞれ 29.6% (16/54 例) 及び 19.3% (53/275 例) であったものの、多くが Grade 2 以下であったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4.R.2 薬物動態学的相互作用について

*in vitro* 試験の結果、本薬の臨床使用時に、以下の代謝酵素及びトランスポーターの阻害又は誘導を介した薬物動態学的相互作用が認められることが示唆された。

- CYP2C9 及び 3A、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、OCT1、OAT3 並びに MATE1 の阻害 (4.5.1 及び 4.5.3 参照)。
- CYP2B6 及び 3A の誘導 (4.5.2 参照)。

申請者は、本薬と上記の代謝酵素及びトランスポーターの基質との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

1001 試験において、本薬が CYP2B6 及び 2C9、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、OCT1、OAT3、並びに MATE1 基質と併用投与された患者が認められたが、当該患者において安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、本薬の臨床使用時において、当該基質との併用投与が安全性上問題となる可能性は低いと考える。なお、本薬と CYP2C9 の基質 (トルブタミド)、P-gp の基質 (フェキソフェナジン) 等との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験を 1001 試験のサブ試験として実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2B6 及び 2C9、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、OCT1、OAT3、並びに MATE1 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、実施中の 1001 試験のサブ試験等を含め、今後も収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

なお、本薬と CYP3A 基質 (ミダゾラム) との薬物動態学的相互作用については、6.2 の項に記載する。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

*in vivo* 試験において、特記しない限り、溶媒として 0.001 mol/L HCl (pH 約 3) が用いられた。

#### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された (表 17)。ラットでは反復投与毒性試験における初回投与後の急性毒性をもとに概略の致死量が評価され、雄で 300 mg/kg 及び雌で 150 mg/kg 超と判断された。イヌでは単回投与毒性試験の成績をもとに 100 mg/kg 超と判断された。

表 17 単回投与毒性試験

| 試験系                       | 投与経路        | 用量 (mg/kg)                                              | 主な所見                                                                                                             | 概略の致死量 (mg/kg)    | 添付資料 CTD        |
|---------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
| 雄<br>ラット<br>(Wistar Han)  | 経口          | 0 <sup>a)</sup> 、10、30、100                              | 100：活動性低下、脾臓への影響（脾臓・腺房の変性・壊死） <sup>b)</sup>                                                                      | >100              | 参考<br>4.2.3.1.1 |
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar Han) | 経口          | 雄：0 <sup>a)</sup> 、100、300<br>雌：0 <sup>a)</sup> 、50、150 | 急性毒性について 2 日間反復投与毒性試験にて評価<br>瀕死屠殺：300（1/3 例）、活動性・体の緊張性低下、労作性呼吸、平伏姿勢、流涎<br>150、300（雌雄の順）：活動性低下、皮膚弾力の減少、四肢の開脚、被毛粗剛 | 300（雄）<br>>150（雌） | 参考<br>4.2.3.2.1 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)        | 経口<br>(BID) | 25、50、100                                               | ≥25：嘔吐、水様便、体重減少、白血球数・好中球数・単球数の増加                                                                                 | >100              | 参考<br>4.2.3.1.2 |

a) 溶媒のみが投与された。

b) 脾臓のみ病理検査が実施された。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（14 日間、4 週間及び 13 週間）が実施された（表 18）。主な毒性学的標的器官はラット及びイヌで脾臓、肝胆道系、消化管及び雄性生殖器であり、加えて、ラットでは末梢神経及び CNS であった。また、ラット及びイヌで皮膚、肺、口腔等に炎症性変化が認められた。

13 週間反復投与毒性試験における無毒性量（ラットの雄及び雌でそれぞれ 8 及び 4 mg/kg/日、イヌで 7 mg/kg/日）における血漿中非結合形本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ ）は、それぞれラットの雄で 442 ng/mL 及び 6,240 ng・h/mL、雌で 451 ng/mL 及び 7,820 ng・h/mL、イヌで 330 ng/mL 及び 2,980 ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>18)</sup>と比較して、それぞれラットの雄で 2.2 及び 3.5 倍、雌で 2.2 及び 4.4 倍、イヌで 1.6 及び 1.7 倍であった。

<sup>18)</sup> 日本人患者に本薬 100 mg を QD で反復投与した際の第 1 サイクル第 15 日目における本薬の血漿中曝露量（ $C_{max}$ ：591 ng/mL、 $AUC_{24h}$ ：5,233 ng・h/mL）（6.2.7 参照）及びヒトにおける非結合型分率（0.34）（4.2.2 参照）に基づき算出された血漿中非結合形本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ ：201 ng/mL 及び 1,780 ng・h/mL）。



表 18 反復投与毒性試験

| 試験系                          | 投与経路 | 投与期間                        | 用量<br>(mg/kg/日)                                                        | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 無毒性量<br>(mg/kg/日)                      | 添付資料<br>CTD     |
|------------------------------|------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|
| 雄<br>ラット<br>(Wistar<br>Han)  | 経口   | 14 日<br>(BID)               | 0 <sup>a)</sup> 、6、<br>20、60                                           | <p>瀕死屠殺：60 (2/5 例)、体重減少、前胃の浮腫、腺胃の穿孔性潰瘍、局所性腹膜炎</p> <p>≥6：体重増加量の増加、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数・ヘモグロビン濃度の低下等）、白血球系パラメータへの影響（白血球数・リンパ球数の増加等）、肝臓の重量増加、腸間膜リンパ節の組織球増加</p> <p>≥20：心エコー検査での異常（心室拡張末期容積・拡張期面積・1 回拍出量等の増加、左心室腔の拡大、左心室壁厚の増大）<sup>b)</sup>、血清中 GLDH の増加、脾臓の造血充進・辺縁帯における細胞減少、雄性生殖器への影響（精巣上体管腔の組織片、精巣の精細管変性等）</p> <p>60：活動性低下、脱水、軟便、削瘦、被毛粗剛、眼瞼下垂、CNS への影響（反射の消失、平伏姿勢、痙攣様動作、旋回、頭の上下運動、振戦、歩行異常等）<sup>c)</sup>、摂餌量の減少、尿の着色、尿量増加、血小板数の増加、血清中 ALT・AST・ALP・GGT・コレステロール・総ビリルビンの増加、脾臓の腺房の萎縮・血管拡張等、肝臓の腫大・胆管過形成・単細胞壊死等、胸腺の小型化・暗色化・リンパ球の充実性低下、小腸・大腸における単細胞壊死・びらん・潰瘍、腸間膜リンパ節の洞赤血球の増加</p>      | 20 <sup>d)</sup>                       | 参考<br>4.2.3.2.3 |
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar<br>Han) | 経口   | 4 週<br>(BID)<br>＋<br>休薬 4 週 | 雄：<br>0 <sup>a)</sup> 、2、<br>8、30<br>雌：<br>0 <sup>a)</sup> 、1、<br>4、15 | <p>瀕死屠殺：30 (雄 2/15 例)、腹部膨満、活動性・皮膚弾力の低下、運動失調、尿路感染、脾臓腺房の重度な萎縮、脾臓の辺縁帯の重度な細胞減少、消化管の拡張、小腸の陰窩上皮・胃幽門腺の細胞壊死等</p> <p>≥1、2 (雌雄の順、以下、同様)：赤血球系パラメータへの影響（赤血球数・ヘモグロビン濃度の低下等）、白血球系パラメータへの影響（白血球数・好中球数・単球数等の増加）、フィブリノーゲン濃度の増加、血清中アミラーゼ・コレステロール・グロブリン・グルコース・尿素窒素の増加、肝臓重量の増加、脾臓の腺房萎縮<sup>e)</sup></p> <p>≥4、8：摂餌量の増加、体重増加量の増加、尿 pH の低下、心臓の重量増加、脾臓の重量増加・髄外造血・辺縁帯の細胞充実性低下<sup>f)</sup></p> <p>15、30：一般状態への影響（腹部膨満、皮膚弾力の低下、軟便、運動失調、被毛の汚れ、立毛、頭部斜頸、振戦等）、血清中リパーゼ・ビリルビン・ALT・クレアチニンの増加、皮膚のびらん・潰瘍・線維化、脾臓の腫大、肝臓の胆管過形成・小葉中心性肝細胞肥大、腺胃の単細胞壊死、末梢神経の軸索変性、乳腺の萎縮<sup>g)</sup></p> <p>回復性：あり<sup>h)</sup></p> | 雄：8 <sup>d)</sup><br>雌：4 <sup>d)</sup> | 4.2.3.2.5       |

| 試験系                          | 投与経路 | 投与期間                         | 用量<br>(mg/kg<br>g/日)                                                   | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 無毒性量<br>(mg/kg/<br>日)                  | 添付資料<br>CTD     |
|------------------------------|------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar<br>Han) | 経口   | 13 週<br>(BID)<br>+<br>休薬 4 週 | 雄：<br>0 <sup>a)</sup> 、2、<br>8、15<br>雌：<br>0 <sup>a)</sup> 、1、<br>4、15 | <p>≥1、2：プロトロンビン時間の延長、心臓・肝臓の重量増加、脾臓の髄外造血・辺縁帯の細胞充実性低下<sup>i)</sup>、骨髄の造血系細胞充実性の上昇、乳腺の色素沈着<sup>g)</sup></p> <p>≥4、8：腹部膨満、被毛の菲薄化、皮膚の所見（痂皮、発赤、表皮の炎症、真皮の線維化等）<sup>j)</sup>、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数・ヘモグロビン濃度の減少等）、白血球系パラメータへの影響（白血球数・好中球数の増加等）、フィブリノーゲン濃度の増加、血清中アミラーゼ・リパーゼ・コレステロール・グロブリン・Na・Cl の増加、血清中アルブミン・A/G 比の減少、尿 pH の低下、脾臓の重量増加、肝臓の暗色化、腎臓の尿細管好塩基化・糸球体腎症<sup>k)</sup>、リンパ節の所見（暗色化・腫大・造血充進等）、唾液腺分泌減少</p> <p>15：体温低下、立ち上がり回数の減少、副腎の重量低下、血清中 Ca・P の増加、脾臓の腺房萎縮・線維化・炎症、胸腺のリンパ球の充実性低下、乳腺の萎縮<sup>g)</sup></p> <p>15（雌のみ）：摂餌量の増加、体重増加量の増加、血清中 AST・ALP・ビリルビン・トリグリセリドの増加、尿検査の異常（尿量増加、尿比重の低下、尿中ビリルビン等）、脳・胸腺の重量低下、皮膚の潰瘍、諸臓器（皮下組織等）の黄色化、胆管の拡張・壁肥厚、脾臓の腫大、副腎の暗色化・小型化、胸腺の小型化、肝臓の腫大・胆管過形成・単細胞壊死・小葉中心性肝細胞肥大・造血充進等、坐骨神経の軸索変性、腎臓の暗色化・尿細管の色素沈着・動脈壁の変性・壊死、心臓のアニチコフ細胞増加、骨髄の顆粒球系細胞充実性の上昇、子宮の萎縮・頸部の炎症</p> <p>回復性：あり<sup>h)</sup>（肝臓の胆管過形成を除く）</p> | 雄：8 <sup>d)</sup><br>雌：4 <sup>d)</sup> | 4.2.3.2.6       |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)           | 経口   | 14 日<br>(BID)                | 0 <sup>a)</sup> 、5、<br>15、50                                           | <p>瀕死屠殺：50（雄 1/1 例）、活動性低下、単攣縮、運動失調、頭の上下運動</p> <p>≥5：軟便、水様便、脾臓の腺房萎縮・細胞質空胞化・単細胞壊死等<sup>l)</sup></p> <p>≥15：テレメトリー検査での異常（心拍数増加、血圧低下、PR 間隔・QT 間隔・QTc 間隔の一過性延長）<sup>m)</sup>、小腸・大腸の萎縮</p> <p>50：体重減少、嘔吐、水様便、血清中アミラーゼ・リパーゼ・コレステロールの増加、胃の局所的潰瘍、胸腺の可溶性マクロファージ</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 15 <sup>d)</sup>                       | 参考<br>4.2.3.2.4 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)           | 経口   | 4 週<br>(BID)<br>+<br>休薬 4 週  | 0 <sup>a)</sup> 、2、<br>7、25                                            | <p>≥2：軟便、粘液便、水様便、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数・ヘモグロビン濃度の減少等）、白血球系パラメータへの影響（白血球数・リンパ球数の増加等）、フィブリノーゲン濃度の増加、血清中アミラーゼ・コレステロール・グロブリン・ALP の増加、血清中アルブミン・A/G 比の減少、肺の炎症<sup>n)</sup>、脾臓の腺房萎縮<sup>o)</sup>、脾臓の髄外造血、骨髄の顆粒球系細胞の充実性上昇、精巣上体の空胞化</p> <p>≥7：血清中 Na・Cl の増加、血清中 Ca の減少、肝臓の重量増加</p> <p>25：嘔吐、体重減少、被毛・肛門生殖器の汚れ、血小板数の増加、胸腺の重量減少・リンパ球の充実性低下、肝臓の髄外造血</p> <p>回復性：あり<sup>h)</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7 <sup>d)</sup>                        | 4.2.3.2.7       |

| 試験系                | 投与経路 | 投与期間          | 用量<br>(mg/kg/日)             | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|--------------------|------|---------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル) | 経口   | 13 週<br>(BID) | 0 <sup>a)</sup> 、2、<br>7、25 | 瀕死屠殺：25 (雄 1/3 例、雌 2/3 例)、振戦、呼吸困難、下顎骨・肺の炎症<br>≥2：嘔吐、水様便、網状赤血球数の増加、白血球系パラメータへの影響 (白血球数・好中球数の増加等)、フィブリノーゲン濃度の増加、肝臓の重量増加・胆管過形成 <sup>p)</sup> 、リンパ節の所見 (腫大・炎症・髄質における形質細胞増加等)、胸腺の小型化・重量減少・リンパ球の充実性低下<br>≥7：活動性低下 <sup>q)</sup> 、筋緊張の低下 <sup>q)</sup> 、異常・失調性歩行 <sup>q)</sup> 、体温上昇、皮膚の所見 (発赤・腫脹・痂皮・潰瘍・炎症等) <sup>r)</sup> 、赤血球系パラメータへの影響 (赤血球数・ヘモグロビン濃度の減少等)、血小板数の増加、血清中 ALP・トリグリセリド・グロブリンの増加、血清中アルブミン・A/G 比の低下、肝臓のクッパー細胞における色素沈着、脾臓の髄外造血・色素沈着、肺・胸膜の亜急性炎症 <sup>n)</sup> 、雄性生殖器への影響 (精巣の重量減少・精細管の変性・萎縮、精巣上体の重量減少・精子減少・無精子等)<br>25：腹部膨満、口腔の暗色化・限局性の圧迫・炎症、血清中アミラーゼの増加、脾臓・肺・副腎の重量増加、肺の色調・堅さの異常、気管の炎症、胆嚢の粘膜出血、胃粘膜の萎縮、小腸の絨毛萎縮・変性・陰窩過形成・亜急性炎症 | 7 <sup>d)</sup>   | 4.2.3.2.8   |

- a) 溶媒のみが投与された。
- b) 機能的なパラメータに変化はなかったこと等から、本薬の心臓に対する直接作用はなく、また、認められた所見は高血圧の代償性変化であり、毒性学的意義は低いと判断された。
- c) 投与 3 及び 13 日目に実施された機能観察総合評価法においても CNS への影響 (異常行動、不随意運動等) が認められた。
- d) 無毒性量以下の群で認められた所見は、その本態や重篤度等を踏まえ、毒性学的意義は低いと判断された。
- e) 4 又は 8 mg/kg/日以下の群で認められた所見は軽微又は軽度であり、当該用量群で腓外分泌機能の異常は認められていないこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。
- f) 4 又は 8 mg/kg/日以下の群で認められた所見は軽微又は軽度であり、当該用量群で免疫抑制に関連する所見は認められていないこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。
- g) いずれの用量群でも、雄のみに認められた。
- h) 回復傾向が認められた所見を含む。
- i) いずれの用量群で認められた所見も軽微又は軽度であり、免疫抑制に関連する所見は認められていないこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。
- j) 4 又は 8 mg/kg/日群で認められた表皮の炎症及び真皮の線維化は、雌の 1 例のみに認められた軽度な所見であったことから毒性学的意義は低いと判断された。
- k) 4 又は 8 mg/kg/日群では雌の 1 例のみに認められた軽微な所見であり、当該用量群での尿検査の変化 (軽微な尿 pH 及びケトン体の低下、並びに軽度の尿量増加) の程度を踏まえ、毒性学的意義は低いと判断された。
- l) 15 mg/kg/日以下の群で認められた所見は軽微又は軽度であり、当該用量群で腓外分泌機能の異常は認められていないこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。
- m)  $t_{max}$  との関連はないことから、本薬投与との関連は不明であり、また、イヌ 13 週間反復投与毒性試験の心電図検査において異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
- n) 7 mg/kg/日以下の群で認められた所見は軽微又は軽度で限局的であり、呼吸機能に関連する一般状態への影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
- o) 認められた所見は軽微又は軽度であり、腓外分泌機能の異常は認められていないこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。
- p) 7 mg/kg/日以下の群で認められた所見は軽微又は軽度であり、当該用量群で血清中総ビリルビン、AST 及び ALT の増加は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
- q) 7 mg/kg/日群で認められた所見は散発的かつ一過性であり、当該用量群で摂餌や摂水等への影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
- r) いずれの用量群において認められた所見も軽微又は軽度で限局的であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる小核試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された (表 19)。小核試験において、*in vitro* 及び *in vivo* 試験と

もに陽性結果が得られ、本薬は遺伝毒性を有すると判断された。なお、小核試験における陽性結果は、本薬の異数性誘発作用に起因すると申請者は説明している。

表 19 遺伝毒性試験

| 試験の種類    |                                                    | 試験系                                      | 代謝活性化<br>(処置)               | 濃度 (μg/plate、<br>μg/mL 又は<br>μmol/L <sup>a)</sup> )<br>用量 (mg/kg/日) | 試験成績                                              | 添付資料<br>CTD       |
|----------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
| in vitro | 細菌を用いる復<br>帰突然変異試験<br>(Ames 試験)                    | ネズミチフス菌：<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 | S9-/+                       | 0 <sup>b)</sup> 、100、250、1,000、<br>2,500、5,000                      | 陰性                                                | 4.2.3.3.1.1       |
|          |                                                    | 大腸菌：<br>WP2 <i>uvrA</i> pKM101           |                             |                                                                     |                                                   |                   |
|          | ほ乳類細胞を用<br>いる小核試験                                  | TK6 ヒトリンパ芽球<br>細胞                        | S9-/+<br>(4 時間)             | 0 <sup>b)</sup> 、293、345、406                                        | 陽性<br>(≥293)                                      | 4.2.3.3.1.3       |
|          |                                                    |                                          | S9-<br>(27 時間)              | 0 <sup>b)</sup> 、18.5、25.6、57.8                                     | 陰性 <sup>c)</sup>                                  |                   |
|          | 蛍光 <i>in situ</i> ハイブ<br>リダイゼーション<br>法を用いた小<br>核試験 | TK6 ヒトリンパ芽球<br>細胞                        | S9-/+<br>(4 時間<br>+40 時間回復) | 1,000                                                               | 75%以上の小核にセ<br>ントロメアシグナル<br>陽性が認められた <sup>d)</sup> | 参考<br>4.2.3.3.1.2 |
|          |                                                    |                                          | S9-<br>(27 時間)              | 269                                                                 | 70%以上の小核にセ<br>ントロメアシグナル<br>陽性が認められた <sup>d)</sup> |                   |
| in vivo  | げっ歯類を用い<br>る小核試験                                   | 雌雄ラット (Wistar<br>Han)<br>骨髄              |                             | 0 <sup>e)</sup> 、10、30、100<br>(経口、2 日間)                             | 陽性<br>(100) <sup>f)</sup>                         | 4.2.3.3.2.1       |

a) 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いた小核試験における濃度は μmol/L で示した。

b) 溶媒 (DMSO) のみが添加された。

c) 25.6 μg/mL で統計学的に有意な小核増加が認められたものの、背景データの範囲内であったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。

d) 対照群と比較して統計学的に有意な小核の誘発が認められたことから、小核誘発機序を検討する試験として適切であると判断された。

e) 溶媒のみが投与された。

f) 30 mg/kg/日以下の群でも統計学的に有意な小核増加が認められたが、背景データの範囲内であったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。

## 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性について、反復投与毒性試験 (5.2 参照) における雌雄生殖器への影響を踏まえ、以下のように説明している。

- ラット及びイヌにおいて、雄性生殖器への影響 (精巣重量の減少、精細管の変性及び萎縮、精巣上体の管腔内の組織片、精子減少等) が、ラットでは臨床曝露量<sup>18)</sup> の 4.2 倍、イヌでは臨床曝露量<sup>18)</sup> を下回る曝露量に相当する用量から認められたことから、ヒトにおいても本薬が雄性受胎能に影響を及ぼす可能性があると考ええる。そのため、当該可能性並びにラット及びイヌにおいて認められた雄性生殖器への影響について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である。
- ラットにおいて、雌性生殖器への影響 (子宮の萎縮及び子宮頸部の炎症) が、臨床曝露量<sup>18)</sup> の 22 倍に相当する用量で認められたものの、当該所見の程度は軽微で回復性が認められたこと、並びにラット及びイヌにおいて当該所見以外の雌性生殖器への影響は認められなかったことから、ヒトに

において本薬が雌性受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験が実施された（表 20）。ラット及びウサギともに、胚損失率の増加、生存胎児数の減少、複合奇形（腹壁破裂、側脳室の拡張等）及び内臓異常（腎臓の位置・形態異常等）が認められた。

胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：1 mg/kg/日<sup>19)</sup>、ウサギ：1 mg/kg/日）における血漿中非結合形本薬の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub>）は、ラットで 82.4 ng/mL 及び 2,060 ng・h/mL、ウサギで 13.5 ng/mL 及び 195 ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>18)</sup> の等倍又は下回っていた。

表 20 生殖発生毒性試験

| 試験の種類    | 試験系               | 投与経路 | 投与期間              | 用量 (mg/kg/日)               | 主な所見 <sup>b)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 無毒性量 (mg/kg/日)                        | 添付資料 CTD    |
|----------|-------------------|------|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| 胚・胎児発生試験 | 雌ラット (Wistar Han) | 経口   | 妊娠 6 日～17 日 (BID) | 0 <sup>a)</sup> 、1、4、15、30 | 母動物：<br>瀕死屠殺：30 (3/6 例)、一般状態の悪化、体重・摂餌量の減少<br>≥ 15：反応過敏、脱水様症状、脾臓の腫大<br>30：歩行異常、活動性低下、円背位、被毛の異常（立毛・黄色被毛等）、閉眼、舌の黄色化、後肢の開脚・硬直・腫脹、膈分泌液<br>胎児：<br>≥ 1：着床前・後の胚損失率増加、早期吸収胚数の増加、後期吸収胚数の増加 <sup>c)</sup> 、生存胎児数の減少 <sup>c)</sup> 、胎児体重の減少 <sup>c)</sup> 、複合奇形（後肢の異常回転、左前肢の多指、腹壁破裂） <sup>c)</sup> 、内臓異常（腎臓の小型化、大動脈弓の離断） <sup>c)</sup><br>4 ≥：全胚損失 | 母動物（一般毒性）：4<br>胚・胎児発生：< 1             | 4.2.3.5.2.3 |
| 胚・胎児発生試験 | 雌ウサギ (NZW)        | 経口   | 妊娠 7 日～19 日 (BID) | 0 <sup>a)</sup> 、1、4、15、30 | 母動物：<br>切迫屠殺：15・30（各群 4/8 例）、流産、体重・摂餌量の減少、脱毛、糞便減少等<br>≥ 1：体重増加量の増加、液状便<br>≥ 4：軟便、身づくろいの減少<br>胎児：<br>≥ 4：着床前・後の胚損失率増加、早期吸収胚数の増加、後期吸収胚数の増加 <sup>d)</sup> 、生存胎児数の減少 <sup>d)</sup> 、複合奇形（側脳室・第 3 脳室の拡張によるドーム状の頭部、前肢の内転、前肢の過伸展） <sup>d)</sup> 、内臓異常（腎臓の位置・形態異常、食道背方鎖骨下動脈） <sup>d)</sup><br>≥ 15：全胚損失                                        | 母動物（一般毒性）：4 <sup>e)</sup><br>胚・胎児発生：1 | 4.2.3.5.2.4 |

a) 溶媒（酸性化脱イオン水）のみが投与された。

b) 骨格検査は実施されていない。

c) 4 mg/kg/日以上群では全胚損失が認められたことから、当該所見は 1 mg/kg/日のみで認められた。

d) 15 mg/kg/日以上群では全胚損失が認められたことから、当該所見は 4 mg/kg/日のみで認められた。

e) 4 mg/kg/日以下の群で認められた所見の程度は軽度であったこと等から毒性学的意義は低いと判断された。

## 5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験が実施され（表 21）、刺激性を示唆する所見は認められず、本薬が静脈内及び血管周囲組織に対する刺激性を有する可能性は低いと判断された。

<sup>19)</sup> ラットについては、胚・胎児発生に対する無毒性量が 1 mg/kg/日未満であったことから、最小毒性量に基づき検討された。

表 21 局所刺激性試験

| 試験系               | 適用局所 | 試験方法                        | 主な所見 | 添付資料<br>CTD     |
|-------------------|------|-----------------------------|------|-----------------|
| 雌<br>ウサギ<br>(NZW) | 静脈内  | 本薬 0.2 mg/mL を 1 mL 単回投与    | なし   | 参考<br>4.2.3.6.1 |
|                   | 血管周囲 | 本薬 0.2 mg/mL を 0.05 mL 単回投与 | なし   |                 |

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 光安全性試験

本薬は 290～700 nm の波長に光の吸収帯が存在し、有色組織に親和性を有することから、ラットを用いた光毒性試験が実施され（表 22）、光毒性を示唆する所見は認められず、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 22 光毒性試験

| 試験の種類 | 試験系                      | 試験方法                                                                                                                                                                               | 主な所見               | 添付資料<br>CTD |
|-------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|
| 光毒性試験 | 雌<br>ラット<br>(Long-Evans) | 本薬 0 <sup>a)</sup> 、1、4 及び 15 mg/kg/日を 3 日間経口投与し、最終投与約 1 時間後に 42～44 分間 UV-A、UV-B 及び可視光を皮膚及び眼に照射。照射 1 及び 4 時間後並びに 1、2 及び 3 日後に一般状態観察及び皮膚状態のスコアリング、照射 3 日後に体重、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査を実施。 | 皮膚及び眼に異常は認められなかった。 | 4.2.3.7.7.3 |

a) 溶媒のみが投与された。

### 5.7.2 不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び ICH Q3B で定められる安全性確認の必要な閾値を上回る不純物（類縁物質A\*、類縁物質B\*、類縁物質C\* 及び 類縁物質D\*）について、一般毒性及び遺伝毒性の評価が行われた。

一般毒性については、各不純物を添加した試験（表 23）において、不純物の添加による新たな毒性が認められなかったこと等から、設定された不純物の規格値を上限とした場合には、本薬の臨床使用時ににおける安全性上の懸念はないと判断された。

遺伝毒性については、*in silico* (Q)SAR の結果及び遺伝毒性試験の成績（表 24）を基に評価が行われ、本薬に含まれる不純物が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 23 不純物の一般毒性試験

| 試験系                       | 投与<br>経路 | 投与<br>期間     | 用量<br>(mg/kg/<br>日) | 主な所見                                                                                                                            | 添付資料<br>CTD |
|---------------------------|----------|--------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar Han) | 経口       | 4 週<br>(BID) | 0 <sup>a)</sup> 、2  | 本薬単独投与群及び各不純物添加群 <sup>b)</sup> ともに、血液学及び血液生化学的検査値への影響（白血球系パラメータの増加、コレステロールの増加等）並びに肝臓重量の増加が認められた。不純物の添加による新たな毒性又は所見の増悪は認められなかった。 | 4.2.3.7.6.9 |

a) 溶媒（超純水）のみが投与された。

b) 不純物添加群として、本薬に①類縁物質A\* を■%及び類縁物質B\* を■%添加した群、②類縁物質C\* を■%添加した群並びに③類縁物質D\* を■%添加した群が設定された。

\*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 24 不純物の遺伝毒性試験

| 試験の種類    |                        | 試験系                                | 代謝活性化<br>(処置) | 濃度 (μg/plate)                                                                                    | 試験<br>成績 | 添付資料<br>CTD       |
|----------|------------------------|------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------|
| in vitro | 類縁物質C* の細菌を用いた復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 | S9-/+         | 0 <sup>a)</sup> 、15、50、150、500、1,500、5,000                                                       | 陰性       | 参考<br>4.2.3.7.6.2 |
|          |                        | 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101       |               |                                                                                                  |          |                   |
|          | 類縁物質E* の細菌を用いた復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 | S9-           | 0 <sup>a)</sup> 、15、50、150、500、1,500 <sup>b)</sup><br>c)、5,000 <sup>b)</sup> c)                  | 陰性       | 参考<br>4.2.3.7.6.3 |
|          |                        | 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101       | S9+           | 0 <sup>a)</sup> 、15、50、150、500 <sup>b)</sup> c)、1,500 <sup>b)</sup><br>c)、5,000 <sup>b)</sup> c) |          |                   |
|          | 類縁物質F* の細菌を用いた復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 | S9-/+         | 0 <sup>a)</sup> 、15、50、150、500、1,500、5,000 <sup>b)</sup>                                         | 陰性       | 参考<br>4.2.3.7.6.4 |
|          |                        | 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101       |               |                                                                                                  |          |                   |
|          | 類縁物質G* の細菌を用いた復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 | S9-/+         | 0 <sup>a)</sup> 、492、878、1,568、2,800、5,000                                                       | 陰性       | 4.2.3.7.6.6       |
|          |                        | 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101       |               |                                                                                                  |          |                   |
|          | 類縁物質H* の細菌を用いた復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 | S9-/+         | 0 <sup>a)</sup> 、154、275、492、1,180 <sup>b)</sup> d)、2,800 <sup>b)</sup><br>d)                    | 陰性       | 4.2.3.7.6.7       |
|          |                        | 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101       |               |                                                                                                  |          |                   |
|          | 類縁物質I* の細菌を用いた復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 | S9-/+         | 0 <sup>a)</sup> 、100、333、1,000、3,330、5,000                                                       | 陰性       | 4.2.3.7.6.8       |
|          |                        | 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101       |               |                                                                                                  |          |                   |

a) 溶媒 (DMSO) のみが添加された。

b) 被験物質の析出が認められた。

c) 細胞毒性が認められた。

d) 被験物質の著しい析出により、復帰変異コロニーは計測できなかった。

\*; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

### 5.7.3 代謝物の毒性試験

ヒトの主要な代謝物である PF-06895751 について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる小核試験が実施され (表 25)、陰性結果が得られたことから、PF-06895751 が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 25 代謝物の毒性試験

| 試験の種類    |                                | 試験系                                | 代謝活性化<br>(処置)   | 濃度 (μg/plate、μg/mL)                        | 試験<br>成績 | 添付資料<br>CTD  |
|----------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|----------|--------------|
| in vitro | PF-06895751 の細菌を用いた復帰突然変異試験    | ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 | S9-/+           | 0 <sup>a)</sup> 、100、250、1,000、2,500、5,000 | 陰性       | 4.2.3.7.6.10 |
|          |                                | 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101       |                 |                                            |          |              |
|          | PF-06895751 のヒトリンパ芽球細胞を用いた小核試験 | TK6 ヒトリンパ芽球細胞                      | S9-/+<br>(4 時間) | 118、147、184                                | 陰性       | 4.2.3.7.6.11 |
|          |                                |                                    | S9-<br>(27 時間)  |                                            |          |              |

a) 溶媒 (DMSO) のみが添加された。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 皮膚、肺等の炎症について

申請者は、本薬の反復投与毒性試験で認められた皮膚、肺等の炎症について、以下の点等を考慮すると、毒性学的観点からは、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える、と説明している。

- ラットで皮膚及び子宮頸部、イヌでリンパ節、皮膚、肺、気管、口腔及び消化管に炎症が認められ、当該炎症に伴う白血球系パラメータへの影響（白血球数、リンパ球数の増加等）並びにリンパ節及び骨髄における細胞充実性の上昇が認められた。炎症が認められた部位は細菌感染を受ける可能性のある場所であるため、局所の免疫応答が低下していた可能性も考えられるが、発現機序は明らかではない。なお、本薬投与により、ラット及びイヌで胸腺の小型化、重量低下及び細胞充実性の低下が認められているが、初期の局所細菌感染では獲得免疫の関与が限定的であることから、当該所見と炎症の発現との関連は低いと考える。
- 本薬が最長期間投与された 13 週間反復投与試験において、ラットでは皮膚及び子宮頸部、イヌではリンパ節、皮膚、肺、気管、口腔及び消化管の炎症が認められているものの、大半が軽微又は軽度な所見であった。また、中等度以上の炎症等、本薬の毒性と判断された炎症関連所見は、①ラットの皮膚並びに②イヌの肺及び口腔において、それぞれ臨床曝露量<sup>18)</sup>の①22 倍及び②5 倍に相当する用量で認められた。加えて、ラットで脾臓における中等度の炎症が、腺房細胞の萎縮並びにリパーゼ及びアミラーゼの増加に伴い、臨床曝露量<sup>18)</sup>の 7.6 倍に相当する用量で認められた。
- セリチニブが投与されたラット及びサルにおいて、肝外胆管の炎症が認められたこと（平成 28 年 3 月 3 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg）等、本薬以外の ALK-TKI でも炎症の発現が認められているものの、炎症の発現部位等に一定の傾向は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

毒性試験における炎症の程度、臨床曝露量との比較及び臨床試験における炎症性変化の発現状況等を踏まえると、ラットの脾臓及びイヌの肺で認められた炎症については、本薬の臨床使用時において注意が必要なリスクになり得ると判断した（7.R.3.5、7.R.3.7 参照）。

## 5.R.2 胆管過形成について

申請者は、本薬の反復投与毒性試験で認められた胆管過形成について、以下のように説明している。

- 本薬は PXR 活性化作用を有し（6.R.3 参照）、PXR の活性化は胆汁酸代謝障害を惹起することが報告されていること（Drug Metab Rev 2013; 45: 145-55 等）から、当該所見は胆汁酸代謝の変化に伴う二次的変化の可能性がある。
- 下記の点を踏まえると、当該所見に関する本薬の臨床使用時の安全性上の懸念は低いと考える。
  - ① （i）細菌を用いる本薬及び主要代謝物の復帰突然変異試験の結果は陰性であったこと（5.3 及び 5.7.3 参照）及び（ii）本薬の小核試験の結果は陽性であったものの（5.3 参照）、以下の点を考慮すると当該所見が本薬の遺伝毒性に起因する可能性及び本薬の臨床使用時における発がんリスクは低いと考えること。
    - 小核試験における陽性結果は異数性誘発機序に起因すると考えられること。
    - 胆管過形成は *in vivo* 小核試験の無作用量（30 mg/kg/日）における血漿中非結合形本薬の曝露量（C<sub>max</sub> : 2,180 ng/mL 及び AUC<sub>24h</sub> : 31,600 ng・h/mL）を下回る曝露量から認められていること。
    - 過形成を示す上皮細胞において細胞異型は認められていないこと。
  - ② 臨床試験において、当該所見に関連する可能性のある有害事象として、ALT 増加、AST 増加等が認められているものの（7.R.3.6 参照）、大部分は Grade 2 以下であったこと。



機構が考察した内容は、以下のとおりである。

毒性学的観点からは、上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬の臨床使用時の安全性については7.R.3.6の項に記載する。

### 5.R.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量<sup>18)</sup>に相当する用量又は臨床曝露量<sup>18)</sup>を下回る用量から胚損失率の増加、生存胎児数の減少、複合奇形、内臓異常等が認められ、ラットでは胚・胎児発生に対する無毒性量は得られていない(5.5参照)。したがって、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には、胎児に影響を及ぼす可能性があると考ええる。しかしながら、進行・再発のNSCLCは致死的な疾患であることを考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への影響について十分に説明することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は許容されることが考えられる。なお、本薬は催奇形性に加え、遺伝毒性を有すること(5.3参照)から、添付文書において、本薬の胚・胎児発生に関する試験及び遺伝毒性試験の成績を情報提供し、①妊娠可能な女性患者及び②妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者については、本薬投与中及び最終投与後の一定期間、適切な避妊法を用いる必要がある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として錠剤(マレイン酸塩(結晶形1)、酢酸溶媒和物(結晶形3)及び遊離塩基(結晶形7))、経口服液剤及び<sup>14</sup>C標識体を含む経口服液剤があり、当該製剤及び本薬の注射剤を用いて、本薬のPK等が検討された(表26)。なお、申請製剤は市販予定用錠剤の25及び100mg錠である。

表26 各臨床試験で使用された製剤

| 製剤                                             | 試験名                                                                     |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <sup>14</sup> C標識体を含む簡易経口服液剤<br>(酢酸溶媒和物(結晶形3)) | 海外第Ⅰ相試験(1004試験)                                                         |
| 簡易経口服液剤<br>(遊離塩基(結晶形7))                        | 海外第Ⅰ相試験(1008試験)                                                         |
| 注射剤<br>(遊離塩基(結晶形7))                            | 海外第Ⅰ相試験(1007試験)                                                         |
| 簡易錠剤(マレイン酸塩(結晶形1))<br>(100mg)                  | 海外第Ⅰ相試験(1005試験)                                                         |
| 錠剤(酢酸溶媒和物(結晶形3))<br>(5、25及び100mg)*             | 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(1001試験)の第Ⅰ相パート、海外第Ⅰ相試験(1005試験)                              |
| 簡易錠剤(遊離塩基(結晶形7))<br>(100mg)                    | 海外第Ⅰ相試験(1005試験)                                                         |
| 臨床試験用錠剤(遊離塩基(結晶形7))<br>(25mg)                  | 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(1001試験)の第Ⅱ相パート、海外第Ⅰ相試験(1007試験、1008試験、1011試験、1012試験及び1016試験) |
| 市販予定用錠剤(遊離塩基(結晶形7))<br>(25、50及び100mg)          | 海外第Ⅰ相試験(1016試験)                                                         |

\*：5及び25mg錠は1001試験で用いられ、100mg錠は1001試験及び1005試験で用いられた

### 6.1.1 定量法

ヒト血漿及び尿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はいずれも 2.50 ng/mL であった。

### 6.1.2 海外臨床試験

#### 6.1.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.2 : 1007 試験<2016 年 6 月～9 月>）

健康成人 11 例（PK 解析対象は 11 例）を対象に、絶対的 BA を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与、又は本薬 50 mg を単回静脈内投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、本薬の  $AUC_{inf}$  から算出した絶対的 BA [90%CI] (%) は 80.8 [75.7, 86.2] であった。

#### 6.1.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1 : 1016 試験<2016 年 11 月～2017 年 2 月>）

健康成人 20 例（PK 解析対象は 20 例）を対象に、市販予定用錠剤（25、50 及び 100 mg）と臨床試験用錠剤（遊離塩基（結晶形 7））（25 mg）との間の生物学的同等性を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を絶食下<sup>20)</sup> で単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、臨床試験用錠剤投与時に対する市販予定用①25 mg 錠、②50 mg 錠及び③100 mg 錠投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.07 [0.96, 1.18] 及び 1.01 [0.97, 1.04]、②1.01 [0.92, 1.12] 及び 1.01 [0.97, 1.04]、並びに③1.07 [0.97, 1.18] 及び 1.04 [1.01, 1.08] であり、いずれも生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

以上より、市販予定用錠剤（25、50 及び 100 mg）と臨床試験用錠剤（遊離塩基（結晶形 7））（25 mg）は生物学的に同等であることが示された、と申請者は説明している。

#### 6.1.2.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.3 : 1008 試験<2015 年 12 月～2016 年 4 月>）

健康成人 27 例（PK 解析対象は 27 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす食事及びラベプラゾールの影響等を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を絶食下<sup>20)</sup> 若しくは高脂肪食（総カロリー約 1,000 kcal のうち脂質約 50%）の摂取後に単回経口投与、又は本薬 100 mg を絶食下<sup>20)</sup> で単回経口投与するとともに、ラベプラゾール 20 mg を本薬の投与 5 日前から 1 日前まで QD で反復経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、絶食下投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.91 [0.85, 0.97] 及び 1.05 [1.01, 1.08] であった。当該結果に基づき、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考え、と申請者は説明している。

また、本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.71 [0.66, 0.76] 及び 1.01 [0.98, 1.04] であった。ラベプラゾールとの併用により、本薬の  $C_{max}$  が低下したものの、1001 試験において、PPI 等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用例と非併用例との間で、本薬の有効性が明確に異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、臨床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

<sup>20)</sup> 10 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。また、ミダゾラムの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

### 6.2.1 国際共同臨床試験

#### 6.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 1001 試験<2014 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 3 月 15 日] >)

*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 334 例 (第 I 相及び第 II 相パートはそれぞれ 55 例及び 279 例、うち PK 解析対象はそれぞれ 54 例及び 277 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間としてそれぞれ以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された (表 27)。

- 第 I 相パート  
本薬 10～200 mg を第 1 サイクルの投与開始 7 日前に単回経口投与し<sup>21)</sup>、第 1 サイクルの第 1 日目以降に QD で反復経口投与
- 第 II 相パート  
本薬 100 mg を第 1 サイクルの投与開始 7 日前に単回経口投与し、第 1 サイクルの第 1 日目以降に QD で反復経口投与

単回投与時における本薬の  $C_{max}$  及び AUC は概ね用量に比例して増加した。一方、反復投与時における本薬の  $C_{max}$  は概ね用量に比例し、AUC は用量比を下回った。当該理由について、反復投与により、本薬の代謝酵素が誘導されたことに起因すると考える、と申請者は説明している。第 I 相パート及び第 II 相パートの 100 mg 投与時における蓄積率<sup>22)</sup> はそれぞれ 1.07 及び 1.08 であった。

<sup>21)</sup> 本薬 25 及び 150 mg については、第 1 サイクルの投与開始 7 日前の投与は実施されなかった。

<sup>22)</sup> 第 1 サイクル第 7 日目の  $AUC_{24h}$  に対する第 1 サイクル第 15 日目の  $AUC_{24h}$  の比。

表 27 本薬の PK パラメータ

|               | 用量<br>(mg) | 測定日                 | n  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(h) | AUC <sub>24h</sub><br>(ng・h/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup><br>(h) | CL/F<br>(L/h)              | V <sub>z</sub> /F<br>(L)  |
|---------------|------------|---------------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 第 I 相<br>パート  | 10         | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 3  | 50.8<br>(17)                | 1.98<br>(1.00, 2.97)                  | 488.2<br>(21)                   | 698.0 <sup>*3</sup>             | 18.0 <sup>*3</sup>                    | 14.3 <sup>*3</sup>         | 373 <sup>*3</sup>         |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 3  | 67.3<br>(18)                | 1.00<br>(1.00, 1.08)                  | 752.1<br>(26)                   | —                               | —                                     | 13.3<br>(26)               | —                         |
|               | 25         | 第 1 サイクル<br>第 1 日目  | 3  | 149.2<br>(71)               | 2.00<br>(0.500, 2.05)                 | 1,387<br>(35)                   | —                               | —                                     | —                          | —                         |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 3  | 138.1<br>(35)               | 1.00<br>(1.00, 2.00)                  | 1,701<br>(29)                   | —                               | —                                     | 14.7<br>(29)               | —                         |
|               | 50         | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 2  | 390、<br>423                 | 1.25<br>(0.500, 2.00)                 | 3,310、<br>3,880                 | 7,210、<br>7,240                 | 16.6、30.8                             | 6.91、<br>6.94              | 166、<br>307               |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 3  | 359.7<br>(27)               | 2.00<br>(1.92, 2.75)                  | 3,367<br>(39)                   | —                               | —                                     | 14.8<br>(39)               | —                         |
|               | 75         | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 12 | 489.1<br>(45)               | 1.09<br>(0.500, 4.03)                 | 3,990<br>(55)                   | 7,663<br>(79) <sup>*4</sup>     | 27.2±8.30 <sup>*4</sup>               | 9.79<br>(79) <sup>*4</sup> | 368<br>(54) <sup>*4</sup> |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 12 | 429.6<br>(48)               | 1.03<br>(0.500, 2.00)                 | 4,107<br>(53)                   | —                               | —                                     | 17.7<br>(48)               | —                         |
|               | 100        | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 16 | 595.5<br>(37)               | 1.96<br>(0.517, 4.33)                 | 5,110<br>(28)                   | 8,236<br>(25) <sup>*5</sup>     | 20.9±5.03 <sup>*5</sup>               | 12.1<br>(25) <sup>*5</sup> | 356<br>(39) <sup>*5</sup> |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 16 | 550.2<br>(32)               | 1.13<br>(1.00, 4.00)                  | 5,121<br>(30)                   | —                               | —                                     | 19.5<br>(30)               | —                         |
|               | 150        | 第 1 サイクル<br>第 1 日目  | 3  | 760.0<br>(58)               | 1.05<br>(1.00, 3.00)                  | 7,474<br>(73)                   | —                               | —                                     | —                          | —                         |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 3  | 541.0<br>(42)               | 1.30<br>(1.00, 24.0)                  | 6,157<br>(9)                    | —                               | —                                     | 24.4<br>(9)                | —                         |
|               | 200        | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 3  | 1,201<br>(19)               | 2.00<br>(1.18, 3.00)                  | 11,410<br>(43)                  | 18,340<br>(61)                  | 19.8±3.30                             | 10.9<br>(61)               | 308<br>(41)               |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 2  | 760、<br>1,430               | 1.61<br>(1.22, 2.00)                  | 4,480、<br>12,900                | —                               | —                                     | 15.5、<br>44.6              | —                         |
| 第 II 相<br>パート | 100        | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 19 | 695.2<br>(40)               | 1.15<br>(0.500, 4.02)                 | 5,308<br>(36)                   | 9,088<br>(35)                   | 23.6±9.37                             | 11.0<br>(35)               | 352<br>(37)               |
|               |            | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 22 | 576.5<br>(42)               | 1.96<br>(0.500, 22.7)                 | 5,650<br>(39)                   | —                               | —                                     | 17.7<br>(39)               | —                         |

幾何平均値（幾何変動係数%）（n=1 又は 2 の場合は個別値）、\*1：中央値（範囲）、\*2：算術平均値±標準偏差、\*3：n=1、\*4：n=11、\*5：n=15、—：算出せず

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1：1004 試験＜2015 年 9 月～2015 年 11 月）

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 100 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿、糞中放射能濃度等が検討された。

投与 288 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出され（血漿中総放射能に対する割合は 44.4%）、主な代謝物として、M1a（未変化体のピリジン N-グルクロン酸抱合体）、M2a（ピラゾール N-脱メチル体）、M6（ピリジン N-オキシド体）及び PF-06895751 が認められた（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 8.0、2.3、4.5 及び 21.0%）。

投与 288 時間後までの放射能の排泄率（投与放射能に対する割合）は 88.6%であり、尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）はそれぞれ 47.7 及び 40.9%であった。投与 192 時間後までの糞中において、主に未変化体及び M2a が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 9.1 及び 6.4%）。また、投与 168 時間後までの尿中において、主に M1a 及び M6 が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ 10.9 及び 16.3%）。さらに、投与 168 時間後までに尿中に排泄された未変化体は投与量に対して

1%未満であった。当該結果に基づき、本薬の消失には主に肝代謝が寄与し、腎排泄の寄与は小さいと考える、と申請者は説明している。

### 6.2.3 薬物相互作用試験

#### 6.2.3.1 リファンピシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1 : 1011 試験<2016 年 7 月～2016 年 10 月>）

健康成人 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシン（CYP3A 誘導剤）の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では第 1 日目に本薬 100 mg を単回経口投与、第 2 期では第 1～12 日目にリファンピシン 600 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 8 日目に本薬 100 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、本薬単独投与時に対する本薬/リファンピシン投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.24 [0.22, 0.26] 及び 0.15 [0.13, 0.17] であった。

なお、第 2 期の第 9 日目において、12 例全例で中等度又は重度の肝機能障害<sup>23)</sup> が認められたため、第 10 日目以降のリファンピシンの投与は中止された。当該 12 例において Hy's law<sup>24)</sup> に該当する症例は認められず、全例で回復が認められた。

#### 6.2.3.2 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.2 : 1012 試験<2016 年 8 月～2017 年 5 月>）

健康成人 16 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A 阻害剤）の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期において、第 1 日目に本薬 50、75 及び 100 mg を単回経口投与、第 2 期において、第 1～11 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 50、75 及び 100 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 10 日間以上とされた。

その結果、本薬の PK パラメータは表 28 のとおりであり、本薬 100 mg 単独投与時に対する本薬/イトラコナゾール投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.24 [1.10, 1.40] 及び 1.42 [1.29, 1.56] であった。以上より、CYP3A 阻害剤との併用投与について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

<sup>23)</sup> 各患者の AST 及び ALT の最高値の範囲は、それぞれ 80～1,307 及び 118～1,338 IU/L であった。なお、AST 及び ALT が ULN の 20 倍超に達した症例は、それぞれ 5 及び 4 例であった。

<sup>24)</sup> Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義。

表 28 本薬の PK パラメータ

| 本薬<br>(mg) | イトラコ<br>ナゾール | n  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(h) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup><br>(h) | CL/F<br>(L/h) | V <sub>z</sub> /F<br>(L) |
|------------|--------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------|--------------------------|
| 50         | 非併用          | 2  | 274、<br>219                 | 1.00、<br>2.00                         | 4,280、<br>4,900                 | 20.2、<br>33.5                         | 11.7、<br>10.2 | 341、<br>493              |
|            | 併用           | 2  | 339、<br>301                 | 2.00、<br>2.00                         | 6,700、<br>8,850                 | 32.6、<br>50.0                         | 7.46、<br>5.65 | 351、<br>408              |
| 75         | 非併用          | 2  | 441、<br>459                 | 2.00、<br>1.02                         | 6,180、<br>5,110                 | 20.4、<br>17.5                         | 12.1、<br>14.7 | 357、<br>371              |
|            | 併用           | 2  | 685、<br>732                 | 1.00、<br>2.00                         | 9,290、<br>8,300                 | 18.1、<br>14.3                         | 8.07、<br>9.04 | 211、<br>187              |
| 100        | 非併用          | 12 | 414<br>(24)                 | 1.50<br>(1.00, 4.00)                  | 7,338<br>(37)                   | 23.1<br>±4.88                         | 13.6<br>(37)  | 444<br>(33)              |
|            | 併用           | 12 | 514<br>(24)                 | 1.50<br>(1.00, 8.00)                  | 10,400<br>(31)                  | 29.8<br>±6.34                         | 9.61<br>(31)  | 405<br>(25)              |

幾何平均値（幾何変動係数%）（n=2 の場合は個別値）、\*1：中央値（範囲）、\*2：算術平均値±標準偏差

### 6.2.3.3 ミダゾラムとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.5.2.1：1001 試験のサブ試験＜2014 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：2017 年 3 月 15 日]＞）

ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 25 及び 150 mg を QD で反復経口投与するとともに、本薬投与開始 7 日前及び第 15 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与することとされ、ミダゾラムの血漿中濃度が検討された。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬 25 mg 併用投与時<sup>25)</sup>におけるミダゾラムの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.60 [0.37, 0.98] 及び 0.39 [0.26, 0.59] であった。

上記の結果に加えて *in vitro* 試験の結果 (4.5.2 参照) も考慮すると、本薬の臨床使用時に CYP3A を誘導することが示唆されたことから、当該内容について注意喚起する必要がある、と申請者は説明している。

### 6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (1012 試験) において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 12 例を対象に、血漿中本薬濃度と QTcF の関連について、線形混合効果モデルにより検討された。

その結果、1001 試験の第 II 相パートで得られた本薬 100 mg を①単回経口投与及び②QD で反復経口投与した際の本薬の C<sub>max</sub> (6.2.1 参照) において、ΔQTcF [95%CI] (ms) は、それぞれ①-25.9 [-30.1, -21.3] 及び②-21.4 [-24.9, -7.7] と推定された。

以上より、本薬の臨床使用時に QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

### 6.2.5 PPK 解析

海外第 I 相試験 (1004 試験、1005 試験、1007 試験、1008 試験、1011 試験及び 1016 試験) 及び国際共同第 I / II 相試験 (1001 試験) から得られた本薬の PK データ (425 例、5,806 測定時点) に基づき、非

<sup>25)</sup> ミダゾラム単独投与時に対する本薬 150 mg 併用投与時のミダゾラムの C<sub>max</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.50 [0.19, 1.26] であった。なお、AUC<sub>inf</sub>の幾何平均値は、n=2 のため算出されなかった。

線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Ver.7.3.0）。本薬の PK は、1 次吸収過程及び 0 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL、②V<sub>2</sub>、③K<sub>a</sub> 及び④F<sub>rel</sub> に対する共変量として、それぞれ①年齢、性別、疾病の有無、遺伝子型（CYP2C19、3A5 及び 2C9）、1 日総投与量、人種、血清アルブミン、ALP、総ビリルビン、トリグリセリド、肝機能障害<sup>26)</sup>、腎機能障害<sup>27)</sup>、CrCL 及び ALT、②年齢、性別、腎機能障害、トリグリセリド、人種及び CrCL、③食事条件、剤形（錠剤（酢酸溶媒和物）、錠剤（遊離塩基）及び注射剤）及び PPI との併用、並びに④食事条件、剤形（錠剤（酢酸溶媒和物）、錠剤（遊離塩基）及び注射剤）、PPI との併用、1 日総投与量、肝機能障害、腎機能障害、CrCL、ALT 及び遺伝子型（CYP2C19、3A5 及び 2C9）について検討された。

その結果、CL に対する有意な共変量として血清アルブミン、CrCL 及び 1 日総投与量が、K<sub>a</sub> に対する有意な共変量として PPI との併用が選択された。

申請者は、上記の解析結果について、以下のように説明している。

- 本薬 100 mg を単回経口投与又は QD で反復経口投与した際の CL の推定値は、血清アルブミンの増加に伴い上昇することが示唆された。しかしながら、血清アルブミンが 3.2 mg/dL 及び 4.6 mg/dL（それぞれ PPK 解析に用いたデータセットの 10 及び 90%点）の患者における CL の推定値は、4.0 mg/dL（PPK 解析に用いたデータセットの中央値）の患者と比較して、それぞれ 5.3%低値及び 4%高値であり、血清アルブミンが CL に及ぼす影響は限定的であることから、血清アルブミンが本薬の PK に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考える。
- 本薬 100 mg を単回経口投与又は QD で反復経口投与した際の CL の推定値は、CrCL に基づく腎機能障害の重症度に伴い減少する傾向が認められたものの、CL の分布範囲は、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者と腎機能が正常な患者との間で概ね重なっていたこと（表 29）から、CrCL が本薬の PK に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考える。
- 1 日総投与量の増加に伴い、CL が増加することが示唆された。当該理由について、本薬による代謝酵素の誘導が投与量の増加に伴って増大したことに起因すると考える。
- PPI との併用に伴い、K<sub>a</sub> が減少することが示唆されたものの、1001 試験において、PPI 等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用例と非併用例との間で、本薬の有効性が明確に異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、PPI との併用が本薬の PK に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考える。

表 29 腎機能障害の重症度別の CL (L/h)

| 腎機能障害の重症度* | n   | 単回投与時              | n   | 反復投与時                |
|------------|-----|--------------------|-----|----------------------|
| 正常         | 226 | 9.80 (6.35, 17.09) | 133 | 15.17 (10.15, 23.09) |
| 軽度         | 120 | 8.04 (5.84, 11.42) | 103 | 12.70 (9.33, 18.25)  |
| 中等度        | 45  | 7.22 (5.38, 9.87)  | 41  | 11.61 (8.60, 15.77)  |
| 重度         | 1   | 4.81               | 1   | 7.68                 |

中央値（範囲）（n=1 の場合は個別値）、\*：CrCL が 90 mL/min 以上では正常、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満では軽度、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満では中等度、15 mL/min 以上 30 mL/min 未満では重度の腎機能障害と分類された。

<sup>26)</sup> 米国 NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

<sup>27)</sup> 米国 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative に基づき分類された。

## 6.2.6 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

1001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート（コホート 2～5）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量<sup>28)</sup>（AUC<sub>24h</sub>、AUC（第 1 サイクルの累積）、C<sub>max</sub>（第 1 サイクル）及び血漿中濃度（第 1 サイクルの平均値及び第 2 サイクル第 1 日目投与前））と奏効率及び頭蓋内病変奏効率との関連について、PPK/PD 解析により検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率及び頭蓋内病変奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

1001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート（コホート 1～6）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量<sup>28)</sup>（AUC<sub>ss</sub>、AUC（単回投与後、累積値（第 1 サイクル、イベントが発生したサイクル、イベント発生前のサイクル及び定常状態で最大 1 日総投与量を服用した 21 日間）、C<sub>max</sub>（第 1 サイクル及びイベント発生前）及び血漿中濃度（第 1 サイクルの平均値、第 1 サイクル第 16 日目投与前及び第 2 サイクル第 1 日目投与前））と、Grade 2 以上の気分への影響、Grade 2 以上の言語への影響、Grade 2 以上の認知への影響、Grade 3 以上の高コレステロール血症、Grade 3 以上の高トリグリセリド血症、Grade 2 以上の体重増加及び Grade 3 以上のすべての有害事象<sup>29)</sup>との関連について PPK/PD 解析により検討され、曝露量と有害事象との間に以下の有意な関連が認められた。

- 本薬の曝露量（C<sub>max</sub>（イベント発生前））の増加に伴い Grade 3 以上の高コレステロール血症の発現率が増加することが示唆された。
- 本薬の曝露量（AUC（定常状態で最大 1 日総投与量を 21 日間服用した場合の累積値））の増加に伴い Grade 3 以上の有害事象の発現率が増加することが示唆された。

## 6.2.7 PK の国内外差について

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 1001 試験の第 II 相パートにおいて、本薬 100 mg を単回経口投与又は QD で反復経口投与した際の本薬の PK パラメータに日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと（表 30）。

表 30 本薬の PK パラメータ

|     | 測定日                 | n  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>*1</sup><br>(h) | AUC <sub>24h</sub><br>(ng·h/mL) | CL/F<br>(L/h)               |
|-----|---------------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 日本人 | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 4  | 783.2<br>(20)               | 2.50<br>(0.500, 4.02)                 | 5,913<br>(19)                   | 10.18<br>(13)               |
|     | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 7  | 591.1<br>(33)               | 2.00<br>(1.00, 3.08)                  | 5,233<br>(41)                   | 19.11<br>(42)               |
| 外国人 | 第 1 サイクル<br>第 7 日目  | 15 | 673.5<br>(43)               | 1.02<br>(0.500, 2.00)                 | 5,158<br>(39)                   | 11.30<br>(41) <sup>*2</sup> |
|     | 第 1 サイクル<br>第 15 日目 | 15 | 569.8<br>(46)               | 1.07<br>(0.500, 22.7)                 | 5,856<br>(39)                   | 17.08<br>(39)               |

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=12

<sup>28)</sup> PPK 解析（6.2.5 参照）を用いて推定された。

<sup>29)</sup> 解析対象の有害事象は、1001 試験で認められた有害事象のうち、重篤度、発現率（10%超）、本薬の RP2D の決定に及ぼした影響等を考慮して選択された。



- PPK 解析の結果、人種は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者において、本薬の用量を調節する必要はないと考える。一方、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないことを考慮すると、当該患者に対しては、本薬を慎重に投与する必要があると考える。なお、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者を対象に本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験（1009 試験）を実施する予定である。

- PPK解析において、ALT及び総ビリルビンは本薬のPKパラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5参照）。
- 1001試験において、肝機能が正常な患者（分類A）及び軽度の肝機能障害を有する患者<sup>30)</sup>（分類B1及びB2）における①全Gradeの有害事象、②Grade 3以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①96.7、100及び87.5%、②41.3、50.0及び37.5%、並びに③35.1、37.5及び25.0%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、本薬の消失には主に肝代謝が寄与すること（6.2.2.1 参照）を考慮し、申請者の説明を了承した。ただし、1009 試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。なお、重度の腎機能障害を有する患者を対象に本薬の PK を検討することを目的とした臨床試験（1010 試験）を実施する予定である。

- 本薬の消失には腎排泄の寄与は小さいことが示唆されていること（6.2.2.1 参照）。
- 本薬 100 mg を単回経口投与又は反復経口投与した際の CL の推定値は、腎機能障害の重症度に伴い減少する傾向が認められたものの、CL の分布範囲は、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者と腎機能が正常な患者との間で概ね重なっていたことから、軽度及び中等度の腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えること（6.2.5 参照）。
- 1001 試験において、腎機能が正常な患者、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者

<sup>30)</sup> 総ビリルビン及び AST がいずれも ULN 以下では正常（分類 A）、総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超では軽度（分類 B1）、総ビリルビンが ULN の 1.0 倍超～1.5 倍未満では軽度（分類 B2）の肝機能障害と分類された。

における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①95.7、97.5、100 及び 100%、②34.4、47.5、56.3 及び 100%、並びに③30.1、39.2、43.8 及び 0% であり、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象を除き、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、1010 試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 6.R.3 CYP3A 誘導剤との併用投与について

申請者は、本薬と①リファンピシン、②リファンピシン以外の強い CYP3A 誘導剤及び③中程度又は弱い CYP3A 誘導剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 1011 試験において、本薬/リファンピシン投与により、12 例すべての患者で中等度又は重度の肝機能障害が認められたこと（6.2.3.1 参照）を考慮すると、リファンピシンとの併用を禁忌とする必要があると考える。
- ② 本薬/リファンピシン投与により肝機能障害が発現する機序は不明であるものの、下記の点を考慮すると、リファンピシン以外の強い CYP3A 誘導剤と本薬との併用投与においても、肝機能障害が発現する可能性があることから、リファンピシン以外の強い CYP3A 誘導剤との併用を禁忌とする必要があると考える。なお、1001 試験において、フェニトイン（強い CYP3A 誘導剤）と本薬を併用投与した 2 例について、併用期間中に肝機能障害に関連する有害事象は認められなかった。
  - 本薬はリファンピシンと同程度の PXR 活性化作用を有しており<sup>31)</sup>、PXR 活性化作用を有する薬剤同士を併用することで、肝機能障害が認められた臨床例が報告されていること（Clin Pharmacokinet 2002; 41: 681-90 等）。
  - CYP3A 誘導作用と PXR 活性化作用に相関がある旨が報告されていること（Drug Metab Dispos 2011; 39: 151-9）。
- ③ 下記の点を考慮すると、中程度又は弱い CYP3A 誘導剤と本薬との併用投与について、禁忌とする必要はないと考える。なお、中程度の CYP3A 誘導剤と本薬との併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした臨床試験を実施する予定である。
  - 1001 試験において、中程度の CYP3A 誘導剤が併用された患者は、モダフェニルが併用された 3 例であり、現時点において中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与の安全性について明確に結論付けることはできない。しかしながら、併用された 3 例のうち、併用により肝酵素上昇が発現したと考えられる患者は 1 例認められたものの、軽度かつ一過性であったこと。
  - 1001 試験において、本薬 100 mg QD と弱い CYP3A 誘導剤が併用された患者 85 例のうち、25 例に肝酵素上昇が認められたものの、大部分が Grade 2 以下であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>31)</sup> ヒト肝細胞と①本薬（0.01～100  $\mu\text{mol/L}$ ）又は②リファンピシン（0.1～30  $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 24 時間インキュベートし、PXR 活性が検討された。その結果、EC<sub>50</sub> 値及び E<sub>max</sub> 値は、それぞれ①2.85  $\mu\text{mol/L}$  及び 13.8 倍、並びに②2.76  $\mu\text{mol/L}$  及び 13 倍であった。

本薬/リファンピシン投与に関する上記①の申請者の説明を了承した。また、リファンピシン以外の強い CYP3A 誘導剤と本薬との併用投与については、現時点において本薬/リファンピシン投与により肝機能障害が発現する機序は不明であることに加え、1001 試験における CYP3A 誘導剤との併用例における有害事象の発現状況を考慮すると、併用を禁忌とする根拠は薄弱であり、当該内容を設定することは適切ではないと判断した。

一方、CYP3A 誘導剤との併用投与時の注意喚起の要否について、併用投与により本薬の曝露量が低下することが示されたこと（6.2.3.1 参照）等から、CYP3A 誘導剤との併用については可能な限り避けることを考慮する必要があると判断した。また、中程度の CYP3A 誘導剤と本薬との併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 6.R.4 CYP3A 阻害剤との併用投与について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると用法・用量に関連する使用上の注意の項において、強い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、本薬の 1 回投与量を 75 mg に減量する旨を注意喚起することが適切であり、中程度又は弱い CYP3A 阻害剤との併用投与する場合には、用量調節は不要であると考える。

- 1012 試験の結果から、本薬 75 mg と強い CYP3A 阻害剤を併用投与した際の本薬の曝露量は、本薬 100 mg を単独投与した際の曝露量と同程度になると推測されたこと（6.2.3.2 参照）。
- 1012 試験の結果を考慮すると、本薬 100 mg と中程度又は弱い CYP3A 阻害剤を併用投与した際の本薬の曝露量は、休薬又は減量に至った有害事象が認められた本薬 150 mg を単独投与した際の曝露量を超えないと推測されたこと（7.R.5.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤との併用投与により本薬の曝露量が増加することが示されたこと（6.2.3.2 参照）等から、CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、本薬の減量が必要となる可能性がある。したがって、CYP3A 阻害剤との併用投与については可能な限り避け、やむを得ず併用投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要があると判断した。ただし、強い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合に本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、強い CYP3A 阻害剤と併用投与する場合の本薬の至適用量については不明であり、具体的な用量の注意喚起は不要と判断した。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 31 に示す国際共同第 I / II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 31 に示す海外第 I 相試験 7 試験が提出された。

表 31 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料<br>区分 | 実施<br>地域 | 試験名        | 相      | 対象患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 登録<br>例数                                                                                | 用法・用量の概略*3                                                                                                                                                       | 主な<br>評価項目       |
|----------|----------|------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 評価       | 国際<br>共同 | 1001<br>試験 | I / II | NSCLC 患者<br>＜第 I 相パート＞<br>ALK 融合遺伝子陽性又は ROSI 融合遺伝子陽性の患者<br>＜第 II 相パート＞<br>ALK 融合遺伝子陽性又は ROSI 融合遺伝子陽性の患者<br>①コホート 1：化学療法歴*1 のない ALK 融合遺伝子陽性の患者<br>②コホート 2：クリゾチニブによる治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者<br>③コホート 3A：クリゾチニブ及び 2 つ以下の化学療法後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者<br>④コホート 3B：クリゾチニブ以外の 1 つの ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者*2<br>⑤コホート 4：2 つの ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者*2<br>⑥コホート 5：3 つの ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者*2<br>⑦コホート 6：ROSI 融合遺伝子陽性の患者 | ＜第 I 相パート＞<br>55<br>＜第 II 相パート＞<br>276<br>①30<br>②27<br>③32<br>④28<br>⑤66<br>⑥46<br>⑦47 | ＜第 I 相パート＞<br>本薬 10、25、50、75、100、150 若しくは 200 mg を QD 又は 35、75 若しくは 100 mg を BID で経口投与<br>＜第 II 相パート＞<br>本薬 100 mg を QD で経口投与                                    | 有効性<br>安全性<br>PK |
| 参考       | 海外       | 1004<br>試験 | I      | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6                                                                                       | <sup>14</sup> C 標識体 100 mg を単回経口投与                                                                                                                               | PK               |
|          |          | 1005<br>試験 | I      | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 20                                                                                      | 3 種類の本薬*4（錠剤）100 mg を単回経口投与                                                                                                                                      | PK               |
|          |          | 1007<br>試験 | I      | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11                                                                                      | 本薬 50 mg を空腹時に単回静脈内投与又は本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与                                                                                                                     | PK               |
|          |          | 1008<br>試験 | I      | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 27                                                                                      | ①本薬（錠剤）100 mg を空腹時に単回経口投与<br>②本薬（錠剤）100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与<br>③第 1～5 日目にラベプラゾール 20 mg を QD で経口投与した後、第 6 日目に本薬（錠剤）100 mg を空腹時に単回経口投与<br>④本薬（液剤）100 mg を空腹時に単回経口投与 | PK               |
|          |          | 1011<br>試験 | I      | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 12                                                                                      | 本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与し、10 日間以上の休薬した後、第 1～12 日目にリファンピシン 600 mg を QD 経口投与下で、第 8 日目に本薬 100 mg を単回経口投与                                                               | 安全性 PK           |
|          |          | 1012<br>試験 | I      | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 16                                                                                      | 本薬 50、75 又は 100 mg を単回経口投与し、10 日間以上休薬した後、第 1～11 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 経口投与下で、第 5 日目に本薬 50、75 又は 100 mg を単回経口投与                                                 | PK               |
|          |          | 1016<br>試験 | I      | 健康成人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 20                                                                                      | 4 種類の本薬（錠剤*5）100 mg を空腹時に単回経口投与                                                                                                                                  | PK               |

\*1：ALK-TKI を含む、\*2：ALK-TKI 以外の化学療法歴の有無を問わない、\*3：1005 試験では 7 日間以上、1007、1008 及び 1016 試験では 10 日間以上の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与することされた、\*4：本薬の酢酸溶媒和物、遊離塩基及びマレイン酸塩が用いられた、\*5：臨床試験用 25 mg 錠並びに市販予定用 25、50 及び 100 mg 錠が用いられた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2 : 1001 試験<2014 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 3 月 15 日] >)

*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等 (目標症例数 : 第 I 相パート 50 例及び第 II 相パート<sup>32)</sup> 260 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 13 の国又は地域、47 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相パートでは、本薬 10、25、50、75、100、150 若しくは 200 mg を QD 又は 35、75 若しくは 100 mg を BID で、また、第 II 相パートでは、本薬 100 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験の第 I 相パートに登録された 55 例のうち、本薬が投与された 54 例が第 I 相パートの安全性の解析対象とされた。また、第 II 相パートに登録された 276 例 (コホート 2～5 では 199 例) のうち、(i) 本薬が投与され、かつ *ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性が確認された 274 例 (コホート 2～5 では 197 例) 及び (ii) 本薬が投与され、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性が確認され、かつ CNS に遠隔転移を有する 165 例 (コホート 2～5 では 132 例) が本試験の有効性の解析対象とされた。また、第 II 相パートに登録された 276 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 275 例が第 II 相パートの安全性の解析対象とされた。

第 I 相パートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、200 mg QD 投与群の 1/3 例に DLT (Grade 2 の失語症及び認知症並びに Grade 1 の視力障害) が認められ、RP2D は 100 mg QD 投与とされた<sup>33)</sup>。

本試験の第 II 相パートの主要評価項目は①RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率及び②改変 RECIST<sup>34)</sup> に基づく中央判定による頭蓋内奏効率とされた。なお、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象としたコホート 1～5 について、統計学的な仮説検定に基づく評価は設定されなかった。

<sup>32)</sup> 第 II 相パートではコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、コホート 3B、4 及び 5 について、*ALK*-TKI 以外の化学療法歴の有無にかかわらず組み入れられた。

コホート 1 : 化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 2 : クリゾチニブによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 3A : クリゾチニブ及び 2 つ以下の化学療法による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 3B : クリゾチニブ以外の 1 つの *ALK*-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 4 : 2 つの *ALK*-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 5 : 3 つの *ALK*-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 6 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者

<sup>33)</sup> 第 II 相パートへの日本人患者の組入れを開始する前に、日本人の *ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する、本薬の忍容性及び安全性を確認することを目的とした日本人コホート (登録例数 : 3 例) が実施された。その結果、本薬 100 mg QD 経口投与で DLT は認められず、日本人患者における当該用法・用量の忍容性が確認された。

<sup>34)</sup> 測定可能病変として、1 mm スライスで施行された造影 MRI による 5 mm 以上の頭蓋内病変が追加された。

有効性について、第Ⅱ相パートの有効性の解析対象集団（上記（i）及び（ii））のうち、ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を対象としたコホート 2～5 に登録された 197 例及び 132 例における主要評価項目とされた①及び②<sup>35)</sup> の結果（2017 年 3 月 15 日データカットオフ）は、それぞれ表 32 及び表 33 のとおりであった。

表 32 コホート 2～5 における最良総合効果及び奏効率の結果  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、中央判定、2017 年 3 月 15 日データカットオフ)

| 最良総合効果                                                     | 全体集団                         |                              |                             |                              |                              |                              | 日本人集団                        |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                                            | コホート 2                       | コホート 3A                      | コホート 3B                     | コホート 4                       | コホート 5                       | コホート 2～5                     | コホート 2～5                     |
|                                                            | 27 例                         | 32 例                         | 27 例                        | 65 例                         | 46 例                         | 197 例                        | 31 例                         |
| CR                                                         | 1 (3.7)                      | 0                            | 1 (3.7)                     | 2 (3.1)                      | 0                            | 4 (2.0)                      | 3 (9.7)                      |
| PR                                                         | 19 (70.4)                    | 21 (65.6)                    | 8 (29.6)                    | 25 (38.5)                    | 16 (34.8)                    | 89 (45.2)                    | 13 (41.9)                    |
| SD                                                         | 4 (14.8)                     | 6 (18.8)                     | 10 (37.0)                   | 22 (33.8)                    | 16 (34.8)                    | 58 (29.4)                    | 11 (35.5)                    |
| PD                                                         | 3 (11.1)                     | 3 (9.4)                      | 6 (22.2)                    | 10 (15.4)                    | 10 (21.7)                    | 32 (16.2)                    | 4 (12.9)                     |
| NE                                                         | 0                            | 2 (6.3)                      | 2 (7.4)                     | 6 (9.2)                      | 4 (8.7)                      | 14 (7.1)                     | 0                            |
| 奏効 <sup>*1</sup><br>(奏効率<br>[95%CI <sup>*2</sup> ]<br>(%)) | 20 (74.1<br>[53.7,<br>88.9]) | 21 (65.6<br>[46.8,<br>81.4]) | 9 (33.3<br>[16.5,<br>54.0]) | 27 (41.5<br>[29.4,<br>54.4]) | 16 (34.8<br>[21.4,<br>50.2]) | 93 (47.2<br>[40.1,<br>54.4]) | 16 (51.6<br>[33.1,<br>69.8]) |

\*1：CR+PR、\*2：正確法

表 33 コホート 2～5 における頭蓋内病変の最良総合効果及び頭蓋内奏効率の結果  
(改変 RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団<sup>\*1</sup>、中央判定、2017 年 3 月 15 日データカットオフ)

| 最良総合効果                                                     | 全体集団                         |                              |                             |                              |                              |                              | 日本人集団                       |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|                                                            | コホート 2                       | コホート 3A                      | コホート 3B                     | コホート 4                       | コホート 5                       | コホート 2～5                     | コホート 2～5                    |
|                                                            | 17 例                         | 20 例                         | 12 例                        | 45 例                         | 38 例                         | 132 例                        | 15 例                        |
| CR                                                         | 6 (35.3)                     | 4 (20.0)                     | 1 (8.3)                     | 15 (33.3)                    | 9 (23.7)                     | 35 (26.5)                    | 6 (40.0)                    |
| PR                                                         | 4 (23.5)                     | 11 (55.0)                    | 4 (33.3)                    | 10 (22.2)                    | 6 (15.8)                     | 35 (26.5)                    | 1 (6.7)                     |
| SD                                                         | 6 (35.3)                     | 3 (15.0)                     | 3 (25.0)                    | 13 (28.9)                    | 15 (39.5)                    | 40 (30.3)                    | 7 (46.7)                    |
| PD                                                         | 1 (5.9)                      | 1 (5.0)                      | 3 (25.0)                    | 4 (8.9)                      | 2 (5.3)                      | 11 (8.3)                     | 1 (6.7)                     |
| NE                                                         | 0                            | 1 (5.0)                      | 1 (8.3)                     | 3 (6.7)                      | 6 (15.8)                     | 11 (8.3)                     | 0                           |
| 奏効 <sup>*2</sup><br>(奏効率<br>[95%CI <sup>*3</sup> ]<br>(%)) | 10 (58.8<br>[32.9,<br>81.6]) | 15 (75.0<br>[50.9,<br>91.3]) | 5 (41.7<br>[15.2,<br>72.3]) | 25 (55.6<br>[40.0,<br>70.4]) | 15 (39.5<br>[24.0,<br>56.6]) | 70 (53.0<br>[44.2,<br>61.8]) | 7 (46.7<br>[21.3,<br>73.4]) |

\*1：第Ⅱ相パートに登録された 276 例のうち、本薬が投与され、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性が確認され、かつ CNS に遠隔転移を有する患者、\*2：CR+PR、\*3：正確法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、第Ⅰ相パートで 7/54 例 (13.0%) (10 mg QD 群：1/3 例、25 mg QD 群：1/3 例、100 mg QD 群：3/17 例、150 mg QD 群：1/3 例、75 mg BID 群：1/3 例)、第Ⅱ相パートで 26/275 例 (9.5%) に認められた。疾患進行による死亡例（第Ⅰ相パート：6 例（10 mg QD 群：1 例、25 mg QD 群：1 例、100 mg QD 群：3 例、75 mg BID 群：1 例）、第Ⅱ相パート：18 例）を除く患者の死因は、第Ⅰ相パートの 150 mg QD 群で低酸素症 1 例、第Ⅱ相パートで心筋梗塞、全身健康状態低下、肺炎、肺感染、急性肺水腫、呼吸窮迫、末梢動脈塞栓及び塞栓症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

<sup>35)</sup> 第Ⅱ相パートに登録された 276 例のうち、本薬が投与され、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性が確認され、かつ CNS に遠隔転移を有する患者が解析対象とされた。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 7 試験が提出され、いずれの試験においても、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 1004 試験<2015 年 9 月～2015 年 11 月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 1005 試験<2015 年 3 月～2015 年 5 月>)

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 1007 試験<2016 年 6 月～2016 年 9 月>)

7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.3 : 1008 試験<2015 年 12 月～2016 年 4 月>)

7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 1011 試験<2016 年 7 月～2016 年 10 月>)

7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 1012 試験<2016 年 8 月～2017 年 5 月>)

7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 1016 試験<2016 年 11 月～2017 年 2 月>)

### 7.R 機構における審査の概略

#### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における本薬の有効性を評価する上で重要な臨床試験は、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 I / II 相試験 (1001 試験) の第 II 相パートのコホート 2～5 であると判断し、当該コホートを中心に評価する方針とした。また、本薬の安全性については 1001 試験の第 II 相パートを中心に評価する方針とした。

#### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

##### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、1001 試験の第 II 相パートにおける主要評価項目及び ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており (J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7、JAMA 2003; 290: 2149-58 等)、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、1001 試験の第 II 相パートにおける主要評価項目の一つとして奏効率を設定した。

1001 試験の第 II 相パートのコホート 2～5 の併合解析における奏効率 [95%CI] (%) は 47.2 [40.1, 54.4] であった (7.1.1.1 参照)。また、各コホートにおける本薬の奏効率 [95%CI] (%) の結果 (7.1.1.1 参照) に加えて、前治療として投与された ALK-TKI の種類別における本薬の奏効率の結果 (表 34) か

ら、前治療として投与された ALK-TKI<sup>36)</sup> の種類及び前治療数にかかわらず、ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で本薬投与により腫瘍縮小効果が認められた。

表 34 前治療として投与された ALK-TKI の種類別の最良総合効果及び奏効率\*1  
(RECIST ver.1.1、中央判定、2017 年 3 月 15 日データカットオフ)

| 最良総合効果                            | クリゾチニ<br>ブのみ*2               | アレクチニ<br>ブのみ               | セリチニ<br>ブのみ                 | クリゾチニ<br>ブ及びアレ<br>クチニブ       | クリゾチニ<br>ブ及びセリ<br>チニブ        | アレクチニ<br>ブ及びセリ<br>チニブ | クリゾチニ<br>ブ、アレク<br>チニブ及びセ<br>リチニブ |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
|                                   | 58 例                         | 13 例                       | 13 例                        | 37 例                         | 34 例                         | 3 例                   | 16 例                             |
| CR                                | 1 (1.7)                      | 1 (7.7)                    | 0                           | 1 (2.7)                      | 1 (2.9)                      | 0                     | 0                                |
| PR                                | 39 (67.2)                    | 3 (23.1)                   | 5 (38.5)                    | 15 (40.5)                    | 12 (35.3)                    | 0                     | 4 (25.0)                         |
| SD                                | 10 (17.2)                    | 5 (38.5)                   | 5 (38.5)                    | 11 (29.7)                    | 12 (35.3)                    | 2 (66.7)              | 8 (50.0)                         |
| PD                                | 6 (10.3)                     | 3 (23.1)                   | 3 (23.1)                    | 8 (21.6)                     | 7 (20.6)                     | 0                     | 3 (18.8)                         |
| NE                                | 2 (3.4)                      | 1 (7.7)                    | 0                           | 2 (5.4)                      | 2 (5.9)                      | 1 (33.3)              | 1 (6.3)                          |
| 奏効*3<br>(奏効率<br>[95%CI*4]<br>(%)) | 40 (69.0<br>[55.5,<br>80.5]) | 4 (30.8<br>[9.1,<br>61.4]) | 5 (38.5<br>[13.9,<br>68.4]) | 16 (43.2<br>[27.1,<br>60.5]) | 13 (38.2<br>[22.2,<br>56.4]) | 0                     | 4 (25.0<br>[7.3,<br>52.4])       |

\*1: ALK-TKI 以外の化学療法歴の有無、及び同一の ALK-TKI による治療回数を問わない。また、クリゾチニブ、アレクチニブ又はセリチニブ以外の ALK-TKI による治療歴を有する 23 例を除く、\*2: 治験薬である AT13387-05 (HSP90 阻害剤) による治療歴を有する 1 例を除く、\*3: CR+PR、\*4: 正確法

さらに、コホート 2～5 の併合解析の日本人集団における RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、51.6 [33.1, 69.8] (16/31 例) であった。

上記の 1001 試験の第Ⅱ相パートのコホート 2～5 の結果に加え、①本薬は癌細胞の増殖の本体 (Oncogenic driver) を標的とした薬剤であること、②既存の ALK-TKI に耐性となる変異として報告されている G1202R<sup>6)</sup> 変異等を有する患者に対して奏効が認められたこと等を考慮すると、既存の ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、1001 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、1001 試験の奏効率の結果等から既存の ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。また、本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人における本薬の有効性の評価には限界があるものの、1001 試験の第Ⅱ相パートにおけるコホート 2～5 の全体集団と同様に日本人集団においても奏効が認められていること等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

36) クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブ。



### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、QT 間隔延長、CNS 障害、肺炎、肝機能障害及び ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に加え、高脂血症及び心臓障害（QT 間隔延長を除く）の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされ、かつ ILD 等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける安全性の概要は表 35 のとおりであった。

表 35 安全性の概要（1001 試験の第Ⅱ相パート）

|                 | 例数（%）<br>275 例 |
|-----------------|----------------|
| 全有害事象           | 274（99.6）      |
| Grade 3 以上の有害事象 | 175（63.6）      |
| 死亡に至った有害事象      | 26（9.5）        |
| 重篤な有害事象         | 89（32.4）       |
| 投与中止に至った有害事象    | 21（7.6）        |
| 休薬に至った有害事象      | 125（45.5）      |
| 減量に至った有害事象      | 64（23.3）       |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、高トリグリセリド血症 155 例（56.4%）、高コレステロール血症 145 例（52.7%）、末梢性浮腫 113 例（41.1%）、血中コレステロール増加 96 例（34.9%）、呼吸困難 64 例（23.3%）、体重増加 57 例（20.7%）、関節痛 54 例（19.6%）、下痢 49 例（17.8%）、咳嗽 47 例（17.1%）、浮動性めまい及び頭痛各 42 例（15.3%）、悪心 40 例（14.5%）、便秘 39 例（14.2%）、疲労及び錯感覚各 37 例（13.5%）、AST 増加及び四肢痛各 32 例（11.6%）、貧血及び末梢性ニューロパチー各 31 例（11.3%）、ALT 増加 29 例（10.5%）、背部痛 28 例（10.2%）であった。発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高トリグリセリド血症 42 例（15.3%）、高コレステロール血症 27 例（9.8%）、疾患進行 22 例（8.0%）、血中コレステロール増加 19 例（6.9%）、リパーゼ増加 14 例（5.1%）、呼吸困難 12 例（4.4%）、高血圧 10 例（3.6%）であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、疾患進行 22 例（8.0%）、発熱及び呼吸困難各 6 例（2.2%）であった。発現率が 1%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、末梢性浮腫及び高トリグリセリド血症各 12 例（4.4%）、呼吸困難 7 例（2.5%）、認知障害 6 例（2.2%）であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、末梢性浮腫 11 例（4.0%）、認知障害 6 例（2.2%）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験において、発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 36 のとおりであった。

表 36 安全性の概要 (1001 試験の第Ⅱ相パート)

|                 | 例数 (%)        |                |
|-----------------|---------------|----------------|
|                 | 日本人患者<br>39 例 | 外国人患者<br>236 例 |
| 全有害事象           | 39 (100)      | 235 (99.6)     |
| Grade 3 以上の有害事象 | 25 (64.1)     | 150 (63.6)     |
| 死亡に至った有害事象      | 4 (10.3)      | 22 (9.3)       |
| 重篤な有害事象         | 7 (17.9)      | 82 (34.7)      |
| 投与中止に至った有害事象    | 1 (2.6)       | 20 (8.5)       |
| 休薬に至った有害事象      | 21 (53.8)     | 104 (44.1)     |
| 減量に至った有害事象      | 7 (17.9)      | 57 (24.2)      |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 15%以上高かった全 Grade の有害事象は、高トリグリセリド血症 (日本人患者: 30 例 (76.9%)、外国人患者: 125 例 (53.0%)、以下、同順)、血中コレステロール増加 (23 例 (59.0%)、73 例 (30.9%)) 及び末梢性感覚ニューロパチー (13 例 (33.3%)、9 例 (3.8%)) であり、10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高トリグリセリド血症 (10 例 (25.6%)、32 例 (13.6%)) であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、末梢性感覚ニューロパチー等について、重篤な有害事象、並びに投与中止及び減量に至った有害事象の発現率は低く、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、本薬と同様に ALK チロシンキナーゼ阻害作用を有するクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブにおける既知の事象を考慮した上で、以下の項では、1001 試験で発現した主な有害事象の検討を行った。

### 7.R.3.3 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

QT 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域及び広域）」に該当する事象を集計した。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける QT 間隔延長の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37 QT 間隔延長の発現状況（1001 試験の第Ⅱ相パート）

| PT<br>(MedDRA ver.20.0) | 例数 (%)<br>275 例 |            |
|-------------------------|-----------------|------------|
|                         | 全 Grade         | Grade 3 以上 |
| QT 間隔延長                 | 26 (9.5)        | 6 (2.2)    |
| 心電図 QT 延長               | 19 (6.9)        | 1 (0.4)    |
| 失神寸前の状態                 | 4 (1.5)         | 1 (0.4)    |
| 失神                      | 2 (0.7)         | 2 (0.7)    |
| 心停止                     | 1 (0.4)         | 1 (0.4)    |
| 意識消失                    | 1 (0.4)         | 1 (0.4)    |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った QT 間隔延長は認められなかった。重篤な QT 間隔延長は、3/275 例（1.1%：心停止、失神寸前の状態及び失神各 1 例）に認められ、うち、失神寸前の状態 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った QT 間隔延長は、1/275 例（0.4%：意識消失 1 例）に認められた。休薬に至った QT 間隔延長は 4/275 例（1.5%：心停止、心電図 QT 延長、失神寸前の状態及び失神各 1 例）に認められた。減量に至った QT 間隔延長は、1/275 例（0.4%：失神寸前の状態 1 例）に認められた。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（範囲）は、15.0 日（1～149 日）であった。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける本薬投与による QTcF の変化は、表 38 のとおりであった。なお、QTcF 値の変化が認められた症例のうち、重篤な QT 間隔延長に関連する症状を発現した症例は認められなかった。

表 38 本薬投与による QTcF 値の変化（1001 試験の第Ⅱ相パート）

|                                   | 例数 (%)<br>275 例   |
|-----------------------------------|-------------------|
| 最大値                               |                   |
| >480 ms                           | 25 (9.1)          |
| >500 ms                           | 6 (2.2)           |
| >550 ms                           | 1 (0.4)           |
| ベースラインからの増加（最大値）                  |                   |
| >30 ms                            | 118 (42.9)        |
| >60 ms                            | 19 (6.9)          |
| >100 ms                           | 5 (1.8)           |
| ベースラインからの増加（最大値）の平均値 [90%CI] (ms) | 31.0 [28.8, 33.1] |

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬投与により発現した QT 間隔延長の大部分は Grade 2 以下であったものの、1001 試験では QT 間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本薬投与後に QTcF 値がベースラインから 60 ms 以上増加している患者が複数例認められていることを考慮すると、本薬投与時には QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長が認められた場合の本薬投与に関する休薬・減量及び中止基準、QT 間隔延長の発現状況について、

添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与時には定期的に電解質検査及び心電図検査を行い、QT 間隔延長や不整脈の発現が認められた場合には、本薬の休薬等の適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 CNS 障害

申請者は、本薬投与による CNS 障害について、以下のように説明している。

CNS 障害として MedDRA HLGT の「精神的機能障害」、「認知及び注意障害」、「譫妄（錯乱含む）」、「気分障害」、「不安障害及び不安症状」、「抑うつ性気分障害」、「行動に現れるパーソナリティ障害」及び「躁病と双極性気分障害」並びに MedDRA HLT の「会話及び言語障害」に該当する事象を集計した。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける CNS 障害の発現状況は表 39 のとおりであった。

| 表 39 CNS 障害の発現状況（1001 試験の第Ⅱ相パート） |                 |            |
|----------------------------------|-----------------|------------|
| PT<br>(MedDRA ver.20.0)          | 例数 (%)<br>275 例 |            |
|                                  | 全 Grade         | Grade 3 以上 |
| CNS 障害                           | 107 (38.9)      | 7 (2.5)    |
| 記憶障害                             | 24 (8.7)        | 0          |
| 認知障害                             | 18 (6.5)        | 2 (0.7)    |
| 易刺激性                             | 16 (5.8)        | 2 (0.7)    |
| 健忘                               | 16 (5.8)        | 0          |
| 不安                               | 15 (5.5)        | 1 (0.4)    |
| うつ病                              | 12 (4.4)        | 1 (0.4)    |
| 構語障害                             | 10 (3.6)        | 0          |
| 錯乱状態                             | 9 (3.3)         | 2 (0.7)    |
| 言語緩慢                             | 7 (2.5)         | 1 (0.4)    |
| 感情不安定                            | 7 (2.5)         | 0          |
| 注意力障害                            | 7 (2.5)         | 0          |
| 会話障害                             | 6 (2.2)         | 0          |
| 人格変化                             | 5 (1.8)         | 0          |
| 気分動揺                             | 3 (1.1)         | 0          |
| 激越                               | 2 (0.7)         | 1 (0.4)    |
| 精神的機能障害                          | 2 (0.7)         | 0          |
| 感情障害                             | 2 (0.7)         | 0          |
| 攻撃性                              | 2 (0.7)         | 0          |
| 気分変化                             | 2 (0.7)         | 0          |
| 認知症                              | 1 (0.4)         | 0          |
| 譫妄                               | 1 (0.4)         | 0          |
| 抑うつ気分                            | 1 (0.4)         | 0          |
| 多幸気分                             | 1 (0.4)         | 0          |
| 躁病                               | 1 (0.4)         | 0          |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った CNS 障害は認められなかった。重篤な CNS 障害は、2/275 例（0.7%：認知障害及び錯乱状態各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った CNS 障害は、4/275 例（0.4%：認知障害、不安、錯乱状態及び感情不安定各 1 例）に認められた。休薬に至った CNS 障害は 18/275 例（6.5%：認知障害 6 例、記憶障害 4 例、うつ病、易刺激性及び感情不安定各 2 例、健忘、注意力障害、構語障害、激越、不安、錯乱状態及び人格変化各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った CNS 障害は 15/275 例（5.5%：認知障害 6 例、感情不安

定2例、健忘、構語障害、記憶障害、激越、不安、うつ病、易刺激性、気分動揺及び人格変化各1例（重複あり））に認められた。

1001試験の第Ⅱ相パートにおけるCNS障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、43.0日（1～452日）であった。

機構は、CNS障害の発症機序、リスク因子及び可逆性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は血液脳関門を通過しCNSへ移行すること等からCNS障害が発現したと考えられるものの発症機序は明確でなく、明確なリスク因子も特定されていない。また、非臨床試験においてCNSに病理組織学的所見は認められなかったこと、1001試験で認められたCNS障害は本薬の減量、休薬又は投与中止によって回復したこと等から、可逆性の事象と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬投与により発現したCNS障害の大部分はGrade2以下であり回復性が認められる事象であったものの、本薬投与により一定の頻度でCNS障害が認められていること及び本薬との因果関係が否定できない重篤なCNS障害が認められていることから本薬の投与によるCNS障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるCNS障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、CNS障害については、他のALK-TKIとは異なり、本薬において特徴的に認められている事象であり、現時点ではリスク因子等は不明である。製造販売後には、CNS障害の発現に関し、更なる情報収集を行い、CNS障害のリスク軽減のための方策を引き続き検討する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎としてMedDRA SMQの「急性膵炎（狭域）」並びにMedDRA PTの「膵酵素異常」、「アミラーゼ増加」、「リパーゼ増加」、「尿中リパーゼ増加」、「リパーゼ異常」、「膵酵素検査異常」、「膵酵素増加」、「血中トリプシン増加」、「アミラーゼ異常」、「アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常」、「高アミラーゼ血症」及び「高リパーゼ血症」に該当する事象を集計した。

1001試験の第Ⅱ相パートにおける膵炎の発現状況は表40のとおりであった。

表40 膵炎の発現状況（1001試験の第Ⅱ相パート）

| PT<br>(MedDRA ver.20.0) | 例数 (%)<br>275 例 |            |
|-------------------------|-----------------|------------|
|                         | 全 Grade         | Grade 3 以上 |
| 膵炎                      | 38 (13.8)       | 19 (6.9)   |
| リパーゼ増加                  | 26 (9.5)        | 14 (5.1)   |
| アミラーゼ増加                 | 21 (7.6)        | 8 (2.9)    |
| 膵炎                      | 1 (0.4)         | 1 (0.4)    |
| 膵酵素増加                   | 1 (0.4)         | 0          |

1001試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った膵炎は認められなかった。重篤な膵炎は、1/275例（0.4%：膵炎1例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った膵炎は認められなかった。休薬に至った膵炎は8/275例（2.9%：リパーゼ増加5例、アミラーゼ増加4例及び膵炎

1 例（重複あり））に認められた。減量に至った膵炎は 4/275 例（1.5%：リパーゼ増加 3 例、アミラーゼ増加 2 例及び膵炎 1 例（重複あり））に認められた。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける膵炎の初回発現時期の中央値（範囲）は、77.5 日（1～316 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、膵炎が複数例で認められているものの、大部分が膵酵素上昇のみであり、本薬投与による膵炎の発現例は 1 例のみであった。しかしながら、下記の点等を考慮すると、臨床試験における膵炎の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、膵炎の発現に関しては引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

- 1001 試験において、因果関係の否定されない重篤な膵炎が認められていること。
- 既存の ALK-TKI であるセリチニブで注意を要する有害事象とされていること（「平成 28 年 2 月 16 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照）。

#### 7.R.3.6 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として MedDRA PT の「急性肝不全」、「肝不全」、「肝炎」、「急性肝炎」、「肝毒性」、「黄疸」、「胆汁うっ滞性黄疸」、「肝細胞性黄疸」、「高トランスアミナーゼ血症」、「薬物性肝障害」、「ALT 異常」、「ALT 増加」、「AST 異常」、「AST 増加」、「抱合ビリルビン増加」、「血中ビリルビン増加」、「血中非抱合ビリルビン増加」、「肝機能検査異常」、「トランスアミナーゼ上昇」、「血中ビリルビン異常」、「肝酵素上昇」、「肝酵素異常」、「トランスアミナーゼ異常」、「総胆汁酸増加」及び「抱合ビリルビン異常」に該当する事象を集計した。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける肝機能障害の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 肝機能障害の発現状況（1001 試験の第Ⅱ相パート）

| PT<br>(MedDRA ver.20.0) | 例数 (%)<br>275 例 |            |
|-------------------------|-----------------|------------|
|                         | 全 Grade         | Grade 3 以上 |
| 肝機能障害                   | 44 (16.0)       | 5 (1.8)    |
| AST 増加                  | 32 (11.6)       | 3 (1.1)    |
| ALT 増加                  | 29 (10.5)       | 3 (1.1)    |
| 黄疸                      | 1 (0.4)         | 1 (0.4)    |
| 血中ビリルビン増加               | 1 (0.4)         | 0          |
| トランスアミナーゼ上昇             | 1 (0.4)         | 0          |
| 肝酵素上昇                   | 1 (0.4)         | 0          |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は、3/275 例（1.1%：AST 増加及び ALT 増加各 2 例、黄疸 1 例（重複あり））に認められ、うち、1/275 例（0.4%：AST 増加及び ALT 増加各 1 例（重複あり））は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。休薬に至った肝機能障害は 4/275 例（1.5%：ALT 増加 3 例、AST 増加及び黄疸各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った肝機能障害は 1/275 例（0.4%：ALT 増加 1 例）に認められた。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける肝機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、15.0 日（1～223 日）であった。

なお、Hy's law<sup>24)</sup> の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は、1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて 1/275 例に認められた。当該患者において、本薬投与開始後 371 日目に基準値上限の 23 倍を超える AST 及び ALT 増加、並びに本薬投与開始後 380 日目に基準値上限の 18 倍を超える総ビリルビン増加及び基準値上限の 16 倍を超える ALP 増加が認められたが、本薬との因果関係が否定された。しかしながら、同時にインフルエンザ感染が認められたため、本薬の投与は中止された。当該臨床検査値は未回復のまま、本薬投与開始後 385 日目に疾患進行のため死亡した。また、1001 試験の第Ⅰ相パートにおいて ROSI 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 1 例で Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害の例が報告されており、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、全 Grade 及び Grade 3 以上ともに肝機能障害を発現した患者は限られており、現時点において本薬の投与と肝機能障害の関連について明確ではない。しかしながら、下記の点等を考慮すると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、肝機能障害の発現状況については引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、適切に注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること。
- Hy's law に該当する肝機能障害が認められていること。
- 既存の ALK-TKI であるクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブで注意を要する有害事象とされていること（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル 250 mg」、「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」及び「平成 28 年 2 月 16 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照）。

### 7.R.3.7 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として MedDRA SMQ の「ILD（狭域及び広域）」に該当する事象を集計した。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける ILD の発現状況は表 42 のとおりであった。

| 表 42 ILD の発現状況（1001 試験の第Ⅱ相パート） |                 |            |
|--------------------------------|-----------------|------------|
| PT<br>(MedDRA ver.20.0)        | 例数 (%)<br>275 例 |            |
|                                | 全 Grade         | Grade 3 以上 |
| ILD                            | 4 (1.5)         | 3 (1.1)    |
| 肺臓炎                            | 3 (1.1)         | 2 (0.7)    |
| ILD                            | 1 (0.4)         | 1 (0.4)    |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は、3/275 例（1.1%：肺臓炎 2 例、ILD 1 例）に認められ、うち、2/275 例（0.7%：肺臓炎及び ILD 各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は 1/275 例（0.4%：肺臓炎 1 例）に認められた。休薬に至った ILD は 1/275 例（0.4%：ILD 1 例）に認められた。減量に至った ILD は認められなかった。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける ILD の初回発現時期の中央値（範囲）は、73.5 日（33～105 日）であった。

また、1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43 重篤な ILD を発現した患者一覧（1001 試験の第Ⅱ相パート）

| 性別 | 年齢 | PT<br>(MedDRA ver.20.0) | Grade | 発現<br>時期<br>(日) | 持続<br>期間<br>(日) | 本薬の<br>処置 | 因果<br>関係 | 転帰    |
|----|----|-------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------|----------|-------|
| 男  | 54 | ILD                     | 3     | 69              | 3               | 休薬        | なし       | 回復    |
| 男  | 42 | 肺臓炎                     | 3     | 105             | 4               | なし        | なし       | 回復    |
| 男  | 54 | 肺臓炎                     | 4     | 33              | 5               | 中止        | あり       | 後遺症あり |

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD は ALK-TKI の投与により発現することが知られている有害事象であり、1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬投与により重篤な ILD が認められていることを考慮すると、本薬投与時には、ILD に適切に対処できるよう、ILD の発現状況をモニタリングする等の注意喚起が必要と判断した。なお、本薬投与による ILD について、発現した患者数が限られているため発現の特徴やリスク因子等は不明である。また、既存の ALK-TKI であるクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブの臨床試験における ILD の発現状況（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル 250 mg」、「平成 26 年 5 月 16 日付け審査報告書 アレセンサカプセル 20 mg、同カプセル 40 mg」及び「平成 28 年 2 月 16 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照）と比較して、少なくとも本薬の臨床試験で発現率が高い傾向は認められなかった。

#### 7.R.3.8 高脂血症

申請者は、本薬投与による高脂血症について、以下のように説明している。

高脂血症として MedDRA PT の「血中コレステロール増加」、「血中トリグリセリド増加」、「高コレステロール血症」及び「高トリグリセリド血症」に該当する事象を集計した。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける高脂血症の発現状況は表 44 のとおりであった。

表 44 高脂血症の発現状況（1001 試験の第Ⅱ相パート）

| PT<br>(MedDRA ver.20.0) | 例数 (%)<br>275 例 |            |
|-------------------------|-----------------|------------|
|                         | 全 Grade         | Grade 3 以上 |
| 高脂血症                    | 236 (85.8)      | 71 (25.8)  |
| 高トリグリセリド血症              | 155 (56.4)      | 42 (15.3)  |
| 高コレステロール血症              | 145 (52.7)      | 27 (9.8)   |
| 血中コレステロール増加             | 96 (34.9)       | 19 (6.9)   |
| 血中トリグリセリド増加             | 17 (6.2)        | 3 (1.1)    |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った高脂血症及び投与中止に至った高脂血症は認められなかった。重篤な高脂血症は、2/275 例（0.7%：高トリグリセリド血症及び血中コレステロール増加各 1 例）に認められ、いずれも、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った高脂血症は 17/275 例（6.2%：高トリグリセリド血症 12 例、血中コレステロール増加 5 例、高コレステロール血症 3 例及び血中トリグリセリド増加 2 例（重複あり））に認められた。減量に至った高脂血症は 7/275 例（2.5%：高トリグリセリド血症 5 例及び高コレステロール血症 2 例）に認められた。



また、1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、重篤な高脂血症を発現した患者の詳細は表 45 のとおりであった。

**表 45 重篤な高脂血症を発現した患者一覧（1001 試験の第Ⅱ相パート）**

| 性別 | 年齢 | PT<br>(MedDRA ver.20.0) | Grade | 発現<br>時期<br>(日) | 持続<br>期間<br>(日) | 本薬の<br>処置 | 降下薬<br>の投薬 | 因果<br>関係 | 転帰 |
|----|----|-------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------|------------|----------|----|
| 女  | 53 | 血中コレステロール増加             | 4     | 21              | 7               | 休薬        | あり         | あり       | 回復 |
| 男  | 52 | 高トリグリセリド血症              | 4     | 104             | 14              | 休薬        | あり         | あり       | 回復 |

また、高脂血症発現例 236 例のうち 222 例（94.1%）で、コレステロール降下薬又はトリグリセリド降下薬が投与された。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける高脂血症の初回発現時期の中央値（範囲）は 15.0 日（1～148 日）、持続期間の中央値は高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症について、それぞれ 217 及び 210 日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬の投与中止に至った患者は認められず、重篤な有害事象を発現した患者も限られていることから、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば管理可能と判断した。ただし、①本薬投与により高頻度で高脂血症が認められていること、②本薬との因果関係が否定できない重篤な高脂血症が認められていること、及び③外国人患者と比較して日本人患者で高脂血症の発現率が高いこと（7.R.3.2 参照）を考慮すると、本薬の投与による高脂血症の発現には注意が必要であり、臨床試験における高脂血症の発現状況については、添付文書を用いて情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.9 心臓障害（QT 間隔延長を除く）

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する事象を集計した。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける心臓障害の発現状況は表 46 のとおりであった。

表 46 心臓障害の発現状況（1001 試験の第Ⅱ相パート）

| PT<br>(MedDRA ver.20.0) | 例数 (%)    |            |
|-------------------------|-----------|------------|
|                         | 全 Grade   | Grade 3 以上 |
| 心臓障害                    | 44 (16.0) | 12 (4.4)   |
| 頻脈                      | 11 (4.0)  | 0          |
| 洞性頻脈                    | 7 (2.5)   | 0          |
| 心嚢液貯留                   | 6 (2.2)   | 3 (1.1)    |
| 動悸                      | 5 (1.8)   | 0          |
| 心房細動                    | 4 (1.5)   | 2 (0.7)    |
| 徐脈                      | 4 (1.5)   | 1 (0.4)    |
| 洞性徐脈                    | 3 (1.1)   | 0          |
| 第一度房室ブロック               | 2 (0.7)   | 0          |
| 不整脈                     | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| 完全房室ブロック                | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| 心停止                     | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| 心不全                     | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| 心タンポナーデ                 | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| 心筋梗塞                    | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| 上室性頻脈                   | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| 右室機能不全                  | 1 (0.4)   | 1 (0.4)    |
| うっ血性心不全                 | 1 (0.4)   | 0          |
| チアノーゼ                   | 1 (0.4)   | 0          |
| 心筋虚血                    | 1 (0.4)   | 0          |
| 左室機能不全                  | 1 (0.4)   | 0          |
| 洞結節機能不全                 | 1 (0.4)   | 0          |

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った心臓障害は、1/275 例（0.4%：心筋梗塞 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定された。重篤な心臓障害は、9/275 例（3.3%：心嚢液貯留 3 例、心房細動 2 例、完全房室ブロック、心停止、心筋梗塞、上室性頻脈及び洞結節機能不全各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った心臓障害は、1/275 例（0.4%：心筋梗塞 1 例）に認められた。休薬に至った心臓障害は 12/275 例（4.4%：心房細動及び心嚢液貯留各 3 例、不整脈、完全房室ブロック、心停止、心不全、心タンポナーデ、上室性頻脈及び洞結節機能不全各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った心臓障害は 1/275 例（0.4%：心タンポナーデ 1 例）に認められた。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおける心臓障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、42.0 日（1～323 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬投与により発現した心臓障害の大部分は Grade 2 以下であり、重篤な心臓障害を発現した患者は極めて限定的かついずれも本薬との因果関係については否定されていることから、本薬投与による心臓障害の発現について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、既存の ALK-TKI であるクリゾチニブ及びセリチニブで注意を要する有害事象とされていること（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル 250 mg」及び「平成 28 年 2 月 16 日付け審査報告書 ジカディアカプセル 150 mg」参照）等を考慮すると、心臓障害の発現状況については、添付文書を用いて情報提供するとともに、心臓障害の発現に関しては引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬に関する記載は認められなかった。

機構は、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1001試験の第Ⅱ相パートのコホート2～5における結果から、本薬はALK-TKIに抵抗性又は不耐容の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢として位置付けられ、また、現時点では、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、術後補助療法における本薬の有効性及び安全性には確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

なお、*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者における本薬と既存のALK-TKIであるクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブとの使分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で使分けは不明であり、また、現在、下記の試験が実施中である。

- 国際共同第Ⅲ相試験（1006試験）：  
化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者（目標症例数：280例）を対象に、本薬とクリゾチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、①化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないこと、及び②本申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることを考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*ALK* チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

なお、現在、実施中の 1006 試験も含め、本薬とクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブとの使分けについては、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等の対応を行う必要があると考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の投与量を 1 日 1 回 75 mg とする。

機構は、「6.R.4 CYP3A 阻害剤との併用投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量及び中止の目安について。

##### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で 1001 試験の第Ⅱ相パートが実施され、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、1001 試験の第Ⅱ相パートにおける設定に基づき、本薬の申請用法・用量を上記のように設定した。

- 1001 試験の第Ⅰ相パートにおいて、本薬 10、25、50、75、100、150 若しくは 200 mg を QD で経口投与又は 35、75 若しくは 100 mg を BID で経口投与した結果、本薬の MTD は決定されなかったものの、150 mg QD 群で本薬の休薬又は減量に至った有害事象がそれぞれ 3/3 例（100%）及び 2/3 例（67%）に認められたこと等から、本薬の RP2D は 100 mg を QD で経口投与とされた。
- 1001 試験の日本人 LIC において、本薬 100 mg を QD で経口投与した結果、DLT の発現は認められず、本薬 100 mg を QD で経口投与は日本人患者においても忍容性が良好であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

1001試験では、休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に、下記の変更等を加えた本薬の休薬・中止の基準及び副作用に対する具体的な治療を目安として用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

- 肺炎、ILD、QT 間隔延長及び LVEF 低下に関する用量調節基準について、1001 試験では規定されていたものの、重篤な有害事象を発現した患者が少なかったこと等から設定しない。
- CNS 障害について、1001 試験で多様な有害事象が認められたことから、Grade 1 でも減量可能なことを明示した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CNS障害に係る上記の設定について、本薬は1001試験において多様な有害事象が認められたことを踏まえ、1001試験の設定より厳格な基準に変更されたことを考慮し、上記の申請者の説明を了承した。ただし、上記のCNS障害に係る設定以外については、1001試験で設定された休薬・減量・中止の基準はNCI-CTCAEのGrade等に基づいた具体的な数値が設定されており、当該基準に従うことにより本薬の忍容性及び安全性が確認されたことから、1001試験で設定された基準を参考にした下記の内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量・中止する場合の投与量

| 減量レベル | 投与量                           |
|-------|-------------------------------|
| 通常投与量 | 100 mg/日                      |
| 一次減量  | 75 mg/日                       |
| 二次減量  | 50 mg/日                       |
| 中止    | 50 mg/日で忍容性が得られない場合は投与を中止すること |

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

| 副作用                                  | 程度 <sup>注1)</sup>                            | 処置                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肺炎                                   | アミラーゼ及びリパーゼの増加が Grade 2 以下で、画像検査で肺炎の所見を認める場合 | リパーゼ及びアミラーゼの増加が Grade 2 以下で、画像検査でベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                         |
|                                      | Grade 3 又は 4 の場合                             | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| ILD                                  | Grade 1 で、症候性の場合                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。</li> <li>再発又は適切な治療を行っても 6 週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。</li> </ul>                                                     |
|                                      | Grade 2 の場合                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>再発又は適切な治療を行っても 6 週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。</li> </ul>                                               |
|                                      | Grade 3 又は 4 の場合                             | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| QT 間隔延長                              | Grade 3 の場合                                  | Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                                      |
|                                      | Grade 4 の場合                                  | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| LVEF 低下                              | Grade 3 又は 4 の場合                             | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| 房室ブロック                               | 第 1 度房室ブロック                                  | 症候性の場合：無症候性に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                              |
|                                      | 第 2 度房室ブロック                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>無症候性の場合：第 2 度房室ブロックが回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>症候性の場合：無症候性かつ第 1 度房室ブロック以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する<sup>注2)</sup>。</li> </ul> |
|                                      | 完全房室ブロック                                     | 無症候性かつ PR 間隔が 200 msec 未満に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する <sup>注2)</sup> 。                                                                                                                       |
| CNS 障害（言語障害、記憶障害、睡眠障害及び認知障害を含む）、視覚障害 | Grade 1 の場合                                  | 同一用量で投与継続する又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                      |
|                                      | Grade 2 又は 3 の場合                             | Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                                      |
|                                      | Grade 4 の場合                                  | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| 高脂血症（総コレステロール又はトリグリセリドの増加）           | Grade 3 の場合                                  | 同一用量で投与継続する又は Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。                                                                                                                                              |
|                                      | Grade 4 の場合                                  | Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                               |
| その他の非血液学的毒性                          | Grade 3 の場合                                  | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬 <sup>注3)</sup> し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。                                                                                                                        |
|                                      | Grade 4 の場合                                  | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬 <sup>注3)</sup> し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。                                                                                                                        |
| リンパ球減少症                              | Grade 3 又は 4 の場合                             | 同一用量で投与継続する <sup>注4)</sup> 又は Grade 1 以下もしくはベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                      |
| その他の血液学的毒性                           | Grade 3 又は 4 の場合                             | Grade 1 以下又はベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。                                                                                                                                       |

注 1) : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

注 2) : ペースメーカーを留置した場合は、同一用量で投与再開する。

注 3) : 無症候性の Grade 4 の高尿酸血症又は Grade 3 の低リン酸血症は投与継続可とする。また、適切な治療を行っても Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢が持続する場合は、用量調節を行う。

注 4) : 感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本邦において、1001 試験における本薬投与時の CNS 障害の発現率が既存の ALK-TKI の投与時と比較して高かったこと等を考慮し、安全性検討事項として CNS 障害を設定し、CNS 障害のリスク因子の検

討を目的とした製造販売後調査の実施を予定している。なお、本調査は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査として実施予定である。

調査予定症例数については、1001 試験における CNS 障害の発現状況等を踏まえ、CNS 障害を発現した患者と発現しなかった患者との間での背景因子を比較し、当該事象のリスク因子の検討が可能となる症例数として 651 例と設定した。

観察期間については、1001 試験において CNS 障害の大部分が本薬投与開始後 52 週間以内に初回発現が認められていること等から、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査について、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえると、CNS 障害のリスク因子について検討することは重要であると考えることから、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

また、本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考えるため、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施することが適当と判断した。

さらに、①本邦における本薬の使用経験は限られていること、②既存の ALK-TKI と同様に、本薬投与により重篤又は死亡に至った患者が認められていること、③本薬の第Ⅲ相試験（1006 試験）は実施中であること等から、ILD 等の発現の懸念に対する製造販売後の安全性を確保するために、追加のリスク最小化活動の一つとして、医薬品の使用条件の設定（医師要件及び施設要件の設定、処方医師による患者又は家族への説明、薬局への協力依頼等）を行うことが適当と判断した。なお、当該設定については、安全性定期報告時等の適切な時期において、その時点における最新の情報等も踏まえて、適宜継続の可否等を検討することが適切であると考ええる。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）

##### 7.3.1.1 第Ⅰ相パート

有害事象は 10 mg QD 群で 3/3 例（100%）、25 mg QD 群で 3/3 例（100%）、50 mg QD 群で 3/3 例（100%）、75 mg QD 群で 12/12 例（100%）、100 mg QD 群で 17/17 例（100%）、150 mg QD 群で 3/3 例（100%）、200 mg QD 群で 3/3 例（100%）、35 mg BID 群で 3/3 例（100%）、75 mg BID 群で 3/3 例（100%）、100 mg BID 群で 4/4 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 mg QD 群で 3/3 例（100%）、25 mg QD 群で 3/3 例（100%）、50 mg QD 群で 3/3 例（100%）、75 mg QD 群で 11/12 例（91.7%）、100 mg QD 群で 16/17 例（94.1%）、150 mg QD 群で 3/3 例（100%）、200 mg QD 群で 3/3 例（100%）、35 mg BID 群で 1/3 例（33.3%）、75 mg BID 群で 3/3 例（100%）、100 mg BID 群で 4/4 例（100%）に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、10 mg QD 群で末梢性浮腫 3 例（100%）、アミラーゼ増加、心電図 QT 延長、リパーゼ増加、失語症及び末梢性ニューロパチー各 2 例（66.7%）、25 mg QD 群で嘔吐、高コレステロール血症、低リン酸血症、錯感覚及び咳嗽各 2 例（66.7%）、50 mg QD 群で無力症 2 例（66.7%）、75 mg QD 群で高コレステロール血症 7 例（58.3%）、

血中コレステロール増加 6 例（50.0%）、100 mg QD 群で高コレステロール血症 12 例（70.6%）、末梢性浮腫 9 例（52.9%）、150 mg QD 群で貧血、末梢性浮腫及び低マグネシウム血症各 3 例（100%）、疲労、肺感染、血中クレアチニン増加、駆出率減少、高コレステロール血症、低カリウム血症、認知障害、錯乱状態及び幻覚各 2 例（66.7%）、200 mg QD 群で高コレステロール血症 3 例（100%）、便秘、下痢、浮腫、上気道感染、尿路感染、AST 増加、高トリグリセリド血症、背部痛、末梢性ニューロパチー及び喀血各 2 例（66.7%）、35 mg BID 群で呼吸困難 2 例（66.7%）、75 mg BID 群で貧血及び末梢性浮腫各 2 例（66.7%）、100 mg BID 群で下痢、疲労及び末梢性浮腫各 3 例（75.0%）、貧血、上腹部痛、悪心、嘔吐、GGT 増加、体重増加、食欲減退、背部痛、頭痛、錯感覚、咳嗽及び呼吸困難各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は 10 mg QD 群で 3/3 例（100%）、25 mg QD 群で 1/3 例（33.3%）、50 mg QD 群で 1/3 例（33.3%）、75 mg QD 群で 4/12 例（33.3%）、100 mg QD 群で 9/17 例（52.9%）、150 mg QD 群で 3/3 例（100%）、200 mg QD 群で 1/3 例（33.3%）、35 mg BID 群で 2/3 例（66.7%）、75 mg BID 群で 2/3 例（66.7%）、100 mg BID 群で 2/4 例（50.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、100 mg QD 群で疾患進行 3 例（17.6%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 mg QD 群で 1/3 例（33.3%）、150 mg QD 群で 2/3 例（66.7%）、100 mg BID 群で 2/4 例（50.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象は 274/275 例（99.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 261/275 例（94.9%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 発現率が 15%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA ver.20.0) | 例数 (%)     |            |
|--------------------------------|------------|------------|
|                                | 275 例      |            |
|                                | 全 Grade    | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                          | 274 (99.6) | 175 (63.6) |
| 胃腸障害                           |            |            |
| 下痢                             | 49 (17.8)  | 2 (0.7)    |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態               |            |            |
| 末梢性浮腫                          | 113 (41.1) | 4 (1.5)    |
| 臨床検査                           |            |            |
| 血中コレステロール増加                    | 96 (34.9)  | 19 (6.9)   |
| 体重増加                           | 57 (20.7)  | 6 (2.2)    |
| 代謝及び栄養障害                       |            |            |
| 高コレステロール血症                     | 145 (52.7) | 27 (9.8)   |
| 高トリグリセリド血症                     | 155 (56.4) | 42 (15.3)  |
| 筋骨格系及び結合組織障害                   |            |            |
| 関節痛                            | 54 (19.6)  | 0          |
| 神経系障害                          |            |            |
| 浮動性めまい                         | 42 (15.3)  | 2 (0.7)    |
| 頭痛                             | 42 (15.3)  | 2 (0.7)    |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                   |            |            |
| 咳嗽                             | 47 (17.1)  | 0          |
| 呼吸困難                           | 64 (23.3)  | 12 (4.4)   |

重篤な有害事象は 89/275 例（32.4%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 22 例（8.0%）、発熱及び呼吸困難各 6 例（2.2%）、肺炎 5 例（1.8%）、心嚢液貯留、精神状態変化及



び肺塞栓症各 3 例（1.1%）であり、うち、肺炎及び精神状態変化各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 21/275 例（7.6%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性呼吸不全、呼吸困難及び呼吸不全各 2 例（0.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

### 7.3.2 海外第 I 相試験（1004 試験）

有害事象は 5/6 例（83.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/6 例（50.0%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、下痢 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.3 海外第 I 相試験（1005 試験）

有害事象は①本薬 100 mg の酢酸の溶媒和物製剤投与期、②本薬 100 mg の遊離塩基製剤投与期及び③本薬 100 mg のマレイン酸塩製剤投与期で、それぞれ①5/19 例（26.3%）、②6/19 例（31.6%）及び③3/19 例（15.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①2/19 例（10.5%）、②1/19 例（5.3%）及び③2/19 例（10.5%）に認められた。各期で発現率が 10%以上の有害事象は、本薬 100 mg の遊離塩基製剤投与期で頭痛 2 例（10.5%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.4 海外第 I 相試験（1007 試験）

有害事象は①本薬 50 mg 静脈内投与期及び②本薬 100 mg 経口投与期で、それぞれ①4/11 例（36.4%）及び②4/11 例（36.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①3/11 例（27.3%）及び②3/11 例（27.3%）に認められた。各期で発現率が 10%以上の有害事象は、①本薬 50 mg 静脈内投与期で頭痛 2 例（18.2%）、②本薬 100 mg 経口投与期で頭痛 2 例（18.2%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.5 海外第 I 相試験（1008 試験）

有害事象は①本薬（錠剤）100 mg 空腹時投与期、②本薬（錠剤）100 mg 高脂肪食摂取後投与期、③ラベプラゾール併用下での本薬（錠剤）100 mg 空腹時投与期及び④本薬（液剤）100 mg 空腹時投与期で、それぞれ①19/24 例（79.2%）、②15/23 例（65.2%）、③19/23 例（82.6%）及び④16/24 例（66.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①19/24 例（79.2%）、②15/23 例（65.2%）、③19/23 例（82.6%）及び④16/24 例（66.7%）に認められた。各期で発現率が 30%以上の有害事象は、ラベプラゾール併用下での本薬（錠剤）100 mg 空腹時投与期で頭痛 7 例（30.4%）であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は上記①、②及び③の各期で、それぞれ①1/24 例（4.2%）、②1/23 例（4.3%）及び③1/23 例（4.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ①第二度房室ブロック、②第一度房室ブロック及び③扁桃炎であり、うち、①第二度房室ブロック及び②第一度房室ブロックは、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.6 海外第 I 相試験 (1016 試験)

有害事象は①本薬の臨床試験用 25 mg 錠投与期、②本薬の市販予定用 25 mg 錠投与期、③本薬の市販予定用 50 mg 錠投与期及び④本薬の市販予定用 100 mg 錠投与期で、それぞれ①13/20 例 (65.0%)、②14/20 例 (70.0%)、③12/20 例 (60.0%) 及び④14/20 例 (70.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①12/20 例 (60.0%)、②11/20 例 (55.0%)、③10/20 例 (50.0%) 及び④13/20 例 (65.0%) に認められた。各期で発現率が 20%以上の有害事象は、本薬の市販予定用 25 mg 錠投与期で皮膚乾燥 5 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.7 海外第 I 相試験 (1011 試験)

有害事象は①本薬単独投与期、②リファンピシン単独投与期及び③本薬/リファンピシン投与期で、それぞれ①1/12 例 (8.3%)、②5/12 例 (41.7%) 及び③12/12 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①1/12 例 (8.3%)、②4/12 例 (33.3%) 及び③12/12 例 (100%) に認められた。各期で発現率が 30%以上の有害事象は、本薬/リファンピシン投与期で薬物性肝障害 12 例 (100%)、悪心 9 例 (75.0%) であった。

重篤な有害事象は本薬/リファンピシン投与期で 5/12 例 (41.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、薬物性肝障害 5 例 (41.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/リファンピシン投与期で 12/12 例 (100%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬物性肝障害 11 例 (91.7%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.8 海外第 I 相試験 (1012 試験)

有害事象は①本薬単独投与期、②イトラコナゾール単独投与期及び③本薬/イトラコナゾール投与期で、それぞれ①6/12 例 (50.0%)、②8/12 例 (66.7%) 及び③11/12 例 (91.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①5/12 例 (41.7%)、②8/12 例 (66.7%) 及び③11/12 例 (91.7%) に認められた。各期で発現率が 30%以上の有害事象は、イトラコナゾール単独投与期で下痢 5 例 (41.7%)、本薬/イトラコナゾール投与期で下痢及び頭痛各 5 例 (41.7%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、既存の ALK-TKI に対して抵抗性となることが知られている耐性変異を有す

る ALK 融合タンパクに対しても阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、承認条件も含めた製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 16 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg  
[一 般 名]                    ロルラチニブ  
[申 請 者]                    ファイザー株式会社  
[申請年月日]                平成 30 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を考慮すると、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (1001 試験) の第 II 相パートのコホート 2~5<sup>37)</sup> における奏効率等から、*ALK*-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと総合的に判断した。

- 本薬は癌細胞の増殖の本体 (Oncogenic driver) である *ALK* を標的とした阻害剤であり、分子的診断による理論的根拠に基づいた薬剤であること。
- 既存の *ALK*-TKI に耐性となる変異として報告されている G1202R<sup>38)</sup> 変異等を有する患者に対して奏効が認められたこと。

<sup>37)</sup> 第 II 相パートではコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、コホート 3B、4 及び 5 について、*ALK*-TKI 以外の化学療法歴の有無にかかわらず組み入れられた。

コホート 1 : 化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 2 : クリゾチニブによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 3A : クリゾチニブ及び 2 つ以下の化学療法による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 3B : クリゾチニブ以外の 1 つの *ALK*-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 4 : 2 つの *ALK*-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 5 : 3 つの *ALK*-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の患者

コホート 6 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者

<sup>38)</sup> 既存の *ALK*-TKI が投与された患者で認められた *ALK* のチロシンキナーゼ領域に生じた二次的な遺伝子変異であり、以下の遺伝子変異等が報告されている (Cancers 2018; 10: 62)。

L1196M : 1,196 番目のロイシンがメチオニンに置換、G1269A : 1,269 番目のグリシンがアラニンに置換、F1174L : 1,174 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換、C1156Y : 1,156 番目のシステインがチロシンに置換、L1152R : 1,152 番目のロイシンがアルギニンに置換、I1151T : 1,151 番目にスレオニンが挿入、S1206Y : 1,206 番目のセリンがチロシンに置換、I1171T : 1,171 番目のイソロイシンがスレオニンに置換、G1202R : 1,202 番目のグリシンがアルギニンに置換。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、ALK-TKIによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、QT 間隔延長、CNS 障害、肺炎、肝機能障害及びILDであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に加え、高脂血症及び心臓障害（QT 間隔延長を除く）の発現に注意すべきであると考ええるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調整等の適切な対応がなされ、かつILD等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬はALK-TKIによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、本薬の効能・効果を「ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、機構は、①化学療法歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないこと、②現時点において、本薬の延命効果に関する情報が得られていないこと等を考慮すると、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

なお、機構は、1001 試験の第Ⅱ相パートのコホート2～5に既存のALK-TKIに不耐容の患者11例が組み入れられ、うち、有効性が評価可能であった10例中4例で奏効が認められており、ALK-TKIに不耐容の患者も本薬の投与対象であると考ええるものの、他の多くの抗悪性腫瘍剤の効能・効果では「不耐容」に関して明示していないことを考慮し、申請効能・効果で設定されていた「ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の」を「ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した」に変更することとした。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- 本薬の効能・効果を上記のように設定した場合には、本薬の投与対象に既存の ALK-TKI に不耐容の患者が含まれるか明確でないことから、申請時に申請者が設定していたとおり、本薬の効能・効果を「ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することも一案である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門委員の意見を踏まえ、本薬の効能・効果については、申請どおり「ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することは受入れ可能と判断した。

以上より、機構は、上記のように効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定した上で、効能・効果を「ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

また、機構は、審査報告（1）の「6.R.3 CYP3A 誘導剤との併用投与について」の項における検討の結果、本薬とリファンピシンの併用については禁忌とし、リファンピシン以外の CYP3A 誘導剤との併用については可能な限り避けることを考慮する必要がある旨を添付文書の相互作用の項で注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するように指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、安全性検討事項として CNS 障害を設定し、CNS 障害のリスク因子を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とする、予定症例数 651 例、観察期間 52 週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、申請者の計画した内容にて調査を実施することで差し支えないと判断した。

また、本薬においては、既存の ALK-TKI が追加のリスク最小化活動として医薬品の使用条件（医師要件及び施設要件の設定、処方医師による患者又は家族への説明、薬局への協力依頼等）の設定の下で使用されている現状等も考慮し、既存の ALK-TKI と同様の追加のリスク最小化活動を実施することが適当と判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- 1011 試験において、本薬と強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与により、12 例すべての患者で中等度又は重度の肝機能障害が認められたこと等を考慮すると、本薬とリファンピシン以外の CYP3A 誘導剤との併用投与においても肝機能障害が発現する可能性がある。したがって、本薬と CYP3A 誘導剤との併用投与時の肝機能障害の発現状況についても情報収集することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項として、①CNS 障害及び②CYP3A 誘導剤との併用投与時の安全性を設定した上で、それぞれ①CNS 障害のリスク因子及び②CYP3A 誘導剤との併用投与が肝機能障害の発現に与える影響について検討する。
- 調査予定症例数については、CNS 障害のリスク因子の検討が可能となる予定症例数として、651 例と設定した（審査報告（1）7.R.6 参照）。また、1001 試験における肝機能障害の発現状況及び本薬と CYP3A 誘導剤との併用投与割合等を考慮すると、当該症例数の情報が収集された場合には、CYP3A 誘導剤との併用投与が肝機能障害の発現に与える影響についても検討可能である。
- 観察期間については、CNS 障害のリスク因子の検討が可能となる観察期間として、52 週間と設定した（審査報告（1）7.R.6 参照）。また、CYP3A 誘導剤との併用投与時の肝機能障害については、1011 試験において、全例でリファンピシンとの併用投与後 2 日以内に発現が認められていることから、当該観察期間にて検討可能である。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 49 及び 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、追加のリスク最小化活動として設定された医薬品の使用条件の設定については、既存の ALK-TKI における追加のリスク最小化活動の評価時等の適切な時期において、適宜継続の可否等を検討することが適切であるとする。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                                                            |                                                                                 |                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 重要な特定されたリスク                                                                        | 重要な潜在的リスク                                                                       | 重要な不足情報                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>CNS 障害</li><li>ILD</li><li>QT 間隔延長</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>膵炎</li><li>胚・胎児毒性</li><li>肝機能障害</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>肝機能障害患者への使用</li><li>CYP3A 誘導剤との併用時の安全性</li></ul> |
| 有効性に関する検討事項                                                                        |                                                                                 |                                                                                        |
| 該当なし                                                                               |                                                                                 |                                                                                        |

**表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                    | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul> | 該当なし         | <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医薬品の使用条件の設定</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul> |

**表 50 製造販売後調査計画の骨子（案）**

|        |                                                                                       |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | CNS 障害のリスク因子及び CYP3A 誘導剤との併用が肝機能障害の発現に与える影響を検討すること                                    |
| 調査方法   | 全例調査方式                                                                                |
| 対象患者   | 本薬が投与された全例                                                                            |
| 観察期間   | 52 週間                                                                                 |
| 予定症例数  | 651 例                                                                                 |
| 主な調査項目 | 安全性検討事項：CNS 障害及び CYP3A 誘導剤との併用時の安全性<br>上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等 |

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、実施医療機関の長に適切な時期に通知されていない。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。



[効能・効果]

ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]

通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警告]

本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. リファンピシンを投与中の患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

| 減量・中止する場合の投与量 |                               |
|---------------|-------------------------------|
| 減量レベル         | 投与量                           |
| 通常投与量         | 100 mg/日                      |
| 一次減量          | 75 mg/日                       |
| 二次減量          | 50 mg/日                       |
| 中止            | 50 mg/日で忍容性が得られない場合は投与を中止すること |

**副作用に対する休薬、減量及び中止基準**

| 副作用                                   | 程度 <sup>注1)</sup>                            | 処置                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肺炎                                    | アミラーゼ及びリパーゼの増加が Grade 2 以下で、画像検査で肺炎の所見を認める場合 | リパーゼ及びアミラーゼの増加が Grade 2 以下で、画像検査でベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                         |
|                                       | Grade 3 又は 4 の場合                             | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| 間質性肺疾患                                | Grade 1 で、症候性の場合                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。</li> <li>再発又は適切な治療を行っても 6 週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。</li> </ul>                                                     |
|                                       | Grade 2 の場合                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>再発又は適切な治療を行っても 6 週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。</li> </ul>                                               |
|                                       | Grade 3 又は 4 の場合                             | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| QT 間隔延長                               | Grade 3 の場合                                  | Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                                      |
|                                       | Grade 4 の場合                                  | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| 左室駆出率低下                               | Grade 3 又は 4 の場合                             | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| 房室ブロック                                | 第 1 度房室ブロック                                  | 症候性の場合：無症候性に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                              |
|                                       | 第 2 度房室ブロック                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>無症候性の場合：第 2 度房室ブロックが回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。</li> <li>症候性の場合：無症候性かつ第 1 度房室ブロック以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する<sup>注2)</sup>。</li> </ul> |
|                                       | 完全房室ブロック                                     | 無症候性かつ PR 間隔が 200 msec 未満に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する <sup>注2)</sup> 。                                                                                                                       |
| 中枢神経系障害（言語障害、記憶障害、睡眠障害及び認知障害を含む）、視覚障害 | Grade 1 の場合                                  | 同一用量で投与継続する又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                      |
|                                       | Grade 2 又は 3 の場合                             | Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                                      |
|                                       | Grade 4 の場合                                  | 投与を中止する。                                                                                                                                                                                         |
| 高脂血症（総コレステロール又はトリグリセリドの増加）            | Grade 3 の場合                                  | 同一用量で投与継続する又は Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。                                                                                                                                              |
|                                       | Grade 4 の場合                                  | Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                                                               |
| その他の非血液学的毒性                           | Grade 3 の場合                                  | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬 <sup>注3)</sup> し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。                                                                                                                        |
|                                       | Grade 4 の場合                                  | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬 <sup>注3)</sup> し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。                                                                                                                        |
| リンパ球減少症                               | Grade 3 又は 4 の場合                             | 同一用量で投与継続する <sup>注4)</sup> 又は Grade 1 以下もしくはベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。                                                                                                      |
| その他の血液学的毒性                            | Grade 3 又は 4 の場合                             | Grade 1 以下又はベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。                                                                                                                                       |

注 1) : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

注 2) : ペースメーカーを留置した場合は、同一用量で投与再開する。

注 3) : 無症候性の Grade 4 の高尿酸血症又は Grade 3 の低リン酸血症は投与継続可とする。また、適切な治療を行っても Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢が持続する場合は、用量調節を行う。

注 4) : 感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                  | 英語                                                             | 日本語                    |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------|
| A/G 比               | albumin/globulin Ratio                                         |                        |
| ALK                 | anaplastic lymphoma kinase                                     | 未分化リンパ腫キナーゼ            |
| ALK-TKI             | anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitor           | ALK チロシンキナーゼ阻害剤        |
| ALT                 | alanine aminotransferase                                       | アラニンアミノトランスフェラーゼ       |
| ALP                 | alkaline phosphatase                                           | アルカリホスファターゼ            |
| AST                 | aspartate aminotransferase                                     | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ    |
| ATP                 | adenosine triphosphate                                         | アデノシン三リン酸              |
| AUC <sub>ss</sub>   | area under the plasma concentration-time curve at steady state | 定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積  |
| AURKA               | aurora kinase A                                                |                        |
| BA                  | bioavailability                                                | バイオアベイラビリティ            |
| BCRP                | breast cancer resistance protein                               | 乳癌耐性タンパク               |
| BID                 | bis in die                                                     | 1 日 2 回                |
| BSA                 | bovine serum albumin                                           | ウシ血清アルブミン              |
| Ca                  | calcium                                                        | カルシウム                  |
| CI                  | confidence interval                                            | 信頼区間                   |
| Cl                  | chloride                                                       | 塩素                     |
| CNS                 | central nervous system                                         | 中枢神経系                  |
| CR                  | complete response                                              | 完全奏効                   |
| CrCL                | creatinine clearance                                           | クレアチニンクリアランス           |
| CPP                 | critical process parameter                                     | 重要工程パラメータ              |
| CQA                 | critical quality attribute                                     | 重要品質特性                 |
| CYP                 | cytochrome P450                                                | シトクロム P450             |
| <sup>14</sup> C 標識体 |                                                                | <sup>14</sup> C 標識した本薬 |
| DLT                 | dose limiting toxicity                                         | 用量制限毒性                 |
| DMSO                | dimethyl sulfoxide                                             | ジメチルスルホキシド             |
| EGFR                | epidermal growth factor receptor                               | 上皮増殖因子受容体              |
| ELISA               | enzyme-linked immunosorbent assay                              | 酵素免疫測定                 |
| EML4                | echinoderm microtubule-associated protein-like 4               | 微小管会合タンパク 4            |
| ERK                 | extracellular signal-regulated kinase                          | 細胞外シグナル調節キナーゼ          |
| FER                 | FER tyrosine kinase                                            |                        |
| FES                 | FES proto-oncogene, tyrosin kinase                             |                        |
| FIG                 | fused in glioblastoma                                          |                        |
| F <sub>rel</sub>    | relative bioavailability                                       | 相対的バイオアベイラビリティ         |
| FRET                | fluorescence resonance energy transfer                         | 蛍光共鳴エネルギー移動            |
| FRK                 | fyn related Src family tyrosine kinase                         |                        |
| GC                  | gas chromatography                                             | ガスクロマトグラフィー            |
| GGT                 | gamma-glutamyltransferase                                      | γ-グルタミルトランスフェラーゼ       |
| GLDH                | glutamate dehydrogenase                                        | グルタミン酸デヒドロゲナーゼ         |
| HCl                 | hydrochloric acid                                              | 塩酸                     |
| hERG                | human ether-a-go-go related gene                               | ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| HSP90               | Heat shock protein 90                                          |                        |

|                      |                                                                                                            |                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ICH                  | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use        | 医薬品規制調和国際会議                                             |
| ICH Q1E ガイドライン       |                                                                                                            | 「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号) |
| ILD                  | interstitial lung disease                                                                                  | 間質性肺疾患                                                  |
| IR                   | infrared absorption spectrum                                                                               | 赤外吸収スペクトル                                               |
| K <sub>a</sub>       | absorption rate constant                                                                                   | 吸収速度定数                                                  |
| K <sub>i</sub>       | inhibition constant                                                                                        | 阻害定数                                                    |
| K <sub>I</sub>       | inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate                                                  | 最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度                             |
| KIF5B                | kinesin family member 5B                                                                                   |                                                         |
| k <sub>inact</sub>   | maximum inactivation rate constant                                                                         | 最大不活性化速度定数                                              |
| LC                   | liquid chromatography                                                                                      | 液体クロマトグラフィー                                             |
| 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                                     |
| LCK                  | lymphocyte-specific protein tyrosine kinase                                                                |                                                         |
| LIC                  | lead-in cohort                                                                                             | リードインコホート                                               |
| LTK                  | leukocyte receptor tyrosine kinase                                                                         |                                                         |
| LVEF                 | left ventricular ejection fraction                                                                         | 左室駆出率                                                   |
| MATE                 | multidrug and toxin extrusion                                                                              | 多剤排出トランスポーター                                            |
| MedDRA               | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                               | ICH 国際医薬用語集                                             |
| MRI                  | magnetic resonance imaging                                                                                 | 磁気共鳴映像法                                                 |
| mRNA                 | messenger ribonucleic acid                                                                                 | メッセンジャーリボ核酸                                             |
| MTD                  | maximum tolerated dose                                                                                     | 最大耐量                                                    |
| Na                   | sodium                                                                                                     | ナトリウム                                                   |
| NADPH                | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen                                                       | 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ<br>ン酸                            |
| NCCN ガイドライン          | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer |                                                         |
| NCI-CTCAE            | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events                                   |                                                         |
| NCI-ODWG             | National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group                                                  |                                                         |
| NE                   | not evaluable                                                                                              | 評価不能                                                    |
| NMR                  | nuclear magnetic resonance spectrum                                                                        | 核磁気共鳴スペクトル                                              |
| NSCLC                | non-small cell lung cancer                                                                                 | 非小細胞肺癌                                                  |
| NTRK                 | neurotrophic receptor tyrosine kinase                                                                      |                                                         |
| OAT                  | organic anion transporter                                                                                  | 有機アニオントランスポーター                                          |
| OATP                 | organic anion transporting polypeptide                                                                     | 有機アニオン輸送ポリペプチド                                          |
| OCT                  | organic cation transporter                                                                                 | 有機カチオントランスポーター                                          |
| OS                   | overall survival                                                                                           | 全生存期間                                                   |
| P <sub>app A→B</sub> | apparent permeability in apical to basolateral direction                                                   | 頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数                                    |
| P <sub>app B→A</sub> | apparent permeability in basolateral to apical direction                                                   | 側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数                                    |

|                |                                                    |                                           |
|----------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| PAR            | proven acceptable range                            | 立証された許容範囲                                 |
| PD             | progressive disease                                | 進行                                        |
| PEG            | polyethylene glycol                                | ポリエチレングリコール                               |
| PFS            | progression free survival                          | 無増悪生存期間                                   |
| P-gp           | P-glycoprotein                                     | P-糖タンパク                                   |
| PK             | pharmacokinetics                                   | 薬物動態                                      |
| PPI            | proton pump inhibitors                             | プロトンポンプ阻害剤                                |
| PPK            | population pharmacokinetics                        | 母集団薬物動態解析                                 |
| PPK/PD         | population pharmacokinetics/pharmacodynamics       | 母集団薬物動態/薬力学                               |
| PR             | partial response                                   | 部分奏効                                      |
| PS             | performance status                                 | パフォーマンスステータス                              |
| PT             | preferred term                                     | 基本語                                       |
| PTK2           | protein tyrosine kinase 2                          |                                           |
| PTK2B          | protein tyrosine kinase 2 beta                     |                                           |
| PTP            | press through packaging                            |                                           |
| PXR            | pregnane X receptor                                | pregnane X 受容体                            |
| QbD            | quality by design                                  | クオリティ・バイ・デザイン                             |
| QD             | quaque die                                         | 1 日 1 回                                   |
| (Q)SAR         | (quantitative)structure-activity relationship      | (定量的) 構造活性相関                              |
| QTcF           |                                                    | Fridericia 法により補正した QT 間隔                 |
| ΔQTcF          |                                                    | QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差                |
| RECIST         | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors       | 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン                    |
| ROS1           | c-ros oncogene 1                                   |                                           |
| RP2D           | recommended Phase II dose                          | 第Ⅱ相パートの推奨用量                               |
| SD             | stable disease                                     | 安定                                        |
| SLC34A2        | solute carrier family 34 member 2                  |                                           |
| SOC            | system organ class                                 | 器官別大分類                                    |
| STAT3          | signal transducer and activator of transcription 3 |                                           |
| TNK2           | tyrosine kinase non receptor 2                     |                                           |
| UGT            | uridine diphosphate glucuronosyl transferase       | ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素                        |
| ULN            | upper limit of normal                              | 正常上限                                      |
| UV/VIS         | ultraviolet/visible spectrum                       | 紫外可視吸収スペクトル                               |
| UV-A           | ultraviolet A                                      | 紫外線 A 波                                   |
| UV-B           | ultraviolet B                                      | 紫外線 B 波                                   |
| V <sub>2</sub> | volume of distribution of the central compartment  | 中央コンパートメント分布容積                            |
| 申請             |                                                    | 製造販売承認申請                                  |
| 機構             |                                                    | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                        |
| アレクチニブ         |                                                    | アレクチニブ塩酸塩                                 |
| 国内診療ガイドライン     |                                                    | 肺癌診療ガイドライン 2017 年版 IV 期非小細胞肺癌薬物療法 日本肺癌学会編 |
| 1001 試験        |                                                    | B7461001 試験                               |
| 1004 試験        |                                                    | B7461004 試験                               |
| 1005 試験        |                                                    | B7461005 試験                               |

|                 |  |                 |
|-----------------|--|-----------------|
| 1006 試験         |  | B7461006 試験     |
| 1007 試験         |  | B7461007 試験     |
| 1008 試験         |  | B7461008 試験     |
| 1009 試験         |  | B7461009 試験     |
| 1010 試験         |  | B7461010 試験     |
| 1011 試験         |  | B7461011 試験     |
| 1012 試験         |  | B7461012 試験     |
| 1016 試験         |  | B7461016 試験     |
| 本薬              |  | ロルラチニブ          |
| 本薬/イトラ<br>コナゾール |  | 本薬とイトラコナゾールとの併用 |
| 本薬/リファ<br>ンピシン  |  | 本薬とリファンピシンとの併用  |
| ラベプラゾ<br>ール     |  | ラベプラゾールナトリウム    |