TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 8
1.1. 肺癌 8
1.2. ALK 陽性 NSCLC 患者の治療選択肢 8
1.3. ロルラチニブ 10
1.4. ロルラチニブの臨床開発計画 11
1.5. 規制当局との協議 12
2. 生物薬剤学に関する概括評価 13
3. 臨床薬理に関する概括評価 15
3.1. 薬物動態 15
3.1.1. 単回投与したときの薬物動態 15
3.1.2. 反復投与したときの薬物動態 15
3.1.3. 吸収，分布，代謝および排泄 16
3.1.3.1. 吸収 16
3.1.3.2. 分布およびタンパク結合 16
3.1.3.3. 代謝 17
3.1.3.4. 排泄 17
3.1.4. 母集団薬物動態解析 17
3.1.5. 内因性要因の影響 18
3.1.6. 薬物相互作用 18
3.1.7. 曝露-反応の関連性 19
3.1.8. 臨床薬理データに基づく用量調節 19
4. 有効性の概括評価 22
4.1. 治験デザイン 22
4.2. 解析対象集団 25
4.3. 有効性の評価項目および統計手法 25
4.4. 患者の内訳 26
4.5. 有効性解析に含めた患者 27
4.6. ロルラチニブの投与期間 28

4.7. ベースライン時の人口統計学的特性 29
4.8. 有効性の結果 29
4.8.1. 第 1 相パート 29
4.8.2. 第 2 相パート 30
4.8.2.1. 奏効率および奏効期間 30
4.8.2.2. 頭蓋内病変の奏効率および奏効期間 38
4.8.2.3. 頭蓋内病変の奏効と全般的な奏効の関係 47
4.8.2.4. 効果判定の不一致率 47
4.8.2.5. 有効性の主な副次評価項目 47
4.8.2.6. 奏効までの期間 47
4.8.2.7. 無増悪生存期間 48
4.8.2.8. 全生存期間 48
4.8.3. 100 mg QD 投与患者 48
4.8.3.1. 奏効率および奏効期間 48
4.8.3.2. 頭蓋内病変の奏効率および奏効期間 49
4.8.3.3. 効果判定の不一致率 50
4.8.3.4. 奏効までの期間（主な副次評価項目） 50
4.8.4. 患者報告アウトカム 51
4.8.5. バイオマーカー評価 52
4.8.6. 部分集団の解析 53
4.8.6.1. 年齢，性別，人種 53
4.8.6.2. ALK 阻害剤による前治療歴別の奏効率 53
4.9. 有効性のまとめ 55
5. 安全性の概括評価 56
5.1. B7461001 試験における用量検討 56
5.2. 治験対象集団のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 57
5.3. 医薬品への曝露 57
5.4. 比較的よく見られる有害事象 58
5.5. 死亡 63
5.6. その他の重篤な有害事象 64
5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象 64
5.8. 特に注目すべき有害事象 65

5.8.1. 高脂血症［高コレステロール血症（集）および高トリグリセリド血症（集）］ 65
5.8.2. 浮腫（集） 66
5.8.3. 末梢性ニューロパチー（集） 66
5.8.4. CNS への影響 67
5.8.5. 体重増加 68
5.8.6. 視覚障害（集） 69
5.8.7. 肝機能検査値上昇 69
5.8.8. QTc 間隔延長 70
5.8.9. 間質性肺疾患／肺臓炎 70
5.8.10. 房室ブロック 70
5.8.11. 膵炎 71
5.9. 臨床検査値異常および安全性に関連する他の観察項目 71
5.10. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の所見 73
5.11. 特別な患者集団および状況下における安全性 73
5.12. 市販後データ 77
5.13. 安全性のまとめ 77
6. ベネフィットとリスクに関する結論 78
6.1. ベネフィット 78
6.2. リスク 80
6.3. 結論 81
7. 参考文献 82

LIST OF TABLES

Table 1. クリゾチニブ（±化学療法）の治療歴を有する ALK 陽性患者における第 2 世代 ALK 阻害剤の奏効率ならびに頭蓋内奏効率 9
Table 2. ロルラチニブの臨床試験一覧 11
Table 3. ロルラチニブの生物薬剤学試験の一覧 14
Table 4. 有効性の評価項目および統計手法の概要 26
Table 5. ALK 陽性 NSCLC 患者の内訳：B7461001 試験 27
Table 6. ICR 判定に基づき評価した ALK 陽性 NSCLC 患者の有効性コホート：第 1 相パート，第 2 相パートおよび 100 mg QD 投与患者（全体および日本人集団） 28

Table 7. ALK 陽性 NSCLC 患者における投与期間：第 1 相パートおよび第 2 相パート（ITT 集団）..... 29
Table 8. ALK 陽性 NSCLC 患者における最良総合効果 : 第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）..... 32
Table 9. ALK 陽性 NSCLC 患者における最良総合効果 : 第 2 相パート（拡大コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）..... 32
Table 10. 奏効例における奏効期間：第 2 相パート（ITT 集団，ICR 判定）..... 33
Table 11. 奏効例における奏効期間：第 2 相パート（日本人 ITT 集団，ICR 判定）..... 34
Table 12. 頭蓋内病変の最良総合効果 : 第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）..... 40
Table 13. 頭蓋内病変の最良総合効果：第 2 相パート（拡大コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）..... 40
Table 14. 奏効例における頭蓋内病変の奏効期間 : 第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）..... 41
Table 15. 奏効例における頭蓋内病変の奏効期間 : 第 2 相パート（拡大コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）..... 41
Table 16. 測定可能な頭蓋内病変が認められた ALK 陽性 NSCLC 患者における頭蓋内病変の最良総合効果：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）..... 42
Table 17. 測定可能な頭蓋内病変が認められた ALK 陽性 NSCLC 患者の奏効例における頭蓋内病変の奏効期間：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）..... 43
Table 18. 奏効までの期間：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）..... 48
Table 19. ALK 陽性 NSCLC 患者における最良総合効果 : 100 mg QD 投与患者（ICR 判定）..... 49
Table 20. ALK 陽性 NSCLC 患者における頭蓋内病変の最良総合効果 : 100 mg QD 投与患者（ICR 判定）..... 49
Table 21. 奏効例における頭蓋内病変の奏効期間：100 mg QD 投与患者（ICR 判定）..... 50
Table 22. ALK 阻害剤による前治療歴別の奏効率（ICR 判定）..... 54
Table 23. 特定の ALK 阻害剤の治療歴を有する患者別の奏効率（ICR 判定）..... 54
Table 24. 100 mg QD 投与患者に認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象（因果関係を問わない有害事象の全 Grade で発現頻度 10%以上，基本語または集積用語別）：安全性解析対象集団..... 59
Table 25. 日本人集団に認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象（全 Grade で発現頻度 10%以上，基本語または集積用語別）：安全性解析対象集団..... 61

Table 26. ロルラチニブによる副作用一覧：100 mg QD 投与患者（安全性解析対象集団） 63
Table 27. ALK 阻害剤による前治療歴別の安全性（因果関係を問わない） 76
Table 28. 特定の ALK 阻害剤の前治療歴を有する患者別の安全性（因果関係を問わない） 76

LIST OF FIGURES

Figure 1. B7461001 試験のデザイン 23
Figure 2. 腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの ITT 集団，ICR 判定） 35
Figure 3 腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定） 36
Figure 4. 腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの ITT 集団，ICR 判定） 37
Figure 5. 腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定） 38
Figure 6. 頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する ITT 集団，ICR 判定） 44
Figure 7. 頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する日本人 ITT 集団，ICR 判定） 45
Figure 8. 頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する ITT 集団，ICR 判定） 46
Figure 9. 頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する日本人 ITT 集団，ICR 判定） 47

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AAG	α1-acid glycoprotein：α1-酸性糖タンパク
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinite time：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration versus time interval from time zero through the dosing interval：投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BID	twice daily：1 日 2 回
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	peak plasma concentration：最高血漿中濃度
CL	clearance：クリアランス
CNA	circulating nucleic acid：循環遊離核酸
CNS	central nervous system：中枢神経系
CR	complete response：完全奏効
CSF	cerebrospinal fluid：脳脊髄液
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DR	duration of response：奏効期間
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EC	Ethics Committee：倫理委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eDISH	evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity：薬剤誘発性重篤な肝毒性の評価
EOP1	End of Phase 1
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EXP	expansion：拡大
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
hPXR	human pregnane X receptor：ヒト pregnane X 受容体
HSA	human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC	intracranial：頭蓋内
IC_{50}	50% inhibitive concentration：50%阻害濃度
IC DR	intracranial duration of response：頭蓋内病変の奏効期間
IC ORR	intracranial objective response rate：頭蓋内病変の奏効率
IC TTR	intracranial time to tumor response：頭蓋内病変の奏効までの期間
ICH	International Council for Harmonisation：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICR	Independent Central Review：独立画像評価委員会
IRB	Institutional Review Board：治験審査委員会

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ITT	intention-to-treat
Ki	inhibition constant：阻害定数
LIC	lead-in cohort：リードインコホート
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MAA	Marketing Authorization Application
MATE	multidrug and toxin extrusion protein：多剤毒素排出タンパク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
ORR	objective response rate (the objective response for the study population)：奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：（疾患）進行，増悪
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PMAR	Population Modeling Analysis Report：母集団モデル解析報告書
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
QD	once daily：1 日 1 回
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction：Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QOL	quality of life：生活の質
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：c-ros 癌遺伝子
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相パートの推奨用量
SD	stable disease：安定
TQT	thorough QT
TTR	time to tumor response：奏効までの期間
UDP	uridine diphosphate：ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	upper limit of normal：基準値上限

1. 製品開発の根拠

本 2.5 項では，1 レジメン以上の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）チロシンキナーゼ阻害剤（ALK 阻害剤）の治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性（ALK 陽性）非小細胞肺癌（NSCLC）成人患者の治療に，ロルラチニブ［ALK および c-ros 癌遺伝子（ROS1）チロシンキナーゼに対する選択的なアデノシン三リン酸（ATP）競合性，脳浸透性，低分子阻害剤 [1,2]］を使用する根拠として，臨床試験で得られた有効性，安全性および臨床薬理を要約する。本項に要約した臨床成績は，主に現在進行中の B7461001 試験で得られたものであり，データカットオフ日（2017 年 3 月 15 日）時点のものである。本項で要約した有効性の成績は，1 レジメン以上の ALK 阻害剤治療を受けた ALK 陽性 NSCLC 患者から得られたものであり，安全性データは B7461001 試験全体で 100 mg 1 日 1 回（QD）投与を受けた ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者から得られたものである。また, 参考資料である 7 つの臨床薬理試験（B7461004, B7461005, B7461007, B7461008, B7461011, B7461012 および B7461016 試験）で得られたデータも一部含めた。申請資料に含めた計 8 つの臨床試験には，2017 年 3 月 15 日のデータカットオフ日時点でロルラチニブの投与を受けた B7461001 試験に参加した合計 332 人の患者，7 つの臨床薬理試験に参加した 112 人の健康被験者が含まれる。

1.1. 肺癌

肺癌は全世界的に罹患率が高く死亡数が最も多い癌腫であり，肺癌によって死亡に至る患者数は乳癌，大腸癌および前立腺癌の合計よりも多いと報告されている。GLOBOCAN によると，2012 年における全世界の肺癌発症率は，10 万人当たり 23.1 人であり，男性のほうが女性よりも発症率が高かった（34.2 vs. 13.6 人/10 万人）[3]。肺癌患者の約 80%～85%は NSCLC であり [4]，大多数の NSCLC 患者は手術不能な局所進行（ステージ IIIB）を呈するか，転移（ステージ IV）により根治治療が望めない状態にある。

厚生労働省による「統計情報・白書」の「平成 26 年（2014）患者調査の概況」では，「気管，気管支及び肺の悪性新生物」の総患者数は 146,000 人であり，このうち 80%の約 116,800 人が NSCLC と推定される [5]。本邦における 2014 年のがんによる死亡者数（約 368,000 人）のうち，肺癌による死亡者数は約 20%の約 73,000 人を占め，1998 年以降がんによる死亡者数第 1 位が続いている [6]。また，年齢調整死亡率の推移では，肺癌の死亡率は横ばいであり，今なお予後不良であることがうかがえる。本邦における病期ステージⅣ期で化学療法が適応となる NSCLC 患者の 5 年生存率は，5%と報告されている [7]。

1.2. ALK 陽性 NSCLC 患者の治療選択肢

大部分の ALK 陽性 NSCLC 患者において，クリゾチニブは有効な治療選択肢であり，NCCN ガイドラインおよび日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン 2016 年版で推奨されている。一方で，患者の中にはクリゾチニブにより臨床的なベネフィットが得られない内因性耐性を有する患者も存在し，また，治療初期にはベネフィットが得られるが治療中に耐性を生じる（獲得耐性）患者も存在する [8]。このようなクリゾチニブ治療が困難となる状況を解決するために，セリチニブやアレクチニブ，brigatinib といった第 2 世代の ALK 阻害剤の開発が進められ，頭蓋内奏効を含む抗腫瘍効果および忍容可能な安全性プロファイルが示されている（Table 1）。

Table 1.　クリゾチニブ（±化学療法）の治療歴を有する ALK 陽性患者における第 2 世代 ALK 阻害剤の奏効率および頭蓋内奏効率

	Ceritinib	Alectinib[b]		Brigatinib[c]	
	ASCEND-1	NP28761	NP28673	ALTA 90 mg	ALTA 180 mg
No. of patients, N	163[a]	87	138	112	110
ORR by ICR, %	44[a]	38	44	48.0	53.0
(95% CI)	(36, 52)	(28, 49)	(36, 53)	(39, 58)	(43 to 62)
DOR by ICR, median (months), (95% CI)	7.4[a] (5.4, 10.1)			13.8 (7.4-NE)	13.8 (9.3-NE)
Patients with measurable brain metastases at baseline, n	28[d]	51[e]		26	18
IC-ORR, %	36[d]	61[e]		42	67
(95% CI)	(19, 56)	(46, 74)		(23, 63)	(41, 87)
IC-DOR by ICR, median (months), (95% CI)	11·1 (2·8–NE)[d]	9.1 (5.8-NE)[e]		NE (1.9+-9.2+)[f]	5.6 (1.9+-9.2+)[f]

Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; DOR=duration of response; IC-DOR=intracranial duration of response; IC-ORR=intracranial objective response rate; ICR=Independent Central Review; NE=not estimable; ORR=objective response rate; TKI=tyrosine kinase inhibitor; USPI=United States Prescribing Information.

a. ZYKADIA USPI, July 2017.
b. ALECENSA USPI, November 2016.
c. ALUNBRIG USPI, April 2017.
d. Kim D et al, Lancet Oncol 2016.
e. Pooled data from NP28761 and NP28673.
f. Range.

第 2 世代 ALK 阻害剤の登場により治療は進歩しているものの，脳転移の出現等により第 2 世代 ALK 阻害剤の継続が困難な患者が存在し，ALK 陽性 NSCLC は依然として完治に至らない疾患である。ALK 阻害剤投与中に生じる多様な耐性変異を克服し，脳移行性を高めた新たな ALK 阻害剤に対する医療ニーズは高く，特に第 2 世代の ALK 阻害剤に抵抗性または不耐容の ALK 陽性 NSCLC 患者に対する新たな治療選択肢が切望されている。以下に現在の医療上の課題を要約する。

（1）耐性獲得：

クリゾチニブと同様に，第 2 世代 ALK 阻害剤治療後に ALK キナーゼ領域に耐性変異が生じることが報告されている[9]。セリチニブやアレクチニブ，brigatinib といった第 2 世代 ALK 阻害剤の治療後に出現する耐性変異の割合は 53%～71%と報告され，クリゾチニブ治療時と比べて 20%も高い[10]。耐性変異のうち主なものは G1202R であり，続いて F1174L/C，I1171T および E1210K が報告されている[10,11,12,13,14,15]。第 2 世代 ALK 阻害剤を使用した場合でも，多様な耐性変異が出現することやバイパス経路が活性化すること等[10,11,12,16,17]により，治療の困難さは依然として解消されていない。

（2）第 2 世代 ALK 阻害剤使用後の治療選択肢不足：

第 2 世代 ALK 阻害剤を 1 次治療または 2 次治療として使用した場合の後治療として，エビデンスを確立し承認された ALK 阻害剤はなく，当該患者集団の標準治療は化学療法剤と考えられる。

第 2 世代 ALK 阻害剤の治療歴がある患者に化学療法を投与した際の治療成績は現時点で得られていないが，クリゾチニブと白金製剤併用化学療法の治療歴を有する ALK 陽性患者を対象とした第 2 世代 ALK 阻害剤と化学療法の比較試験の成績が報告されている。アレクチニブと単剤化学療法を比較する第 3 相 ALUR 試験（35 例）において，化学療法群の奏効率（ORR）は 11.4%［独立画像評価委員会（ICR）判定，95%信頼区間（CI）非公開］であり，脳転移に対する奏効は 1 例も認められなかった。また，奏効期間（DR）の中央値は 2.7 ヵ月（95%CI 非公開），無増悪生存期間（PFS）の中央値は 1.6 ヵ月（95%CI 非公開）であった [18]。クリゾチニブと単剤化学療法を比較する ASCEND-5 試験において，化学療法群の ORR は 6.9%，頭蓋内奏効率（IC ORR）は 5.0%であった [19]。このように化学療法剤の有効性は限定的である一方で, 概して副作用は重く，患者の負担となる。

近年，ペムブロリズマブやニボルマブといった免疫チェックポイント阻害剤が NSCLC の治療薬として承認された。これまでに ALK 陽性 NSCLC 患者に免疫チェックポイント阻害剤が有効であると報告した前向き研究結果はなく，レトロスペクティブな解析結果では，ALK 陽性 NSCLC 患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与した際の奏効率は低いと報告されている [10]。これらの状況から，ALK 耐性機序を克服でき，長期的な疾患制御および中枢神経系（CNS）転移にも活性を示すことにより患者の予後を改善する新たな薬剤が医療現場から求められている。

1.3. ロルラチニブ

ファイザー社はクリゾチニブで得た経験をもとに，より強力で選択性が高く，当時知られていたすべての耐性変異を克服し，血液脳関門を通過して脳内で臨床上有効な薬物濃度が得られる次世代の ALK/ROS1 阻害剤の開発に着手した。立体構造情報に基づく薬剤設計に基づき，物理化学的性質を最適化することで，ALK および ROS1 キナーゼに対する強力で選択的な ATP 競合的低分子阻害剤であるロルラチニブを創製した [1]。

In vitro および in vivo モデルを用いた非臨床試験では, ロルラチニブは ALK およびクリゾチニブ, アレクチニブ，セリチニブまたは brigatinib に耐性となった変異型 ALK に対し強力かつ選択的な阻害活性を示し，さらに血液脳関門通過能を示した [1,2,10,14,20]。In vitro では，組み換え酵素および細胞を用いたアッセイにおいて，野生型 ALK および 15 種類の変異型 ALK のキナーゼの触媒活性を強力に阻害した［阻害定数（Ki）または 50%阻害濃度（IC_{50}）は<0.07 nmol/L～113 nmol/L の範囲であった］[2,10]。クリゾチニブや第 2 世代 ALK 阻害剤であるセリチニブ，アレクチニブと比べ, ロルラチニブの野生型および変異型 ALK に対する阻害活性は大幅に改善されている [2]。様々な ALK 変異を発現する組み換え H3122 ヒト NSCLC 細胞および Ba/F3 細胞においても，ロルラチニブは強力な増殖抑制およびアポトーシス誘導能を示した（IC_{50} = 2.4 nmol/L～80 nmol/L）。In vivo では, EML4-ALK, EML4-ALK^{L1196M}, EML4-ALK^{G1269A}, EML4 ALK^{G1202R}, EML4-ALK^{I1171T}, または NPM-ALK を発現する腫瘍を移植したマウス異種移植モデルにおいて, nmol/L 単位の非結合型血漿中濃度で顕著な抗腫瘍効果を示した。

以上の非臨床試験成績より，クリゾチニブ，セリチニブまたアレクチニブの治療後に腫瘍が進行した，あるいは脳転移を来した患者も含む ALK 融合遺伝子陽性腫瘍を有する患者の治療にロルラチニブが有効であることが示唆される。

1.4. ロルラチニブの臨床開発計画

ロルラチニブは ALK 陽性 NSCLC 患者の治療薬として開発中の薬剤である。ロルラチニブの臨床試験を Table 2 に示す。このほかに，未治療の ALK 陽性 NSCLC 患者を対象としたロルラチニブとクリゾチニブを比較する国際共同第 3 相試験（B7461006）が進行中であり，現在は患者組み入れ段階にある。

Table 2. ロルラチニブの臨床試験一覧

Study Number	Study Design	Study Population	Actual Number who Received Lorlatinib[a]	Status[b]
Studies Included in this Regulatory Submission				
B7461001	Phase 1/2 patient safety and efficacy study	Patients with ALK-or ROS1-positive NSCLC	Phase 1: 54[c] Phase 2: 275[c] Japanese LIC: 3[c]	Ongoing (Enrollment complete; Interim CSR available)
B7461004	Mass balance study	Healthy subjects	6	Completed
B7461005	Relative bioavailability study	Healthy subjects	20	Completed
B7461007	Absolute bioavailability study	Healthy subjects	11	Completed
B7461008	Food effect, PPI interaction, and relative bioavailability study	Healthy subjects	27	Completed
B7461011	Rifampin DDI study	Healthy subjects	12	Completed
B7461012	Itraconazole DDI study	Healthy subjects	16	Completed
B7461016	Bioequivalence study	Healthy subjects	20	Completed

Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CSR=clinical study report; DDI= drug-drug interaction; LIC=lead-in cohort; NSCLC=non-small cell lung cancer; PPI= proton pump inhibitor.
a. Number refers to the actual number of patients or subjects treated, and for all other study statuses, the planned number of patients to be treated is indicated..
b. Completed status denotes that a final clinical study report (CSR) is available
c. As of the data cutoff date of 15 March 2017.

本 2.5 項の冒頭で述べたように，今回の製造販売承認申請で用いる臨床データパッケージには，NSCLC 患者を対象とした 1 つの臨床試験（B7461001）と 7 つの臨床薬理試験（B7461004, B7461005, B7461007，B7461008，B7461011，B7461012 および B7461016）が含まれる。評価資料は，ALK 陽性 NSCLC 患者における有効性，安全性，PK を評価した B7461001 試験とした。

本邦においては，クリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブの 3 剤が ALK 陽性患者に対する治療薬として承認されているものの，ALK 阻害剤に抵抗性または不耐容となった患者の治療選択肢は限られている。第 2 世代の ALK 阻害剤に抵抗性または不耐容の ALK 陽性 NSCLC 患者における化学療法剤の限定的な臨床成績も踏まえると，B7461001 試験で得られたロルラチニブの有効性は有望であり，「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」を申請効能として，医薬品製造販売承認申請することは妥当と考えた。

臨床試験で準拠したガイダンス

ALK 陽性 NSCLC の治療薬であるロルラチニブの臨床開発計画は，関連する規制要件およびガイダンスに従って計画し，試験を実施し，データを解析した。抗がん剤に関連する指針として，米国食品医薬局（FDA）の「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics」，「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biological Products」，「Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications」および欧州医薬品庁（EMA）による「Guidance on Evaluation of Anticancer Medicinal Product in Man」およびそれに関連する付録 1 などがある [21,22,23,24]。

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

治験実施医療機関においては，治験実施について治験審査委員会（IRB）または倫理委員会（EC）の承認を得た。また，治験に参加するすべての患者・被験者より治験参加前に書面による同意を得た。治験は各国の規制要件を遵守して実施した。

1.5. 規制当局との協議

米国

2015 年 6 月，ロルラチニブは ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC の治療薬として，米国 FDA よりオーファンドラッグの指定を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月，FDA と End of Phase 1（EOP1）/ Pre-Phase 3 meeting を実施した。

2017 年 4 月，ロルラチニブは 1 レジメン以上の ALK 阻害剤の治療歴を有する ALK 陽性転移性 NSCLC 患者の治療薬として，FDA より Breakthrough Therapy に指定された。

20[redacted] 年 [redacted] 月，FDA と Pre-NDA meeting を実施した。

欧州

20[redacted] 年 [redacted] 月，EMA とロルラチニブの臨床開発に関する Scientific Advice を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月，Marketing Authorization Application（MAA）Letter of Intent を提出した。

欧州における申請前手続きの一環として以下の会議を行った。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月：CHMP Rapporteur との面談（デンマーク Medicine Agency にて），Co-Rapporteur との面談（イタリア Medicine Agency にて）
- 20[redacted] 年 [redacted] 月：EMA との面談

日本

本邦では，B7461001 試験で得られた良好な臨床成績に基づき，「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」を効能効果とした製造販売承認申請を行うことについて 20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品申請前相談を行った。相談の結果，相談者が提示する臨床データパッケージ（案）をもって承認申請を行うことは可能との助言を得た。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ロルラチニブの市販用錠剤は，遊離塩基の無水物（結晶形 7）のロルラチニブ原薬を 25 mg または 100 mg 含有する即放性の経口フィルムコーティング錠である。開発段階においては，生物薬剤学試験および臨床薬理試験を実施するために，市販用錠剤とは別に静注用液剤，簡易経口液剤および簡易錠剤を開発したが，これらの製剤は患者を対象とした臨床試験では使用しなかった。ALK 陽性または ROS1 陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした B7461001 試験において，第 1 相パートではロルラチニブの酢酸溶媒和物（結晶形 3）を原薬とする非コーティング錠を使用し，第 2 相パートではロルラチニブの遊離塩基の無水物（結晶形 7）を原薬とする白色のフィルムコーティング錠（第 2 相試験用錠剤）を使用した。

ロルラチニブの臨床開発プログラムで健康被験者を対象に実施した生物薬剤学試験 4 試験の概要を Table 3 に示す。B7461005 試験は，ロルラチニブの遊離塩基の無水物またはマレイン酸塩を用いた 2 種類の簡易錠剤の酢酸溶媒和物を用いた即放性の錠剤に対する相対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価するために実施した。B7461007 試験は，ロルラチニブの静脈内投与に対する経口投与の絶対的 BA を評価するために実施した。B7461008 試験は，ロルラチニブの PK に対する食事およびプロトンポンプ阻害薬の影響を評価するために，また，ロルラチニブの簡易経口液剤の第 2 相試験用錠剤に対する相対的 BA を評価するために実施した。B7461016 試験は，ロルラチニブの第 2 相試験用錠剤（対照製剤：25 mg 錠×4）に対する 3 種類の含量の市販用錠剤（試験製剤：25 mg 錠×4，50 mg 錠×2 および 100 mg 錠×1）の生物学的同等性（BE）を評価するために実施した。これらの生物薬剤学試験 4 試験のデザインおよび結果の詳細は，M2.7.1.1 項および M2.7.1.2 項に示した。

Table 3.　ロルラチニブの生物薬剤学試験の一覧

Study Number	Study Design/Objective	Study Population[a]	Formulation
B7461005	Relative bioavailability study	20 healthy subjects	1) Acetate solvate immediate-release Phase 1 clinical image tablet 2) Anhydrous free-base extemporaneous immediate-release tablet 3) Maleate salt extemporaneous immediate-release tablet
B7461007	Absolute bioavailability study	11 healthy subjects	1) IV solution for injection 2) PO: Anhydrous free-base immediate-release clinical image tablet
B7461008	Food-effect, PPI effect, and relative bioavailability study	27 healthy subjects	1) Anhydrous free-base immediate-release clinical image tablet 2) Oral solution
B7461016	Bioequivalence study	20 healthy subjects	1) Anhydrous free-base immediate-release clinical image tablet 2) Anhydrous free-base immediate-release commercial image tablet

Source: M2.7.1 Table 1 and Table 2.
Abbreviations: IV=intravenous; PO=per oral.
a. Number of subjects who received lorlatinib.

以下に生物薬剤学試験 4 試験から得られた結果の要約を示す。

- ロルラチニブの絶対的 BA は 80.8%（90% CI：75.7%，86.2%）であった。
- 絶対的 BA 試験（B7461007 試験）において，静脈内投与および経口投与のロルラチニブの AUC_{inf}における被験者間変動が同程度であったことから(静脈内投与:30%, 経口投与:34%)，ロルラチニブの PK における被験者間変動の主な説明因子は代謝である（吸収ではない）ことが示唆された。
- 健康被験者にロルラチニブ 100 mg を空腹時単回経口投与したときの酢酸溶媒和物製剤に対する遊離塩基製剤の相対的 BA は，AUC_{inf}および C_{max} の幾何平均値の比で，それぞれ 94.94%（90% CI：90.22%，99.91%）および 85.13%（90% CI：78.22%，92.65%）であり，AUC_{inf}に対する 90% CI は BE の 80%～125%の許容範囲内であったが，C_{max} に対する 90% CI は BE の 80%～125%の許容範囲をわずかに下回った。しかし，AUC の比が BE 基準を満たしていたことから，本所見は臨床的意義がないと判断した。
- 主要な有効性評価試験である B7461001 試験の第 2 相パートで使用した第 2 相試験用錠剤(対照製剤：25 mg 錠×4）に対する 3 種類の含量の市販用錠剤（試験製剤：25 mg 錠×4，50 mg 錠×2 および 100 mg 錠×1）の BE が確認された。

090177e18ee61470\Approved\Approved On: 18-Jul-2018 02:53 (GMT)

- 高脂肪食は，健康被験者にロルラチニブ 100 mg を錠剤で単回経口投与したときのロルラチニブの PK に影響を及ぼさなかったことから，ロルラチニブは食事の前後を問わず経口投与することができる。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ロルラチニブの臨床薬理は，ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした臨床試験 1 試験および健康被験者を対象とした臨床試験 7 試験において評価した。これらの臨床試験 8 試験の要約は，Table 2 および M2.7.2 項 Table 2 に示した。

健康被験者を対象とした臨床試験 7 試験には，2 項に要約した生物薬剤学試験 4 試験の他に，臨床薬理試験としてマスバランス試験 1 試験（B7461004 試験）および薬物相互作用試験 2 試験（B7461011 試験および B7461012 試験）が含まれる。B7461011 試験ではシトクロム P450（CYP）3A4/5 の強い誘導薬であるリファンピシンの反復投与がロルラチニブの PK に及ぼす影響を評価し，B7461012 試験では CYP3A4/5 の強い阻害薬であるイトラコナゾールがロルラチニブの PK に及ぼす影響を評価した。個々の臨床薬理試験の詳細は，M2.7.2.2 項に示した。また，ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした B7461001 試験のサブ試験として，ロルラチニブの CYP3A4/5 に対する誘導または阻害作用を評価するため，ミダゾラムの PK に及ぼすロルラチニブの影響を評価した。

3.1. 薬物動態

3.1.1. 単回投与したときの薬物動態

ロルラチニブの単回投与時の PK は，臨床試験 8 試験［健康被験者を対象とした試験 7 試験（B7461004 試験，B7461005 試験，B7461007 試験，B7461008 試験，B7461011 試験，B7461012 試験，B7461016 試験）および NSCLC 患者を対象とした 1 試験（B7461001 試験）］で評価した。B7461001 試験の第 1 相パートでは，ロルラチニブを 10～200 mg の用量範囲で単回投与したときの PK データが得られており，血漿中ロルラチニブの C_{max} および AUC_{inf} は，検討した 10～200 mg の用量範囲で用量比例的に増加した。

ロルラチニブを単回投与したときの PK プロファイルは，製剤の違いによらず健康被験者を対象とした試験間で同様であった。

ロルラチニブを単回投与したときの PK に関する詳細は，M2.7.2.3.1.1 項に示した。

3.1.2. 反復投与したときの薬物動態

ロルラチニブの反復投与時の PK は，NSCLC 患者を対象とした臨床試験 1 試験（B7461001 試験）で評価しており，ロルラチニブ 100 mg を酢酸溶媒和物（第 1 相パート）または遊離塩基の無水物［第 2 相／日本リードインコホート（LIC）］を原薬とする製剤として 1 日 1 回反復経口投与したときの PK を評価した。これらの製剤は，健康被験者を対象とした B7461005 試験において，単回投与時の曝露量が類似していた。

ロルラチニブ 100 mg を単回経口投与したときの血漿中ロルラチニブの $t_{½}$ は，20.9～25.5 時間の範囲であり，1 日 1 回投与を支持した。ロルラチニブ 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの R_{ac} の実測値は，単回経口投与時の $t_{½}$ から推定された R_{ac} の推定値よりも小さく，約 1.1 であったこと

から，ロルラチニブの反復投与による自己代謝誘導作用が示唆された。ロルラチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中ロルラチニブの C_{max} は，検討した 10～200 mg の用量範囲で用量比例的に増加したのに対し，ロルラチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中ロルラチニブの AUC_{tau} は，検討した 10～200 mg の用量範囲で用量比例性をやや下回る増加を示した。

ロルラチニブを反復投与したときの PK に関する詳細は，M2.7.2.3.1.2 項に示した。

3.1.3. 吸収，分布，代謝および排泄

3.1.3.1. 吸収

ロルラチニブを経口投与したときのロルラチニブの血漿中濃度は，概して投与後 4 時間以内に C_{max} に到達し，T_{max} の中央値は 1.0～2.0 時間の範囲であった。

制酸薬の影響

ロルラチニブの水溶解度は pH に依存し，低 pH（酸性）条件下では溶解度が高くなる（M2.3.P.2 項）。プロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾールとの薬物相互作用を検討した B7461008 試験において，ロルラチニブ 100 mg 単独投与に対するラベプラゾール 20 mg との併用投与の AUC_{inf} の調整済み幾何平均値の比の 90% CI は，BE の範囲内（80%～125%）に含まれたが，C_{max} ではこの範囲に含まれなかった。しかし，ラベプラゾールとの併用による血漿中ロルラチニブの C_{max} の減少は 30%弱と小さく，臨床的に意義のある変化とは考えられないことから，胃内 pH を上昇させる薬剤（プロトンポンプ阻害薬，H2 受容体拮抗薬，および局所性制酸薬）との併用時におけるロルラチニブの用量調節は必要ないと考えられた。

その他のロルラチニブの吸収に関する詳細は，M2.7.2.3.2.1 項に示した。

3.1.3.2. 分布およびタンパク結合

健康被験者にロルラチニブ 50 mg を静脈内投与したときの V_{ss} の幾何平均値（幾何%CV）は 305 L（28）であった（M2.7.1.2.2.1 項）。ロルラチニブの分布容積が血漿容積よりも顕著に大きかったことから，ロルラチニブは血漿中から組織内に広範に分布していることが示唆された。

In vitro 試験において，ヒト血漿におけるロルラチニブ（2.4 µmol/L，0.975 µg/mL）の血漿タンパク結合率を平衡透析法により測定した結果，ロルラチニブの血漿タンパク結合率は中程度であり，非結合型分率の平均値は 0.340 であった。ヒト血清アルブミン（HSA）および α1-酸性糖タンパク（AAG）に対するロルラチニブの結合率は中程度であり，非結合型分率の平均値はそれぞれ 0.474 および 0.620 であった（M2.6.4.4.4 項）。

ロルラチニブの血液脳関門の透過性は，ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした B7461001 試験で評価した。ロルラチニブ 100 mg または 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの非結合型ロルラチニブの CSF／血漿中の濃度比は，第 1 相パートおよび第 2 相／日本 LIC でそれぞれ，0.748（4 例の平均値）および 0.679（1 例の個別値）であったことから，ロルラチニブは血液脳関門を通過すると考えられた。また，雄ラットにロルラチニブ 10 mg/kg を単回経口投与したときの非結合型ロルラチニブの脳／血漿中および CSF／血漿中の AUC_{24} 比の平均値は，それぞれ 0.25 および 0.37 であったことから，B7461001 試験で得られた結果が支持された（M2.6.4.4.4 項）。

その他のロルラチニブの分布に関する詳細は，M2.7.2.3.2.2 項に示した。

3.1.3.3. 代謝

ロルラチニブの主要代謝経路は，酸化およびグルクロン酸抱合であり，酸化代謝物は主に CYP3A4 を介して生成され，CYP2C19，CYP2C8 および CYP3A5 の関与はわずかであった。ロルラチニブのグルクロン酸抱合代謝物は主にウリジン二リン酸（UDP）-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A4 を介して生成され，UGT1A3 の関与はわずかであった。ヒト血漿中に最も多く認められたロルラチニブの代謝物は，ロルラチニブのアミド結合および芳香族エーテル結合の酸化的開裂によって生成する PF-06895751（M8）であった。健康被験者にロルラチニブ 100 mg を単回経口投与したときの血漿中のロルラチニブに対する PF-06895751 の AUC_{inf} のモル比は 1.1～1.2 であり，健康被験者にロルラチニブ 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中のロルラチニブに対する PF-06895751 の AUC_{tau} のモル比は 1.8 であった。なお，PF-06895751 は，ALK および ROS1 に対する臨床薬理学的な活性を示さない。ヒトにおけるマスバランス試験の詳細は，M2.7.2.2.2.1.1 項に示した。

その他のロルラチニブの代謝に関する詳細は，M2.7.2.3.2.3.1 項に示した。

3.1.3.4. 排泄

ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした B7461001 試験および健康被験者を対象としたマスバランス試験（B7461004 試験）の結果から，ロルラチニブの未変化の尿中排泄率は極めて低かったことから（B7461001 試験で 0.5%未満，B7461004 試験で 1%未満），血漿中ロルラチニブの消失は，主に肝臓を介した消失であると考えられた。ロルラチニブの尿中排泄はごくわずかであったことから，薬物の腎排泄に関わるトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3 および有機カチオントランスポーター（OCT）2 は，ロルラチニブの CL に影響を及ぼす因子ではないと考えられた。したがって，これらのトランスポーターの基質としてのロルラチニブの評価は実施していない。

半減期

ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者にロルラチニブを 75，100 および 200 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中ロルラチニブの $t_{½}$ の算術平均値は，17.2～27.2 時間であった。

健康被験者にロルラチニブ 100 mg を市販用錠剤として空腹時単回経口投与したときの血漿中ロルラチニブの $t_{½}$ の算術平均値は，23.3 時間であった（M2.7.1.2.3.3 項）。

その他のロルラチニブの排泄に関する詳細は，M2.7.2.3.2.4 項に示した。

3.1.4. 母集団薬物動態解析

ロルラチニブの母集団 PK 解析は，健康被験者を対象とした臨床試験 6 試験（B7461004 試験，B7461005 試験，B7461007 試験，B7461008 試験，B7461011 試験および B7461016 試験）の健康被験者 95 例および NSLCL 患者を対象とした臨床試験 1 試験（B7461001 試験）の NSCLC 患者 330 例から得られた PK データを用いて実施した（M5.3.3.5 項 PMAR-681, Table 9）。

ロルラチニブの PK は，1 次吸収過程および 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。CL は 2 つの要素から構成され，1 つは初回投与時（単回投与時）の CL（CL1）

であり，もう 1 つは反復投与後に定常状態の最大誘導 CL（CLMX）まで時間依存的に増大する CL である。

本母集団 PK 解析において，1 日総投与量（TDOSE）はロルラチニブの CL に統計的に有意な影響を与える共変量として選択され，ロルラチニブ 10 mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた被験者の CL（初回投与および時間依存的 CL）はロルラチニブ 100 mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた被験者の CL よりも 12.4%高く，また，ロルラチニブ 100 mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた被験者の CL はロルラチニブ 200 mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた被験者の CL よりも 13.8%高った。これは NCA で算出されたロルラチニブの曝露量に関する知見，すなわち，B7461001 試験で認められた定常状態における CL が投与量の増加に伴って増大したという結果と一致した。

その他のロルラチニブの母集団 PK 解析に関する詳細は，M2.7.2.3.3 項に示した。

3.1.5. 内因性要因の影響

ロルラチニブの PK に及ぼす内因性要因の影響について，上述の母集団 PK 解析（M5.3.3.5 項 PMAR-681）により評価した結果，以下の知見が得られた。詳細は，M2.7.2.3.4 項に示した。

- 健康被験者および NSCLC 患者を対象とした臨床試験の併合データに基づく母集団 PK 解析より，年齢，性別，体重，人種，CYP2C9 表現型，CYP2C19 表現型，および CYP3A5 表現型は，ロルラチニブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

- 母集団 PK 解析より，軽度および中等度の腎機能障害を有する患者の血漿中ロルラチニブの CL は，腎機能正常患者に比べて若干低下したが，臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。重度の腎機能障害患者におけるロルラチニブの使用経験は限られていることから，腎機能障害患者におけるロルラチニブの PK を評価する臨床薬理試験を実施する予定である。

- 母集団 PK 解析より，軽度の肝機能障害を有する患者の血漿中ロルラチニブの CL は，肝機能正常患者に比べて同様であった。中等度または重度の肝機能障害患者におけるロルラチニブの使用経験に関する情報はないことから，肝機能障害患者におけるロルラチニブの PK を評価する臨床薬理試験を実施する予定である。

3.1.6. 薬物相互作用

- 健康被験者または NSCLC 患者を対象とした臨床試験において，CYP3A4/5 の強い阻害薬（B7461012 試験），CYP3A4/5 の強い誘導薬（B7461011 試験），CYP3A4/5 の基質薬（B7461001 試験），および胃内 pH を上昇させる制酸薬（B7461008 試験）との相互作用を評価した結果，以下の知見が得られた。詳細は，M2.7.2.3.5 項に示した。

- ロルラチニブは in vitro および in vivo のいずれにおいても CYP3A4/5 の実質的な誘導作用が認められた。NSCLC 患者にロルラチニブ 25 mg または 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与と併用でミダゾラム 2 mg を単回経口投与したとき，ミダゾラムの単独投与時と比べ，ミダゾラムの AUC_{inf} および C_{max} は減少した。

- CYP3A4/5 の強い阻害薬であるイトラコナゾール 200 mg の 1 日 1 回反復経口投与と併用でロルラチニブ 100 mg を単回経口投与したときの血漿中ロルラチニブの AUC_{inf} および C_{max} は，ロルラチニブ単独投与時と比べてそれぞれ，42%および 24%増加した。

- CYP3A4/5 の強い誘導薬であるリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回反復経口投与と併用でロルラチニブ 100 mg を単回経口投与したときの血漿中ロルラチニブの AUC_{inf} および C_{max} は，ロルラチニブ単独投与時と比べてそれぞれ，85%および 76%減少した。また，ロルラチニブ単回経口投与とリファンピシン反復経口投与を併用したすべての被験者でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加が認められた。

- プロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール 20 mg の 1 日 1 回反復経口投与と併用でロルラチニブ 100 mg を単回経口投与したときの血漿中ロルラチニブの AUC_{inf} および C_{max} は，単独投与時と比べて臨床的に意義のある変化は認められなかった。

3.1.7. 曝露-反応の関連性

B7461001 試験から得られたロルラチニブの曝露量と有効性評価項目または安全性評価項目の関連性を検討するため，また，臨床試験 8 試験から得られた心電図データとロルラチニブの曝露量の関連性を検討するため，母集団 PK-PD 解析を実施した。本解析の詳細は，PMAR-682（M5.3.4.2 項），PMAR-683（M5.3.4.2 項）および PMAR-684（M5.3.4.2 項）にそれぞれ示した。

- 有効性 : 1 剤または 2 剤以上の ALK 阻害薬による治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者において，検討した濃度範囲内では，ロルラチニブの有効性評価項目（ORR および IC ORR）とロルラチニブの曝露パラメータの間に関連性はないことが示された。

- 安全性：ロルラチニブの安全性評価項目（Grade 3 以上の高コレステロール血症および Grade 3 以上の有害事象）とロルラチニブの曝露パラメータの間に統計的に有意な関係が認められ，ロルラチニブの血漿中曝露量の上昇に伴ってこれらの事象の発現確率は上昇した。

- 心電図データ：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（B7461012 試験）において，QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc study）の代替試験を実施した。本試験から得られた 24 時間ホルター心電図モニタリングデータに基づく E-R 解析より，RR 間隔とロルラチニブの血漿中濃度の間に関連性は認められなかった。また，ロルラチニブの血漿中濃度の上昇に伴って心拍数で補正した QT（QTc）間隔が延長するという関連性も示されなかった。ただし，PR 間隔については，血漿中濃度の上昇に伴って延長するという関連性が示されたが，ロルラチニブ 100 mg の 1 日 1 回経口投与での臨床用量における PR 間隔が 200 msec 以上となる確率は低いと考えられた。

3.1.8. 臨床薬理データに基づく用量調節

摂食に関する用量調節

ロルラチニブは，食事の有無を問わず投与可能である。

内因性要因に基づく用量調節

母集団 PK 解析においてロルラチニブの曝露量に影響を及ぼす共変量を検討した結果（3.1.5 項），年齢，性別，体重，人種，CYP3A5 表現型，CYP2C9 表現型，CYP2C19 表現型，およびその他の人口統計学的要因に基づいてロルラチニブの用量調節をする必要はないことが示された。

腎機能障害を有する患者における用量調節

軽度または中等度の腎機能障害を有する患者に対するロルラチニブの用量調節は必要ないと考えられた。しかし，重度の腎機能障害（CrCL<30 mL/min）を有する患者におけるロルラチニブの定常状態における曝露量のデータは 1 例しか得られていない。

肝機能障害を有する患者における用量調節

軽度の肝機能障害［総ビリルビン≤ULN かつ AST >ULN の患者，または，総ビリルビン>1.0～1.5 × ULN の患者（AST は規定なし）］を有する患者に対するロルラチニブの用量調節は必要ないと考えられた。しかし，中等度以上の肝機能障害［総ビリルビン>1.5 × ULN の患者（AST は規定なし）］を有する患者におけるロルラチニブの PK を検討した臨床試験成績はない。

CYP3A4/5 阻害薬との併用における用量調節

ロルラチニブと CYP3A4/5 の強い阻害薬の併用は，ロルラチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。また，グレープフルーツ製品はロルラチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。したがって，CYP3A4/5 の強い阻害薬ではない別の併用薬を選択することが望ましい。CYP3A4/5 の強い阻害薬をやむを得ず併用する場合には，ロルラチニブの用量を 100 mg 1 日 1 回から 75 mg 1 日 1 回へ調節することが推奨される。CYP3A4/5 の強い阻害薬の投与を中止する場合は，ロルラチニブの用量を 100 mg 1 日 1 回に戻す必要がある（当該阻害薬の半減期の 3～5 倍の間隔を空けた後）。

CYP3A4/5 誘導薬との併用における用量調節

ロルラチニブと CYP3A4/5 の強い誘導薬との併用は，ロルラチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある。CYP3A4/5 の強い誘導薬とロルラチニブの併用は禁忌である。CYP3A4/5 の強い誘導薬ではない別の併用薬を選択することが望ましい。CYP3A4/5 の中程度の誘導薬もロルラチニブの血漿中濃度を低下させる可能性があるため，可能な限り併用しないことが推奨される。

CYP3A4/5 基質薬との併用における用量調節

ロルラチニブは in vitro および in vivo のいずれにおいても CYP3A4/5 の実質的な誘導作用が認められた。したがって，治療域の狭い CYP3A4/5 基質薬（alfentanil[a]，シクロスポリン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン，フェンタニル，ピモジド，キニジン，シロリムスおよびタクロリムスなど）はロルラチニブの併用によって濃度が低下する可能性があるため，ロルラチニブとの併用は避ける必要がある。

[a] 本邦未承認薬

その他の CYP 基質薬との併用における用量調節

In vitro 試験において，ロルラチニブは CYP2C9 の阻害作用を示したが，その発現を調節するヒト pregnane X 受容体（hPXR）を活性化した。ロルラチニブがヒト生体内で CYP2C9 を阻害するか誘導するかは不明であり，CYP2C9 の基質薬であるトルブタミドと併用する実施中の臨床試験（B7461001 試験）において評価している。

In vitro 試験において，ロルラチニブは hCAR1 を活性化したことから，CYP2B6 を誘導する可能性が考えられた。ロルラチニブの反復投与が CYP2B6 の基質薬である bupropion[a]の PK に及ぼす影響について，実施中の臨床試験において評価している。

ロルラチニブの主要代謝物である PF-06895751 が臨床で想定される濃度において CYP1A2, CYP2B6 および CYP3A4 を誘導または CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5 を阻害する可能性は低いと考えられた。

UGT 基質薬との併用における用量調節

ロルラチニブは UGT1A1 の発現に関与する hPXR を活性化したことから，ヒト生体内での UGT1A1 に対する影響は不明であり，UGT1A1 の基質薬であり癌患者でも使用可能なアセトアミノフェンと併用する実施中の臨床試験（B7461001 試験）において評価している。PF-06895751 により臨床で想定される濃度において UGT 分子種の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

トランスポーターの基質薬との併用における用量調節

In vitro 試験の成績から, 臨床で想定される濃度のロルラチニブにより BCRP（消化管以外）, OAT1, OCT2 および MATE2K の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられたが, P-gp, BCRP（消化管），OCT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3 および MATE1 を阻害する可能性が考えられた。In vitro 試験において，ロルラチニブは P-gp の発現を調節する hPXR を活性化したことから，ヒト生体内で P-gp を阻害するか誘導するかは不明であり，P-gp の基質薬であるフェキソフェナジンと併用する実施中の臨床試験において評価している。

PF-06895751 により評価した薬物トランスポーター分子種の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

制酸薬との併用における用量調節

ロルラチニブとプロトンポンプ阻害薬，H2 受容体拮抗薬または局所性制酸薬の併用時に用量を調節する必要はない。

[a] 本邦未承認薬

4. 有効性の概括評価

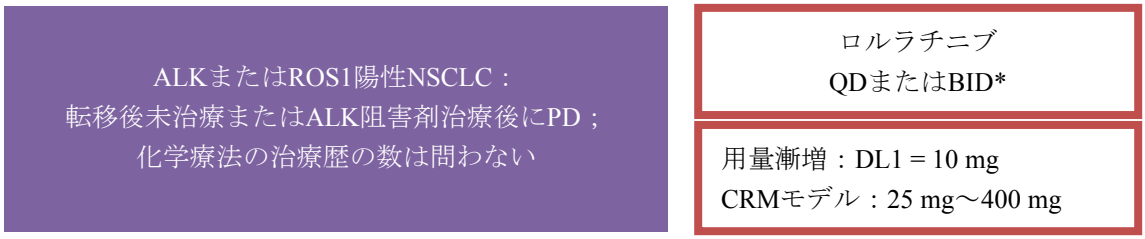
ロルラチニブの ALK 陽性 NSCLC 患者における有効性は，B7461001 試験で評価した。B7461001 試験は，ALK 陽性 NSCLC 患者または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした試験であり，このうち本項では，B7461001 試験の ALK 陽性 NSCLC 患者に対する有効性データを示した。B7461001 試験は第 1 相パートと第 2 相パートの 2 部で構成されている。B7461001 試験のデータカットオフ日は両パートともに 2017 年 3 月 15 日とした。データカットオフ日時点で試験は進行中であったが, 患者の組み入れは完了していた。データカットオフ日時点で, B7461001 試験の第 1/2 相パートでロルラチニブの投与を受けた患者は，329 例（第 1 相パート 54 例，第 2 相パート 275 例）であり，このうち，有効性データが得られた ALK 陽性 NSCLC 患者は 238 例（第 1 相パート 41 例，第 2 相パート 197 例）であった。これら 238 例中，日本の治験実施施設で登録された患者（以下，日本人集団）は 31 例（全例が第 2 相パート）であった。なお，第 2 相パートへ日本人患者を組み入れる前に，第 2 相パートの推奨用量（RP2D）における日本人患者での安全性および忍容性を評価する日本人 LIC を設けており, 日本人 3 例（ALK 陽性 NSCLC 患者 2 例, ROS1 陽性 NSCLC 患者 1 例）が登録された。

4.1. 治験デザイン

B7461001 試験は，ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象としてロルラチニブ単剤の安全性，PK，薬力学および抗腫瘍効果を評価する非盲検，多施設共同，反復投与，用量漸増，第 1/2 相試験である。Figure 1 に B7461001 試験のデザインを示した。

Figure 1.　B7461001 試験のデザイン

第 1 相パート：



*疾患の進行（PD），許容できない毒性が発現するまで治療を継続

第 2 相パート：



- すべてのコホートに無症候性 CNS 転移を有する患者の組み入れを許可する。
- CNS 転移を有する ALK 陽性 NSCLC 患者の解析を第2相パートで規定する。

* PD または許容できない毒性が発現するまで治療を継続
# 2 回または 3 回の ALK 阻害剤による治療歴を有する。同じ TKI を 2 回用いた場合は，2 回の治療歴と考える。化学療法歴やその数は問わない。
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; BID=twice a day; CNS=central nervous system; CRM=continual reassessment method; DL1=dose level 1; EXP=expansion; NSCLC=non-small cell lung cancer; QD=once daily; ROS1=c-ros oncogene 1; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

第 1 相パートは，ALK 陽性または ROS1 陽性の NSCLC 患者（無症候性 CNS 転移の有無を問わない）のうち，進行後の治療歴がないか，1 レジメン以上の ALK 阻害剤による前治療後に増悪が認められた患者を対象とした用量漸増コホートにおいて，ロルラチニブ単剤の最大耐量（MTD）を推定することを目的とした。第 1 相パートは RP2D の決定も目的として実施した。

第 2 相パートは，ALK 陽性または ROS1 陽性の NSCLC 患者を対象としてロルラチニブを RP2D で単剤投与したときの抗腫瘍効果を評価し，安全性，PK および薬力学を更に検討することを目

的とした。第 2 相パートでは前治療のレジメンおよびレジメン数に基づく 6 つの拡大コホート（EXP-1～EXP-6）で有効性を評価した。

EXP-1：未治療の ALK 陽性 NSCLC 患者

EXP-2：クリゾチニブによる治療後に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者

EXP-3：クリゾチニブおよびその前後に 1 レジメンまたは 2 レジメンの化学療法を受けた後に再発した（EXP-3A），またはクリゾチニブ以外の ALK 阻害剤による治療を 1 回受けた後（化学療法歴の有無，数および時期を問わない）に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者（EXP-3B）

EXP-4：ALK 阻害剤による治療を 2 回受けた後（化学療法歴の有無，数および時期を問わない）に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者

EXP-5：ALK 阻害剤による治療を 3 回受けた後（化学療法歴の有無，数および時期を問わない）に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者

EXP-6：未治療または過去に癌に対する治療歴（数は問わない）を有する ROS1 陽性患者

本項では, B7461001 試験第 2 相パートの EXP-2～5 併合コホートの有効性の結果に焦点を当てる。また，事前に規定した EXP-4，5 併合コホート（ALK 阻害剤による治療を 2 回以上受けた後に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者）のデータも示した。

統計解析計画書（第 5 版，6.1.2.3 項）では第 2 相パートの追加解析として EXP-2（クリゾチニブによる治療のみを受けた患者）と EXP-3 全体を併合した解析を予定していたが，EXP-3B の患者［クリゾチニブ以外の ALK 阻害剤（第 2 世代 ALK 阻害剤）による治療歴のある患者］は重要な部分集団であり，医学的にも EXP-3A（クリゾチニブおよび 1～2 レジメンの化学療法による治療歴のある患者）と異なる部分集団であるため，EXP-2 と EXP-3A のみを併合し，EXP-3B の有効性の結果は別に示すこととした。

患者の適格性

患者は 18 歳以上（実施地域の規制要件により，日本では 20 歳以上）とし，組織学的または細胞学的に遠隔転移を伴う NSCLC［ステージ IV，American Joint Committee on Cancer 第 7.0 版］の確定診断を受け，ALK または ROS1 の遺伝子再構成が確認されていることとした。また，固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版に基づき，測定可能な標的病変を頭蓋外に少なくとも 1 つ有することとした。患者は適切な骨髄機能，腎機能および肝機能を有し，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が第 1 相パートでは 0 または 1，第 2 相パートでは 0，1 または 2 であることとした。さらに，無症候性 CNS 転移を有する患者（登録前 2 週間以内にステロイドを安定用量または漸減用量で投与されて無症候性となった患者も含む）でも選択基準を満たしていれば適格とした。選択基準および除外基準の詳細は治験実施計画書（4.1 項および 4.2 項）に記載した。

治験薬投与

B7461001 試験の第 1 相パートは用量漸増パートであり，ロルラチニブを QD または 1 日 2 回（BID），21 日サイクルで投与した。ロルラチニブの RP2D は 100 mg QD と決定され，第 2 相パートの各拡大コホートでは本用量を 21 日サイクルで投与した（M2.7.4.1.1.3 項）。

腫瘍評価

抗腫瘍効果は RECIST 第 1.1 版に基づく客観的な腫瘍縮小効果により評価し，頭蓋内病変に対する抗腫瘍効果は改変 RECIST を用いて評価した。腫瘍評価は既知または疑いのあるすべての病変部位を対象とした。独立画像評価は中央検査機関（BioClinica 社）に依頼し，検査画像はすべて事前に規定した独立評価手順書に従い評価した。

その他の評価

患者報告アウトカム（PRO）およびバイオマーカー評価を実施した。詳細は B7461001 試験の治験実施計画書（Amendment 6，7 章）に示した。

試験デザインの詳細は B7461001 試験総括報告書 9.1 項に記載した。

4.2. 解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）解析対象集団は，ALK の遺伝子再構成が確認され，ロルラチニブの投与を少なくとも 1 回受けたすべての登録患者とした。

安全性解析対象集団は，ロルラチニブの投与を少なくとも 1 回受けたすべての登録患者とした。

また，有効性の評価項目に関する推定精度の向上を目的として，統計解析計画書で事前に規定していない解析対象集団（100 mg QD 投与患者）を追加した。この解析対象集団には，本試験でロルラチニブの RP2D である 100 mg QD の投与を受けた既治療の ALK 陽性 NSCLC 患者 215 例を含めた［第 1 相パート（開始用量）：15 例，第 2 相パート：198 例，日本人 LIC：2 例］。安全性解析対象集団としては，ロルラチニブの RP2D である 100 mg QD 投与を受けた ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者 295 名を含めた（第 1 相パート：17 例，第 2 相パート：275 例，日本人 LIC：3 例）。

事前に規定した解析対象集団の定義を含む解析対象集団に関する詳細は，B7461001 試験の統計解析計画書第 5 版の 4 章に記載した。

4.3. 有効性の評価項目および統計手法

本項の有効性およびその他の評価項目（PRO，バイオマーカー）ならびに関連する統計解析の手法は Table 4 に示す。すべての評価項目の詳細は B7461001 試験の統計解析計画書第 5 版に記載した。統計手法に関する詳細は B7461001 試験の統計解析計画書第 5 版（5 章および 6 章）に記載した。

ICR 判定に基づく評価結果を主要解析対象とした。すべての有効性解析に関する詳細は B7461001 試験総括報告書 9.7 項に記載した。本項には主に ICR 判定に基づく主要な有効性評価項目のデー

タを示した。その他の解析結果および治験担当医師による判定は B7461001 試験総括報告書に記載した。

Table 4. 有効性の評価項目および統計手法の概要

Study Phase	Endpoint/Analysis	Statistical Method
Phase 1 and Phase 2	ORR[a,b]	Percentage (2-sided 95% CI*)
	IC ORR[a,b]	Percentage (2-sided 95% CI*)
	TTR[a], IC TTR[a]	Descriptive statistics; n (%)
	DOR[a], IC DOR[a]	K-M method (median and 2-sided 95% CI)*** Descriptive statistics; n (%)
	PFS[a], OS	K-M method (median and 2-sided 95% CI)***
	Probabilities of survival at 1 year and 18 months	K-M method (2-sided 95% CI**)
Phase 1 and Phase 2 Other Analyses	PROs	Descriptive statistics for absolute scores and change from baseline of the QLQ-C30 and QLQ-LC13 multiple-item and single-item scale scores. Statistical significance was defined as 95% CI that did not include zero.
	Biomarker related endpoints	Outlined in Study 1001 SAP Section 6.3.4

Source: Statistical Analysis Plan Version 5.
*Using exact method based on binomial distribution.
**Using the normal approximation to the log-transformed cumulative hazard function.
*** Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley.
Abbreviations: CI=confidence interval; DOR=duration of response; QLQ-C30= Core Quality of Life Questionnaire; IC=intracranial; ICR=Independent Central Review; K-M=Kaplan-Meier; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PRO=patient-reported outcome; QLQ-LC13=Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; SAP=Statistical Analysis Plan; TTR=time to tumor response.
a. Based on ICR and Investigator assessment.
b. Primary endpoint in Phase 2. Secondary endpoint in Phase 1.

4.4. 患者の内訳

B7461001 試験には合計 334 例の患者が登録された（第 1 相パート：55 例，第 2 相パート：276 例，日本人 LIC：3 例）。

第 1 相パートには ALK 陽性または ROS1 陽性の NSCLC 患者（無症候性 CNS 転移の有無を問わない）のうち，進行後の治療歴がないか，1 レジメン以上の ALK 阻害剤による前治療後に増悪が認められた患者 55 例を組み入れた。

第 1 相パートに登録され，治験薬の投与を受けた患者 1 例（患者番号 10051001）は，ALK/ROS1 のステータスが記録されていなかったため，統計解析計画書の ITT 集団からは除外したが，安全性解析対象集団および 100 mg QD 投与併合コホートには含めた。

第 1 相パート 75 mg コホートで治験薬の投与を受けなかった患者 1 例（患者番号 10031001）および第 2 相パート（EXP-4 コホート）で治験開始前に死亡した患者 1 例（患者番号 10012005）は安全性解析対象集団および ITT 集団から除外した（B7461001 試験総括報告書 Table 16.1.7.2.2, Table 16.2.1.1.2, Table 16.2.1.3.2）。第 2 相パート（EXP-3B コホート）の 1 例（患者番号 10022026）は ALK/ROS1 のステータスが記録されていなかったため, 安全性解析対象集団には含めたが, ITT 集団からは除外した。

B7461001 試験の試験対象集団の患者の内訳を Table 5 に要約する。4.2 項で述べたとおり，100 mg QD 投与併合コホートについても有効性のデータを示す。

Table 5. ALK 陽性 NSCLC 患者の内訳：B7461001 試験

Total Number of Patients	Phase 1 ALK-positive (All dose cohorts)	Phase 2 ALK-positive (Cohorts EXP-2:EXP-5)		100 mg QD Pooled Group[a,b]	
		Overall	Japan	Efficacy	Safety
Treated (Safety Analysis Set)[b], n	41	198	31	215	295
Intent-to-Treat (ITT population)[a], n	41	197	31	215	N/A
Remained in study at data cutoff, n	17	135	21	145	203
Ongoing treatment at data cutoff, n	15	111	17	120	166

Source: Study 1001 CSR (5.3.5.2.1) Tables 14.1.1.1.1 and 14.1.1.1.2; SCE (5.3.5.2.2) Table 14.1.1.1.2.f3 and SCS (5.3.5.2.3) Table 14.1.1.1.2.f1, and 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.1.1.1.2A.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CSR=clinical study report; EXP=expansion; ITT=intention-to-treat; N/A=not applicable; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer; QD=once daily; ROS1=c-ros oncogene 1.

a. One (1) patient (Patient 10051001) was enrolled and treated, but the ALK/ROS1 status was not documented; this patient therefore, was not included in the ITT analysis set per SAP but was included in the 100 mg QD pooled cohort for efficacy analysis (N=215) and for safety analysis (n=295).
b. One (1) patient (Patient 10022026) in cohort EXP 3B was enrolled and treated, but the ALK/ROS1 status was not documented; this patient, therefore, was not included in the ITT analysis set per SAP, but was included in the 100 mg QD pooled group for efficacy analysis (N=215).

B7461001 試験の患者の内訳の詳細は B7461001 試験総括報告書 10.1 項に記載した。

4.5. 有効性解析に含めた患者

有効性のデータとして，B7461001 試験の第 1 相パートは ITT 集団の ALK 陽性 NSCLC 患者 41 例で得られた結果を，第 2 相パートでは既治療の ALK 陽性 NSCLC 患者 197 例（EXP-2～5）の ITT 集団で得られた結果を示した。そのほかに事前に規定した併合コホート［2 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-4，5 併合コホート），クリゾチニブのみによる治療歴のある患者（化学療法歴の有無，数および時期を問わない，EXP-2，3A 併合コホート），およびクリゾチニブ以外の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-3B）］の結果も示した。これらは医療ニーズの高い重要な部分集団であった。日本人集団 31 例で得られた結果についても併せて記載した。

B7461001 試験の有効性データとして 100 mg QD 投与患者におけるデータも示した。

個別および併合コホートの概要とその患者数は，全体集団と日本人集団に分けて Table 6 に示した。

Table 6. ICR 判定に基づき評価した ALK 陽性 NSCLC 患者の有効性コホート：第 1 相パート，第 2 相パートおよび 100 mg QD 投与患者（全体および日本人集団）

			Overall		Japan	
Study Portion	**Cohort Name**	**Cohort Description**	**Total Number of Patients N**	**Patients with Brain Metastases at Baseline n***	**Total Number of Patients N**	**Patients with Brain Metastases at Baseline n***
Phase 1	N/A	Treatment-naïve or pretreated with 1 or more ALK TKI	41	34	0	0
Phase 2	EXP-2:EXP-5	1 or more prior ALK TKI ± chemotherapy	197	132	31	15
	EXP-4:EXP-5	2 or more prior ALK TKI ± chemotherapy	111	83	17	12
	EXP-2:EXP-3A	Prior crizotinib only ± prior chemotherapy	59	37	7	3
	EXP-3B	1 prior non-crizotinib ALK TKI ± chemotherapy	27	12	7	0
Pooled Phase 1, Phase 2 and Japan LIC	100 mg QD Pooled Group	Phase 1 patients treated with starting dose of 100 mg QD pooled with Phase 2 patients with 1 or more prior ALK TKI ± chemotherapy, also including Japanese LIC	215	149	33	17

Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Table 14.1.2.5.1.2.1, Table 14.1.2.5.1.2.2, Table 14.1.2.5.2.2.2, Table 16.2.6.2.3.2.2, Study 1001 SCS (5.3.5.2.3) Table 14.1.2.1.2c.2, Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1.f3,日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1A, Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1A, Table 16.2.6.4.1.2.3 and Table 16.2.8.8.5.1.3
Abbreviations: ALK= anaplastic lymphoma kinase; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; LIC=lead-in cohort; N/n=number of patients; N/A=not applicable; NSCLC=non-small cell lung cancer; TKI=tyrosine kinase inhibitor.
*Per ICR

4.6. ロルラチニブの投与期間

第 1 相パートにおける ALK 陽性 NSCLC 患者（41 例）における投与期間の中央値は 10.4 ヵ月であった（Table 7）。データカットオフ日時点で 15 例が投与継続中であった（Table 5）。

第 2 相パートの EXP-2～5 併合コホート（197 例）における投与期間の中央値は 8.2 ヵ月であった（Table 7）。データカットオフ日時点で 111 例が投与継続中であった（Table 5）。その他のコホートの投与期間の中央値も，EXP-4，5 併合コホートで 7.6 ヵ月，EXP-2，3A 併合コホートで 8.5 ヵ月，EXP-3B で 7.8 ヵ月と同様であった。

Table 7. ALK 陽性 NSCLC 患者における投与期間：第 1 相パートおよび第 2 相パート（ITT 集団）

	Phase 1 Total (N=41)	EXP-2:EXP-5 (N=197)	EXP-4:EXP-5 (N=111)	EXP-2:EXP-3A (N=59)	EXP-3B (N=27)
Duration of treatment (months)					
Mean	14.1	7.9	7.7	8.7	6.9
Median	10.4	8.2	7.6	8.5	7.8
Range	(0.1, 35.7)	(0.2, 17.8)	(0.2, 17.5)	(0.4, 17.8)	(0.3, 15.2)

Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Table 14.4.1.1.1 and Table 14.4.1.1.2
The duration of treatment was calculated as (last dose date - Cycle 1 Day 1 + 1) / 30.44.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; EXP=expansion; ITT=intention-to-treat; n/N=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer.

100 mg QD 投与患者（215 例）の投与期間の中央値は 8.3 ヵ月（範囲：0.1～29.1 ヵ月）であった（有効性追加解析 Table 14.4.1.1.2.s3）。

4.7. ベースライン時の人口統計学的特性

B7461001 試験の有効性解析における ALK 陽性 NSCLC 患者の人口統計学的特性を M2.7.3.2.1.2 項に記載した。第 1 相パート（41 例）では，平均年齢は 51.0 歳（範囲：27～77 歳），患者の半数以上（58.5%）が女性で，ほとんどが白人（78%）またはアジア人（12.2%）であった。また，患者の 82.9%は登録時に CNS 転移を有していた（M2.7.3 項 Table 6）。第 2 相パート（197 例）の全体集団では，平均年齢は 53.2 歳，患者の半数以上（59.4%）が女性で，ほとんどが白人（49.2%）またはアジア人（35.5%）であった。また，患者の 67.0%は登録時に CNS 転移を有していた。第 2 相パートの日本人集団では，平均年齢は 50.8 歳（範囲：32～85 歳），患者の半数以上（67.7%）が女性であった。また，患者の 48.4%は登録時に CNS 転移を有していた（M2.7.3 項 Table 7）。100 mg QD 投与患者では，平均年齢は 53.0 歳，患者の半数以上（59.1%）が女性で，ほとんどが白人（50.7%）またはアジア人（34.4%）であった。全体の患者の 69.3%が登録時に CNS 転移を有していた（M2.7.3 項 Table 8）。

4.8. 有効性の結果

ALK 陽性 NSCLC 患者の第 1 相パートおよび第 2 相パート（EXP-2～5, EXP-4,5, EXP-2,3A, EXP-3B のコホートを含む）の有効性の結果を主に示した。また，第 1 相パート，第 2 相パートおよび 100 mg QD 投与患者の有効性の結果を示した。有効性の結果は ICR 判定を主要な解析とし，ICR 判定に基づく結果を示した。B7461001 試験のすべての患者およびコホート［治療歴のない ALK 陽性 NSCLC 患者（EXP-1），ROS1 陽性 NSCLC 患者（EXP-6）を含む］の詳細な結果および治験担当医師による判定は B7461001 試験総括報告書に記載した。

4.8.1. 第 1 相パート

第 1 相パートのすべてのコホートで抗腫瘍効果が認められた。ALK 陽性 NSCLC 患者 41 例における奏効率（ORR，ICR 判定，副次評価項目）は 39.0%（95% CI：24.2%，55.5%）であり，完全奏効（CR）が 1 例（2.4%），部分奏効（PR）が 15 例（36.6%）であった。奏効が認められた 16 例の DR の追跡調査期間の中央値は 27.8 ヵ月（95% CI：20.4，31.8 ヵ月）であった（B7461001

試験総括報告書 Table 14.2.1.7.2.1.1)。そのうち 7 例(43.8%)は DR が 6 ヵ月以上であった(B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.1.8.1.1.3.2.1)。

ALK 陽性 NSCLC 患者 41 例のうち，CNS 転移が認められた 34 例（82.9%）の IC ORR は 41.2%（95% CI：24.6%，59.3%）であった。頭蓋内病変の奏効が認められた 14 例の頭蓋内病変の奏効期間（IC DR）の中央値は推定不可（95% CI：14.1 ヵ月，推定不可）であったが，95% CI の下限値は 14.1 ヵ月であった(B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.1.7.1.2.3.2.1)。そのうち 10 例(71.4%)は IC DR が 6 ヵ月以上であった。

全般的な奏効および頭蓋内病変の奏効に関する ICR 判定と治験担当医師判定の不一致率は全般的な奏効で 26.8%，頭蓋内病変の奏効で 23.5%であった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.1.10.1.1.1.3.1 and Table 14.2.1.10.1.2.1.3.1）。

奏効までの期間（TTR），頭蓋内病変の奏効までの期間（IC TTR）の中央値はそれぞれ 1.4 ヵ月（範囲：1.2～15.2 ヵ月），1.4 ヵ月（範囲：1.2～20.1 ヵ月）であった。PFS の中央値は 5.3 ヵ月（95% CI：2.5，11.8 ヵ月）であった。データカットオフ日時点の全生存期間（OS）の中央値は 22.3 ヵ月(95% CI:11.4 ヵ月, 推定不可)であった(B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.1.6.1.1.1.1.1)。合計 20 例（48.8%）が打ち切りとなり，21 例（51.2%）が死亡した。

4.8.2. 第 2 相パート

4.5 項で述べたとおり，第 2 相パートについては 1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある ALK 陽性 NSCLC 患者の有効性の結果を以下に要約する。

4.8.2.1. 奏効率および奏効期間

第 2 相パートでは，ITT 集団における ORR を主要評価項目とした。1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある ALK 陽性 NSCLC 患者の ORR および DR の結果を Table 8 および Table 10 に示した。日本人集団の結果を Table 9 および Table 11 に示した。また，標的病変における腫瘍サイズのベースラインからの変化率(%)を評価時点全体(ウォーターフォールプロット, Figure 2)および評価時点ごと（スパイダープロット，Figure 4）に示した。日本人集団の結果を Figure 3 および Figure 5 に示した。

A）1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-2～5 併合コホート）（197 例うち日本人集団 31 例）

1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある ALK 陽性 NSCLC 患者は，その後の治療選択肢が限られ，依然として医療ニーズは満たされていない。B7461001 試験において，1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある ALK 陽性 NSCLC 患者（EXP-2～5 併合コホート，197 例）の ORR は 47.2%（95% CI：40.1%，54.4%）であった（Table 8）。CR が 4 例（2.0%），PR が 89 例（45.2%）であった。

奏効例の 67.7%が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，DR の中央値（Kaplan-Meier 法）は推定できなかったが，95% CI 下限値は 11.1 ヵ月であった。また，DR の追跡調査期間の中央値は 6.9 ヵ月（95% CI：6.9，7.2 ヵ月）であった。奏効が認められた 93 例のうち 43 例（46.2%）は DR が 6 ヵ月以上であった（Table 10）。

EXP-2～5 併合コホートの日本人集団における ORR は，51.6%（95% CI：33.1%，69.8%）であった。CR が 3 例（9.7%），PR が 13 例（41.9%），安定（SD）または不応が 11 例（35.5%），進行（PD）が 4 例（12.9%）に認められ，判定不能は認められなかった。

奏効が認められた 16 例のうち 10 例（62.5%）は DR が 6 ヵ月以上であった。奏効例のうち 3 例は奏効後に PD または死亡が認められ，これらの患者の DR はいずれも 6 ヵ月未満であった。奏効例のうち 13 例は増悪せずに生存しており，そのうち 10 例（76.9%）は DR が 6 ヵ月以上であった（Table 11）

B）2 レジメンまたは 3 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-4，5 併合コホート）（111 例うち日本人集団 17 例）

2 レジメンまたは 3 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-4，5 併合コホート）のロルラチニブによる ORR は 38.7%（95% CI：29.6%，48.5%）であった（Table 8）。

患者の 60.5%が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，本併合コホートの DR の中央値（Kaplan-Meier 法）はデータカットオフ日時点で推定できなかったが，95% CI 下限値は 5.5 ヵ月であった。奏効が認められた 43 例のうち 20 例（46.5%）は DR が 6 ヵ月以上であった（Table 10）。

EXP-4，5 併合コホートの日本人集団における，ロルラチニブの ORR は 47.1%（95% CI：23.0%，72.2%）であった（Table 9）。奏効が認められた 8 例のうち 4 例（50.0%）は DR が 6 ヵ月以上であった。奏効例のうち 2 例は奏効後に PD または死亡が認められ，これらの患者の DR はいずれも 6 ヵ月未満であった。奏効例のうち 6 例は増悪せずに生存しており，そのうち 4 例（66.7%）は DR が 6 ヵ月以上であった（Table 11）。

C）クリゾチニブのみまたはクリゾチニブおよび化学療法による前治療歴のある患者（EXP-2，3A 併合コホート）（59 例うち日本人集団 7 例）

クリゾチニブのみまたはクリゾチニブおよび化学療法による前治療歴のある患者（EXP-2，3A 併合コホート）の ORR は 69.5%（95% CI：56.1%，80.8%）であった（Table 8）。患者の 78.0%が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，本併合コホートの DR の中央値（Kaplan-Meier 法）はデータカットオフ日時点で推定できなかったが，95% CI 下限値は 11.1 ヵ月であった。奏効が認められた 41 例のうち 20 例（48.8%）は DR が 6 ヵ月以上であった（Table 10）。

EXP-2，3A 併合コホートの日本人集団における ORR は 85.7%（95% CI：42.1%，99.6%）であった（Table 9）。奏効が認められた 6 例のうち 4 例（66.7%）は DR が 6 ヵ月以上であった。奏効例のうち 1 例は奏効後に PD または死亡が認められ，この患者の DR は 6 ヵ月未満であった。奏効例のうち 5 例は増悪せずに生存しており，そのうち 4 例（80.0%）は DR が 6 ヵ月以上であった（Table 11）。

D）クリゾチニブ以外の ALK 阻害剤による治療歴（化学療法歴は問わない）のある患者（EXP-3B コホート）（27 例うち日本人集団 7 例）

EXP-3B コホートにおけるロルラチニブの ORR は 33.3%（95% CI: 16.5%, 54.0%）であった（Table 8）。奏効が認められた 9 例のうち 5 例（55.6%）が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，DR の

中央値（Kaplan-Meier 法）は推定できなかったが，DR の 95% CI の下限値は 4.1 ヵ月であった。奏効が認められた 9 例のうち 3 例（33.3%）は DR が 6 ヵ月以上であった（Table 10）。

EXP-3B コホートの日本人集団における ORR は 28.6%（95% CI：3.7%, 71.0%）であった（Table 9）。奏効が認められた 2 例はいずれも DR が 6 ヵ月以上であり，増悪せずに生存していた（Table 11）。

Table 8. ALK 陽性 NSCLC 患者における最良総合効果：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）

Variable	EXP-2:EXP-5 (N=197) n (%)[a]	EXP-4:EXP-5 (N=111) n (%)	EXP-2:EXP-3A (N=59) n (%)	EXP-3B (N=27) n (%)[a]
Objective response rate [CR + PR]	93 (47.2)[a]	43 (38.7)	41 (69.5)	9 (33.3)[a]
95% exact CI[b]	[40.1, 54.4]	[29.6, 48.5]	[56.1, 80.8]	[16.5, 54.0]
Best overall response				
Complete response (CR)	4 (2.0)	2 (1.8)	1 (1.7)	1 (3.7)
Partial response (PR)	89 (45.2)	41 (36.9)	40 (67.8)	8 (29.6)
Stable/no response	58 (29.4)	38 (34.2)	10 (16.9)	10 (37.0)
Objective progression	32 (16.2)[a]	20 (18.0)	6 (10.2)	6 (22.2)[a]
Indeterminate	14 (7.1)	10 (9.0)	2 (3.4)	2 (7.4)

Source: Study 1001 CSR (5.3.5.2.1) Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1
Stable disease prior to Day 42 was rated as indeterminate.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval, EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer.
a. One additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with objective progression had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population. As such, inclusion of this patient, resulted in ORRs of 47.0% (93/198) and 32.1% (9/28) for EXP-2:EXP-5 and EXP-3B, respectively. The rates of objective progression values were 33/198 (16.7%) for EXP-2:EXP-5 and 7/28 (25.0%) for EXP-3B (Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1.f2).
b. Using exact method based on binomial distribution.

Table 9. ALK 陽性 NSCLC 患者における最良総合効果：第 2 相パート（拡大コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）

Variable	EXP-2:EXP-5 (N=31)	EXP-4:EXP-5 (N=17)	EXP-2:EXP-3A (N=7)	EXP-3B (N=7)
Objective response rate [CR + PR], n (%)	16 (51.6)	8 (47.1)	6 (85.7)	2 (28.6)
95% exact CI[a]	[33.1, 69.8]	[23.0, 72.2]	[42.1, 99.6]	[3.7, 71.0]
Best overall response, n (%)				
Complete response (CR)	3 (9.7)	1 (5.9)	1 (14.3)	1 (14.3)
Partial response (PR)	13 (41.9)	7 (41.2)	5 (71.4)	1 (14.3)
Stable/no response	11 (35.5)	6 (35.3)	1 (14.3)	4 (57.1)
Objective progression	4 (12.9)	3 (17.6)	0	1 (14.3)
Indeterminate	0	0	0	0

Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1A
Stable disease prior to Day 42 was rated as indeterminate.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval, EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer.
a. Using exact method based on binomial distribution.

Table 10.　奏効例における奏効期間：第 2 相パート（ITT 集団，ICR 判定）

Response Parameter	EXP-2:EXP-5 (N=197)[a]	EXP-4:EXP-5 (N=111)	EXP-2:EXP-3A (N=59)	EXP-3B (N=27)[a]
Patients with confirmed objective response (CR or PR), n	93	43	41	9
Median DOR	NR	NR	NR	NR
95% CI	[11.1, NR]	[5.5, NR]	[11.1, NR]	[4.1, NR]
N (%) of patients with PD or death among the responders	30 (32.3)	17 (39.5)	9 (22.0)	4 (44.4)
<3 months	11 (11.8)	8 (18.6)	3 (7.3)	0
3 to <6 months	14 (15.1)	6 (14.0)	4 (9.8)	4 (44.4)
6 to <9 months	4 (4.3)	3 (7.0)	1 (2.4)	0
9 to <12 months	1 (1.1)	0	1 (2.4)	0
N (%) of patients censored among the responders	63 (67.7)	26 (60.5)	32 (78.0)	5 (55.6)
<3 months	12 (12.9)	5 (11.6)	7 (17.1)	0
3 to <6 months	13 (14.0)	4 (9.3)	7 (17.1)	2 (22.2)
6 to <9 months	27 (29.0)	10 (23.3)	15 (36.6)	2 (22.2)
9 to <12 months	6 (6.5)	5 (11.6)	1 (2.4)	0
12 to <15 months	4 (4.3)	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (11.1)
15 to <18 months	1 (1.1)	0	1 (2.4)	0

Source: Study 1001 CSR (5.3.5.2.1) Tables 14.2.2.8.2.1.3.2.1 and 14.2.2.7.2.1.3.2.1
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; CR=complete response; CSR=clinical study report; DOR=duration of response; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; n/N=number of patients; PD=progressive disease; PR=partial response.

a. One additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with objective progression had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population.　Inclusion of this patient did not alter the DOR.

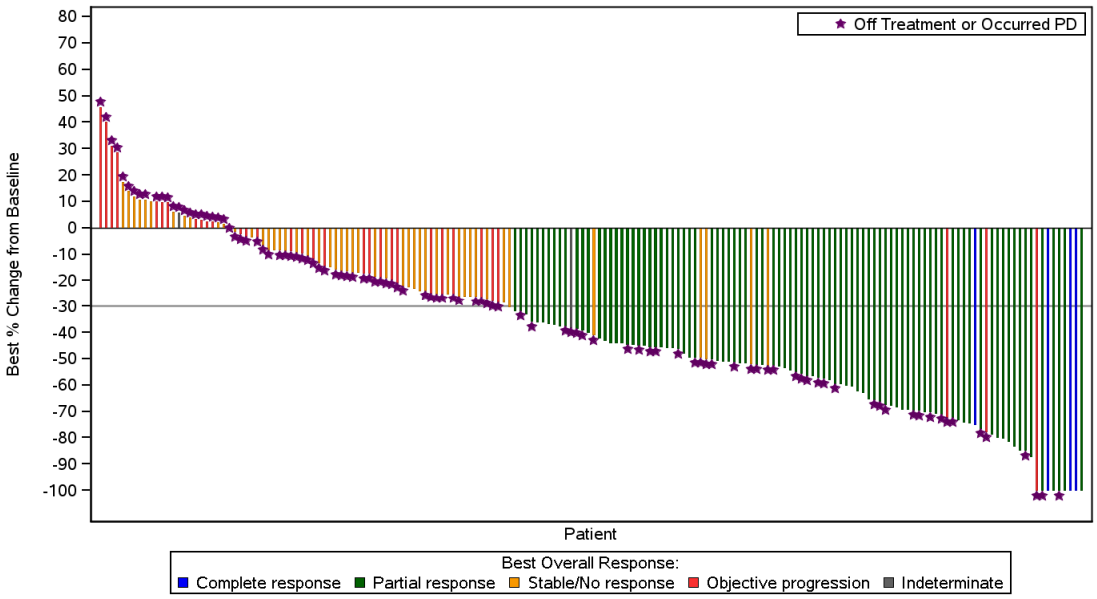
Table 11. 奏効例における奏効期間：第 2 相パート（日本人 ITT 集団，ICR 判定）

Response Parameter	EXP-2:EXP-5 (N=31)	EXP-4:EXP-5 (N=17)	EXP-2:EXP-3A (N=7)	EXP-3B (N=7)
Patients with confirmed objective response (CR or PR), n	16	8	6	2
Number (%) of patients with events (PD or death) among the responders	3 (18.8)	2 (25.0)	1 (16.7)	0
<3 months	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	0
3 to <6 months	1 (6.3)	1 (12.5)	0	0
6 to <9 months	0	0	0	0
9 to <12 months	0	0	0	0
Number (%) of patients censored among the responders	13 (81.3)	6 (75.0)	5 (83.3)	2 (100)
<3 months	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	0
3 to <6 months	1 (6.3)	1 (12.5)	0	0
6 to <9 months	9 (56.3)	3 (37.5)	4 (66.7)	2 (100)
9 to <12 months	1 (6.3)	1 (12.5)	0	0
12 to <15 months	0	0	0	0
15 to <18 months	0	0	0	0

Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1A, Table 14.2.2.8.2.1.3.2.1A
Abbreviations: CR=complete response; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; PD=progressive disease; PR=partial response.

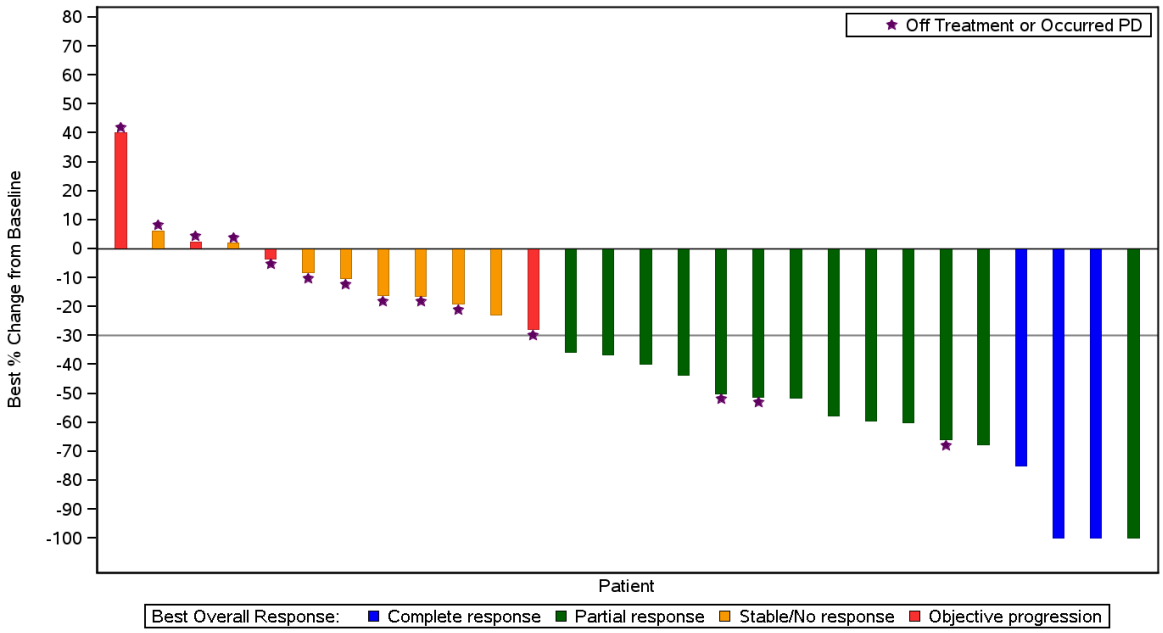
EXP-2～5 併合コホートについて, 標的病変における腫瘍サイズのベースラインからの変化率 (%) を評価時点全体 (ウォーターフォールプロット, Figure 2 および Figure 3) および評価時点ごと (スパイダープロット，Figure 4 および Figure 5) に示した。スパイダープロットからは標的病変に対する縮小効果が評価時点を通じて維持されることが示唆された。

Figure 2.　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの ITT 集団，ICR 判定）



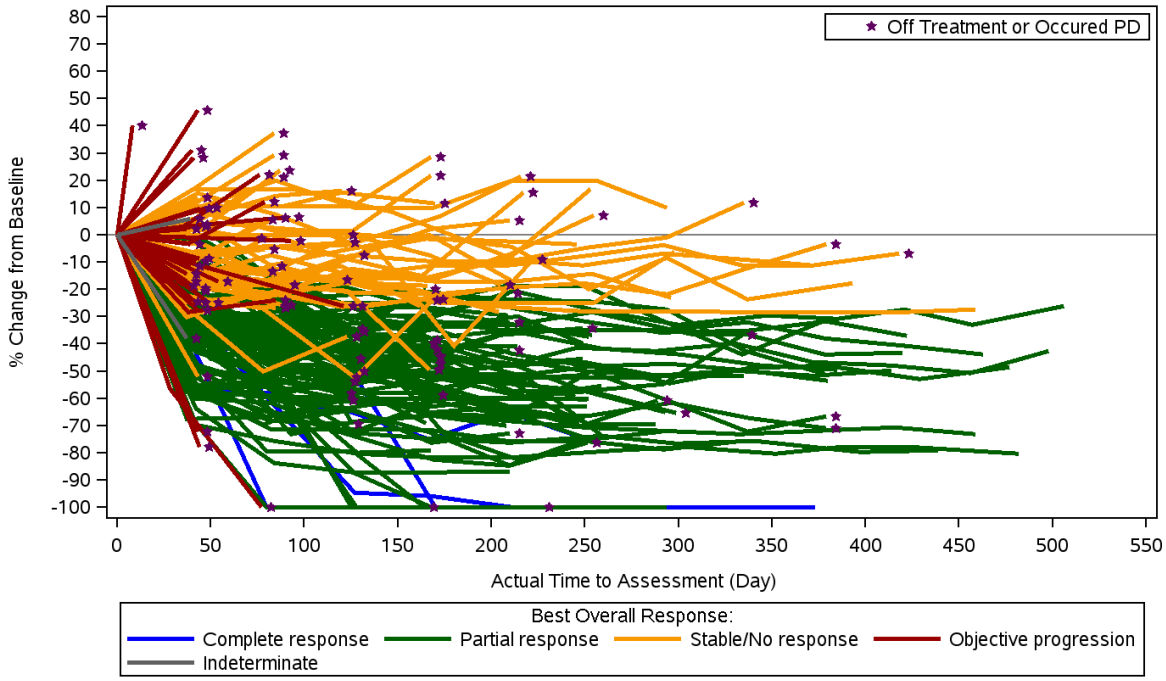
Source: Study 1001 CSR (5.3.5.2.1) Figure 14.2.2.1.2.1.2.2.2.
The best % change from baseline is calculated from start of study treatment up to first visit with disease progression, or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy.　Patients with at least 1 on-study target lesion assessment were included.　If any procedure is different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

Figure 3.　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）



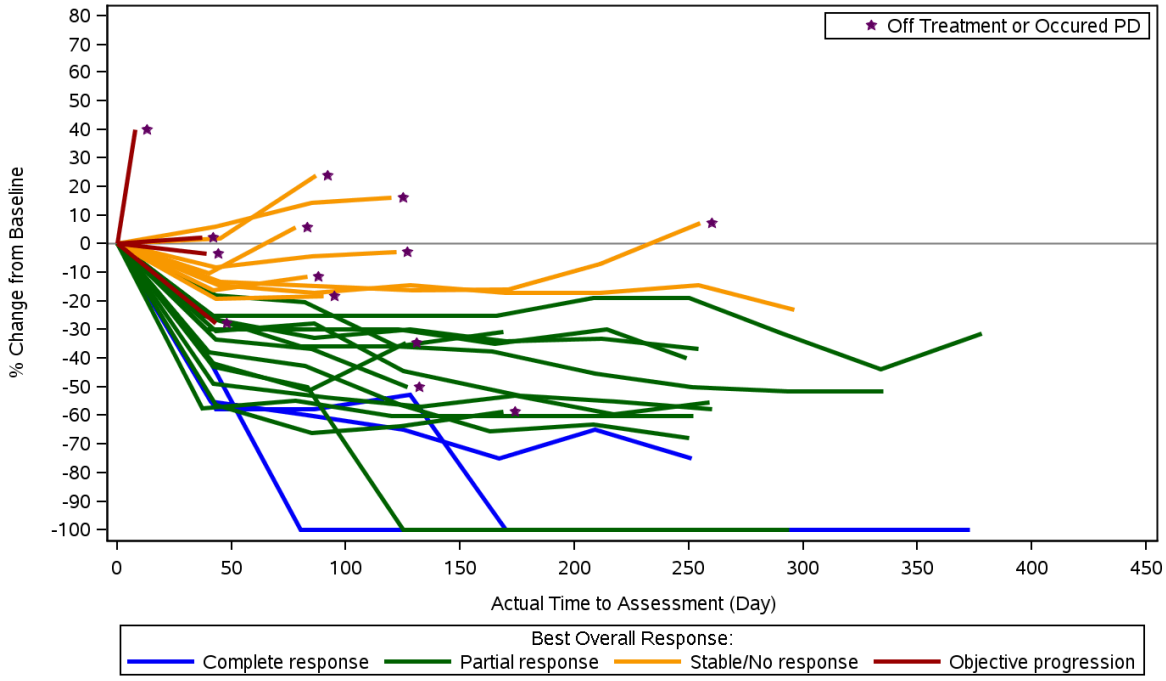
Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Figure 14.2.2.1.2.1.2.2.2A
The best % change from baseline is calculated from start of study treatment up to first visit with disease progression or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy.
Patients with at least 1 on-study target lesion assessment are included. If any procedure is different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

Figure 4.　腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの ITT 集団，ICR 判定）



Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Figure 14.2.2.1.1.2.3
The % change from baseline is calculated from start of study treatment to each visit up to first visit with disease progression or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy.　Patients with at least 1 on-study target lesion assessment were included.　If any procedure is different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

Figure 5.　腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）



Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Figure 14.2.2.1.1.2.3A.
The % change from baseline is calculated from start of study treatment to each visit up to first visit with disease progression or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy. Patients with at least 1 on-study target lesion assessment were included. If any procedure is different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

4.8.2.2. 頭蓋内病変の奏効率および奏効期間

4.8.2.2.1. 測定可能または測定不能な頭蓋内病変を有する患者

B7461001 試験の ALK 陽性 NSCLC 患者 197 例のうち 132 例がベースライン時に，CNS 転移を有していた。各併合コホートの IC ORR および IC DR の結果を示した（Table 12 および Table 14）。日本人の結果を Table 13 および Table 15 に示した。

A）1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-2～5 併合コホート）

ベースライン時に CNS 転移が認められた EXP-2～5 併合コホート（132 例）の IC ORR は 53.0%（95% CI : 44.2%，61.8%）であった。最良総合効果は CR が 35 例（26.5%），PR が 35 例（26.5%）であった（Table 12）。

ベースライン時に CNS 転移が認められた EXP-2～5 併合コホートの ALK 陽性 NSCLC 患者のうち，頭蓋内病変の奏効が得られた 70 例における IC DR の中央値（Kaplan-Meier 法）は 14.5 ヵ月

（95% CI：推定不可，推定不可）であった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.2.7.2.2.3.2.1）。70 例のうち 39 例でデータカットオフ日時点における IC DR が 6 ヵ月以上であった（Table 14）。

EXP-2～5 併合コホートの日本人集団における IC ORR は 46.7%（95% CI：21.3%，73.4%）であった。CR が 6 例（40.0%），PR が 1 例（6.7%），SD または不応が 7 例（46.7%），PD が 1 例（6.7%）に認められ，判定不能は認められなかった（Table 13）。

B）2 レジメンまたは 3 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-4，5 併合コホート）

ベースライン時に CNS 転移が認められた EXP-4,5 併合コホートの IC ORR は 48.2%（95% CI：37.1%，59.4%）であった（Table 12）。頭蓋内病変の奏効が得られた 40 例における IC DR の中央値（Kaplan-Meier 法）は 14.5 ヵ月（95% CI：8.3，14.5 ヵ月）で，72.5%の患者が打ち切り（増悪せずに生存）であった。40 例のうち 23 例（57.5%）でデータカットオフ日時点における IC DR が 6 ヵ月以上であった（Table 14）。

EXP-4，5 併合コホートの日本人集団における IC ORR は 41.7%（95% CI：15.2%，72.3%）であった（Table 13）。頭蓋内病変の奏効が認められた 5 例のうち 4 例（80.0%）は IC DR が 6 ヵ月以上であった。IC DR が 6 ヵ月以上であった患者は，奏効後に PD または死亡した患者で 1 例中 1 例（100%），増悪せずに生存していた患者で 4 例中 3 例（75.0%）であった（Table 15）。

C）クリゾチニブのみまたはクリゾチニブおよび化学療法による前治療歴のある患者（EXP-2，3A 併合コホート）

ベースライン時に CNS 転移が認められた EXP-2，3A 併合コホートの ALK 陽性 NSCLC 患者 37 例の IC ORR は 67.6%（95% CI：50.2%，82.0%）であった（Table 12）。IC DR の中央値は推定できず（95% CI：推定不可，推定不可），88.0%の患者が打ち切り（増悪なく生存）であった。奏効が認められた 25 例のうち 15 例（60.0%）でデータカットオフ日時点における IC DR が 6 ヵ月以上であった（Table 14）。

EXP-2，3A 併合コホートの日本人集団における IC ORR は 66.7%（95% CI：9.4%，99.2%）であった（Table 13）。頭蓋内病変の奏効が認められた 2 例はいずれも IC DR が 6 ヵ月以上であり，増悪なく生存していた（Table 15）。

D）クリゾチニブ以外の ALK 阻害剤による治療歴（化学療法歴は問わない）のある患者（EXP-3B コホート）

ベースライン時に CNS 転移が認められた EXP-3B コホートの ALK 陽性 NSCLC 患者 12 例の IC ORR は 41.7%（95% CI：15.2%，72.3%）であった（Table 12）。IC DR の中央値（Kaplan-Meier 法）は推定できず（95% CI：4.1 ヵ月，推定不可），60.0%の患者が打ち切り（増悪なく生存）であった。奏効が認められた 5 例のうち 1 例（20.0%）でデータカットオフ日時点における IC DR が 6 ヵ月以上であった（Table 14）。

EXP-3B コホートに CNS 転移を有する日本人患者はいなかった。

Table 12. 頭蓋内病変の最良総合効果：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）

	EXP-2:EXP-5 (N=132)[a]	EXP-4:EXP-5 (N=83)	EXP-2:EXP-3A (N=37)	EXP-3B (N=12)[a]
Objective response rate [CR + PR], n (%)	70 (53.0)	40 (48.2)	25 (67.6)	5 (41.7)
95% exact CI[b]	[44.2, 61.8]	[37.1, 59.4]	[50.2, 82.0]	[15.2, 72.3]
Best overall response, n (%)				
Complete response (CR)	35 (26.5)	24 (28.9)	10 (27.0)	1 (8.3)
Partial response (PR)	35 (26.5)	16 (19.3)	15 (40.5)	4 (33.3)
Stable/no response	40 (30.3)	28 (33.7)	9 (24.3)	3 (25.0)
Objective progression	11 (8.3)[a]	6 (7.2)	2 (5.4)	3 (25.0)[a]
Indeterminate	11 (8.3)	9 (10.8)	1 (2.7)	1 (8.3)

Source: Study 1001 CSR (5.3.5.2.1) Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1
Stable disease prior to Day 42 was rated as indeterminate.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients.
a. One additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with objective progression had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population. As such, inclusion of this patient resulted in IC ORRs of 52.6% (70/133) and 38.5% (5/13) for EXP-2:EXP-5 and EXP-3B, respectively. The rates of objective progression values were 12/133 (9.0%) for EXP-2:EXP-5 and 4/13 (30.8%) for EXP-3B (Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1f2).
b. Using exact method based on binomial distribution.

Table 13. 頭蓋内病変の最良総合効果：第 2 相パート（拡大コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）

	EXP-2:EXP-5 (N=15)	EXP-4:EXP-5 (N=12)	EXP-2:EXP-3A (N=3)
Objective response rate [CR + PR], n (%)	7 (46.7)	5 (41.7)	2 (66.7)
95% exact CI[a]	[21.3, 73.4]	[15.2, 72.3]	[9.4, 99.2]
Best overall response, n (%)			
Complete response (CR)	6 (40.0)	4 (33.3)	2 (66.7)
Partial response (PR)	1 (6.7)	1 (8.3)	0
Stable/no response	7 (46.7)	6 (50.0)	1 (33.3)
Objective progression	1 (6.7)	1 (8.3)	0
Indeterminate	0	0	0

Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1A
Stable disease prior to Day 42 was rated as indeterminate.
Abbreviations: CI=confidence interval; EXP=expansion; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients.
a. Using exact method based on binomial distribution.

Table 14. 奏効例における頭蓋内病変の奏効期間：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団, ICR 判定）

Response Parameter	EXP-2:EXP-5 (N=132)	EXP-4:EXP-5 (N=83)	EXP-2:EXP-3A (N=37)	EXP-3B (N=12)
Patients with confirmed objective response (CR or PR), n	70	40	25	5
Number (%) of patients with events (PD or death) among the responders	16 (22.9)	11 (27.5)	3 (12.0)	2 (40.0)
<3 months	5 (7.1)	3 (7.5)	2 (8.0)	0
3 to <6 months	4 (5.7)	2 (5.0)	0	2 (40.0)
6 to <9 months	6 (8.6)	5 (12.5)	1 (4.0)	0
9 to <12 months	0	0	0	0
12 to <15 months	1 (1.4)	1 (2.5)	0	0
Number (%) of patients censored among the responders	54 (77.1)	29 (72.5)	22 (88.0)	3 (60.0)
<3 months	5 (7.1)	3 (7.5)	2 (8.0)	0
3 to <6 months	17 (24.3)	9 (22.5)	6 (24.0)	2 (40.0)
6 to <9 months	19 (27.1)	11 (27.5)	8 (32.0)	0
9 to <12 months	5 (7.1)	4 (10.0)	1 (4.0)	0
12 to <15 months	8 (11.4)	2 (5.0)	5 (20.0)	1 (20.0)
15 to <18 months	0	0	0	0

Source: Study 1001 CSR (5.3.5.2.1) Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1, Table 14.2.2.8.2.2.3.2.1
Abbreviations: CR=complete response; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; PD=progressive disease; PR=partial response.

Table 15. 奏効例における頭蓋内病変の奏効期間：第 2 相パート（拡大コホートの日本人 ITT 集団，ICR 判定）

	EXP-2:EXP-5 (N=31)	EXP-4:EXP-5 (N=17)	EXP-2:EXP-3A (N=7)
Patients with confirmed objective response (CR or PR), n	7	5	2
Number (%) of patients with events (PD or death) among the responders	1 (14.3)	1 (20.0)	0
<3 months	0	0	0
3 to <6 months	0	0	0
6 to <9 months	1 (14.3)	1 (20.0)	0
9 to <12 months	0	0	0
Number (%) of patients censored among the responders	6 (85.7)	4 (80.0)	2 (100)
<3 months	0	0	0
3 to <6 months	1 (14.3)	1 (20.0)	0
6 to <9 months	4 (57.1)	3 (60.0)	1 (50.0)
9 to <12 months	1 (14.3)	0	1 (50.0)
12 to <15 months	0	0	0
15 to <18 months	0	0	0

Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1A, Table 14.2.2.8.2.2.3.2.1A
Abbreviations: CR=complete response; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; PD=progressive disease; PR=partial response.

4.8.2.2.2. ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が認められた患者

アレクチニブ，セリチニブ，brigatinib のヒストリカルデータと比較するために，ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が認められた ALK 陽性 NSCLC 患者を対象として，追加解析を実施した[25,26,27]。拡大コホートにおける IC ORR および頭蓋内病変の最良総合効果を Table 16 に示し，IC DR を Table 17 に示した。

Table 16. 測定可能な頭蓋内病変が認められた ALK 陽性 NSCLC 患者における頭蓋内病変の最良総合効果：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）

	EXP-2:EXP-5 (N=81)	EXP-4:EXP-5 (N=49)	EXP-2:EXP-3A (N=23)	EXP-3B (N=9)
Objective response rate [CR + PR], n (%)	51 (63.0)	26 (53.1)	20 (87.0)	5 (55.6)
95% exact CI[a]	(51.5, 73.4)	(38.3, 67.5)	(66.4, 97.2)	(21.2, 86.3)
Best overall response, n (%)				
Complete response (CR)	16 (19.8)	10 (20.4)	5 (21.7)	1 (11.1)
Partial response (PR)	35 (43.2)	16 (32.7)	15 (65.2)	4 (44.4)
Stable/no response	20 (24.7)	17 (34.7)	3 (13.0)	0
Objective progression	7 (8.6)	4 (8.2)	0	3 (33.3)
Indeterminate	3 (3.7)	2 (4.1)	0	1 (11.1)

Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1.t2
Of note, the additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with objective progression who had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population did not have measurable baseline brain metastases.
Stable disease prior to Day 42 was rated as indeterminate.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer.
a. Using exact method based on binomial distribution

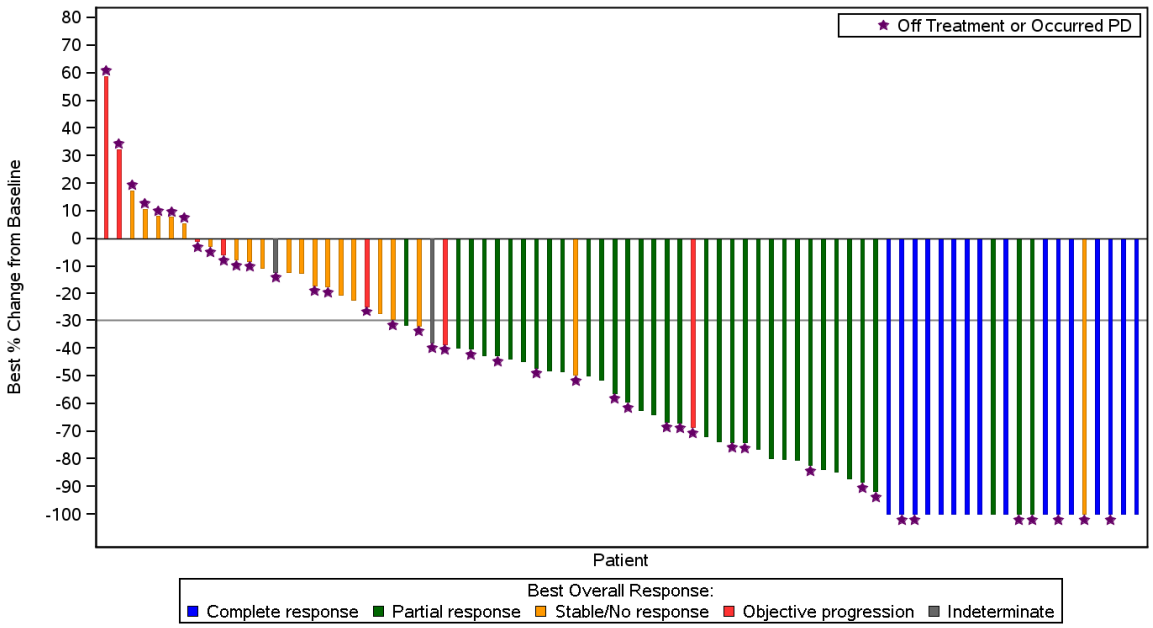
Table 17. 測定可能な頭蓋内病変が認められた ALK 陽性 NSCLC 患者の奏効例における頭蓋内病変の奏効期間：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）

Response Parameter	EXP-2:EXP-5 (N=51)	EXP-4:EXP-5 (N=26)	EXP-2:EXP-3A (N=20)	EXP-3B (N=5)
N (%) of patients with events (PD or death) among the responders	14 (27.5)	9 (34.6)	3 (15.0)	2 (40.0)
<3 months	5 (9.8)	3 (11.5)	2 (10.0)	0
3 to <6 months	4 (7.8)	2 (7.7)	0	2 (40.0)
6 to <9 months	4 (7.8)	3 (11.5)	1 (5.0)	0
9 to <12 months	0	0	0	0
12 to <15 months	1 (2.0)	1 (3.8)	0	0
N (%) of patients censored among the responders	37 (72.5)	17 (65.4)	17 (85.0)	3 (60.0)
<3 months	4 (7.8)	2 (7.7)	2 (10.0)	0
3 to <6 months	10 (19.6)	3 (11.5)	5 (25.0)	2 (40.0)
6 to <9 months	13 (25.5)	8 (30.8)	5 (25.0)	0
9 to <12 months	2 (3.9)	2 (7.7)	0	0
12 to <15 months	8 (15.7)	2 (7.7)	5 (25.0)	1 (20.0)
15 to <18 months	0	0	0	0

Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Table 14.2.2.8.2.2.3.2.1.t2
Of note, the additional patient in Cohort EXP-3B (Patient 10022026) with objective progression who had undocumented ALK status and was excluded from the pre-specified ITT population did not have measurable baseline brain metastases.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; EXP=expansion; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; N=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer; PD=progressive disease.

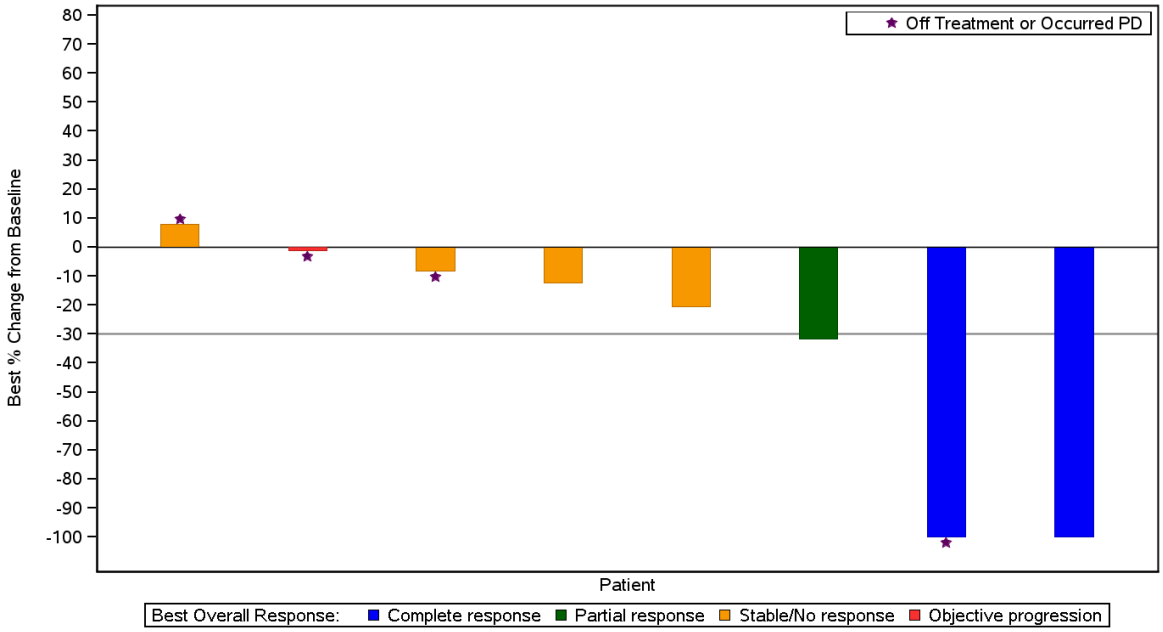
EXP-2～5 併合コホートにおけるロルラチニブの頭蓋内病変に対する腫瘍縮小効果およびその推移を検討するため，脳の標的病変サイズのベースラインからの変化率（%）を評価時点全体（ウォーターフォールプロット，Figure 6 および Figure 7）および評価時点ごと（スパイダープロット，Figure 8 および Figure 9）に示した。これらのプロットに基づき，大部分の患者で試験期間中に脳の標的病変の縮小が認められた。また，スパイダープロットからは脳の標的病変に対する縮小効果が評価時点を通じて維持されることが示唆された。

Figure 6.　頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する ITT 集団，ICR 判定）



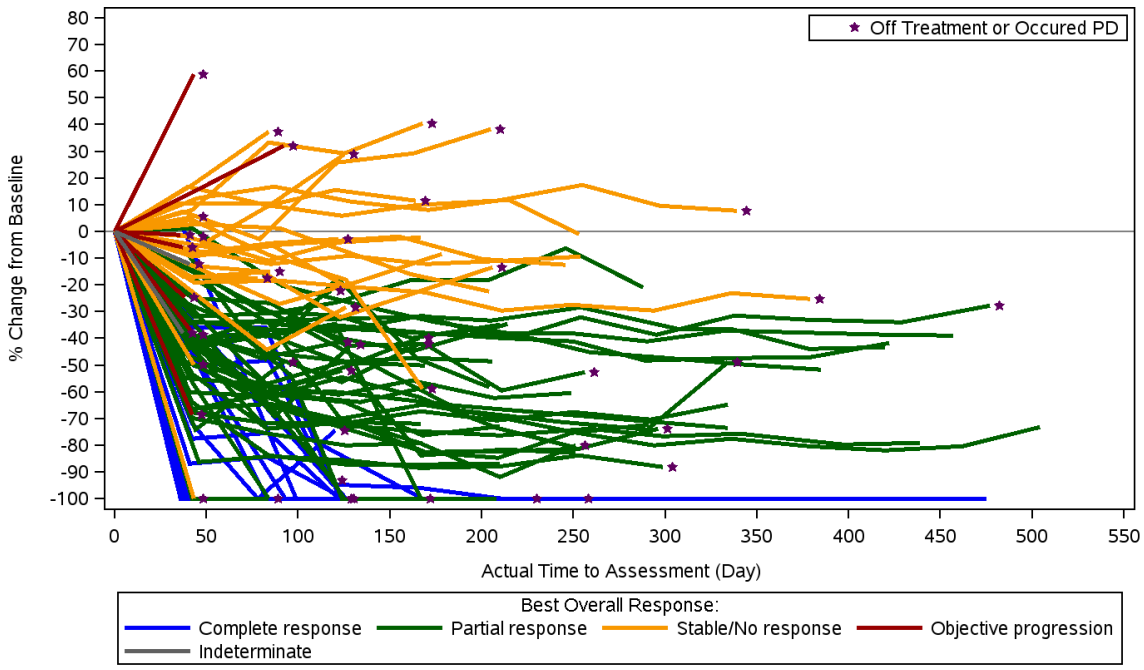
Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Figure 14.2.2.1.2.2.2.2.2
The best % change in the sum of IC lesions from baseline was calculated from start of study treatment up to first visit with IC disease progression or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy. If any procedure was different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: CNS=central nervous system; EXP=expansion; IC=intracranial; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

Figure 7.　頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する日本人 ITT 集団，ICR 判定）



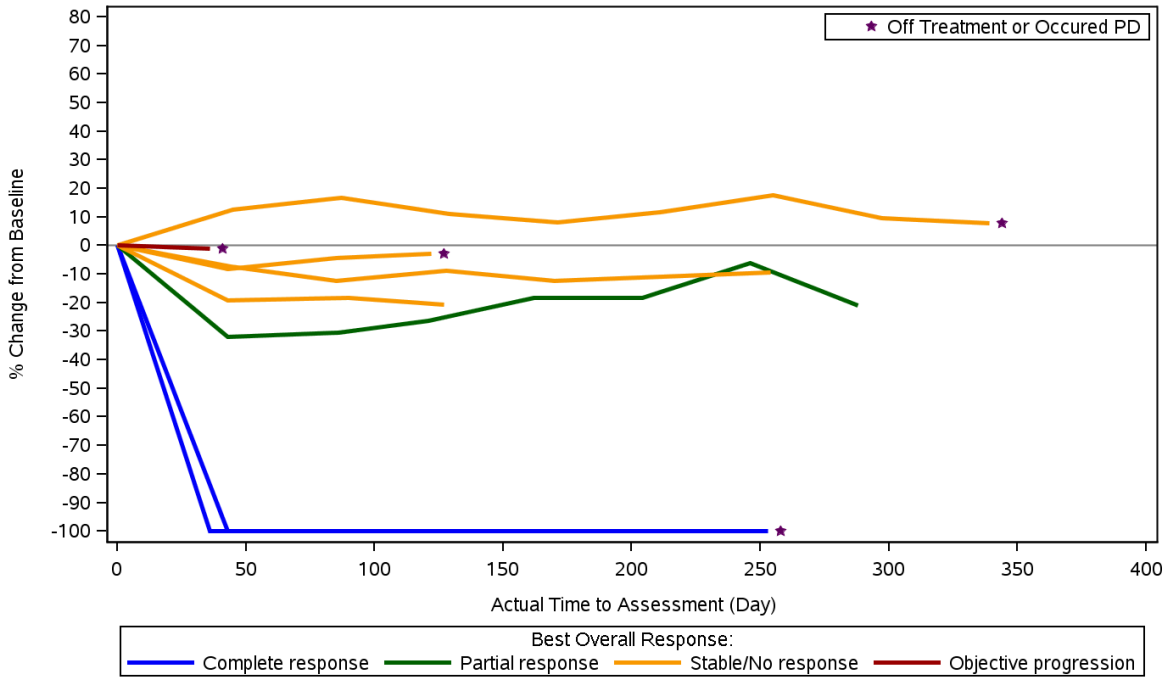
Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Figure 14.2.2.1.2.2.2.2.2A
The best % change in the sum of IC lesions from baseline was calculated from start of study treatment up to first visit with IC disease progression or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy. If any procedure was different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: CNS=central nervous system; EXP=expansion; IC=intracranial; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

Figure 8.　頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する ITT 集団，ICR 判定）



Source: Study 1001 SCE (5.3.5.2.2) Figure 14.2.2.1.2.2.3
The % change from baseline in the sum of IC lesions was calculated from start of study treatment to each visit up to first visit with disease progression or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy.　If any procedure was different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: CNS=central nervous system; EXP=expansion; IC=intracranial; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

Figure 9.　頭蓋内腫瘍サイズのベースラインからの経時的変化率（%）：第 2 相パート（EXP-2～5 併合コホートの CNS 転移を有する日本人 ITT 集団，ICR 判定）



Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Figure 14.2.2.1.2.2.3A
The % change from baseline in the sum of IC lesions was calculated from start of study treatment to each visit up to first visit with disease progression or to the last visit available prior to the start of new anticancer therapy. If any procedure was different and not interchangeable from the procedure at screening, the % change from baseline could not be calculated and is not displayed.
Abbreviations: CNS=central nervous system; EXP=expansion; IC=intracranial; ICR=Independent Central Review; ITT=intention-to-treat; PD=progressive disease.

4.8.2.3. 頭蓋内病変の奏効と全般的な奏効の関係

頭蓋内病変の奏効が認められた患者のうち，全般的な奏効が認められなかった患者の割合（9.1%）は低かった（EXP-2～5 併合コホート）。一方，頭蓋内病変の奏効が認められなかった患者のうち，全般的な奏効が認められた患者の割合（8.3%）は低かった（有効性追加解析 Table 14.2.2.11.2）。

4.8.2.4. 効果判定の不一致率

EXP-2～5 併合コホートにおける最良総合効果および頭蓋内病変の最良総合効果に関する ICR 判定と治験担当医師判定の不一致率は，最良総合効果で 17.8%，頭蓋内病変の最良総合効果で 25.9%であった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.2.10.2.1.1.3.1 および Table 14.2.2.10.2.2.1.3.1）。

4.8.2.5. 有効性の主な副次評価項目

4.8.2.6. 奏効までの期間

各コホートの TTR のデータを Table 18 に示す。頭蓋内病変および全般的奏効のいずれも短期間で達成された。

Table 18.　奏効までの期間：第 2 相パート（拡大コホートの ITT 集団，ICR 判定）

	EXP-2:EXP-5	EXP-2:EXP-3A	EXP-4:EXP-5	EXP-3B
Time to overall response, median months (range)	1.4 (1.1 to 11.0)	1.4 (1.1 to 11.0)	1.4 (1.2 to 9.9)	1.4 (1.3 to 3.0)
Time to IC response, median months (range)				
Patients with measurable and non measurable baseline brain lesions	1.4 (1.1 to 6.2)	1.4 (1.1 to 5.7)	1.4 (1.2 to 6.2)	1.4 (1.3 to 3.0)

Source: Study 1001 CSR (5.3.5.2.1) Tables 14.2.2.3.2.1.3.2.1 and 14.2.2.3.2.2.3.2.1.
Abbreviations: CSR=Clinical Study Report; EXP=expansion; IC=intracranial; ICR= Independent Central Review; ITT=intention-to-treat.

4.8.2.7. 無増悪生存期間

EXP-2～5 併合コホートの 197 例における PFS の中央値は 7.4 ヵ月（95% CI：5.6，11.0 ヵ月）であった。これら 197 例のうち，100 例（50.8%）は PD または死亡が認められ，78 例（39.6%）は PD に関する追跡調査を継続していた（B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.2.5.2.1.1.2.1）。また，97 例（49.2%）が打ち切りとなり，打ち切りの理由のうち多かったものは「増悪前に新たな抗がん治療を開始」であった（12 例，6.1%）。PFS の中央値は，EXP-4，5 併合コホートで 6.9 ヵ月（95% CI：5.4，9.5 ヵ月），EXP-2，3A 併合コホートで推定不可（95% CI：12.5 ヵ月，推定不可），EXP-3B で 5.5 ヵ月（95% CI：2.9，9.0 ヵ月）であった。その他の詳細は B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.2.5.2.1.1.2.1 に示した。

4.8.2.8. 全生存期間

EXP-2～5 併合コホートの ALK 陽性 NSCLC 患者 197 例における OS の中央値は推定できなかった。データカットオフ日時点で 144 例（73.1%）が打ち切りとなり，打ち切りの主な理由は「生存」が 134 例（68.0%）であった。12 ヵ月生存率は 70.2%（95% CI：61.9%，77.1%）であり，18 ヵ月生存率は推定できなかった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.2.2.6.2.1.1.1.1）。

4.8.3. 100 mg QD 投与患者

4.8.3.1. 奏効率および奏効期間

100 mg QD 投与患者（ALK 陽性 NSCLC 患者 215 例）の ICR 判定に基づく ORR は 46.0%（95% CI：39.2%，53.0%）であり，CR が 5 例（2.3%），PR が 94 例（43.7%）に認められた。奏効例の 68.7% が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，DR の中央値（Kaplan-Meier 法）は推定できなかったが，その 95% CI の下限値は 11.1 ヵ月であった（安全性追加解析 Table 14.2.2.7.2.1.3.2.1.f3）。奏効例のうち 47 例（47.5%）は 6 ヵ月以上増悪せずに生存していた。

Table 19. ALK 陽性 NSCLC 患者における最良総合効果：100 mg QD 投与患者（ICR 判定）

	100 mg QD Pooled Group (N=215)
Objective response rate [CR + PR], n (%)	99 (46.0)
95% exact CI[a]	[39.2, 53.0]
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	5 (2.3)
Partial response (PR)	94 (43.7)
Stable/no response	61 (28.4)
Objective progression	40 (18.6)
Indeterminate	15 (7.0)

Source: Study 1001 SCS (5.3.5.2.3) Table 14.2.2.1.2.1.1.2.1.f3
Stable disease prior to Day 42 was rated as indeterminate.
100 mg pooled group denotes pooled data for 198 patients from Phase 2, 15 patients from Phase 1, 2 Japan LIC patients.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval; ICR=Independent Central Review; LIC=lead-in cohort; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer.
a. Using exact method based on binomial distribution.

4.8.3.2. 頭蓋内病変の奏効率および奏効期間

4.8.3.2.1. 測定可能または測定不能な頭蓋内病変を有する患者

CNS 転移を有する 100 mg QD 投与患者における IC ORR は 53.0%（95% CI：44.7%，61.2%）であり，CR が 43 例（28.9%），PR が 36 例（24.2%）に認められた（Table 20）。頭蓋内病変の奏効例の 79.8%が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，IC DR の中央値（Kaplan-Meier 法）は推定できなかったが，その 95% CI の下限値は 14.5 ヵ月であった（安全性追加解析 Table 14.2.2.7.2.2.3.2.1.f3）。頭蓋内病変の奏効例のうち 47 例（59.5%）は 6 ヵ月以上増悪せず生存していた。

Table 20. ALK 陽性 NSCLC 患者における頭蓋内病変の最良総合効果：100 mg QD 投与患者（ICR 判定）

	100 mg QD Pooled Group (N=149)
Objective response rate [CR + PR], n (%)	79 (53.0)
95% exact CI[a]	[44.7, 61.2]
Best overall response, n (%)	
Complete response (CR)	43 (28.9)
Partial response (PR)	36 (24.2)
Stable/no response	42 (28.2)
Objective progression	14 (9.4)
Indeterminate	14 (9.4)

Source: Study 1001 SCS (5.3.5.2.3) Table 14.2.2.1.2.2.1.2.1.f3
Stable disease prior to Day 42 was rated as indeterminate.
Abbreviations: ALK=anaplastic lymphoma kinase; CI=confidence interval, ICR=Independent Central Review; N/n=number of patients; NSCLC=non-small cell lung cancer.
a. Using exact method based on binomial distribution.

Table 21. 奏効例における頭蓋内病変の奏効期間：100 mg QD 投与患者（ICR 判定）

	100 mg QD Pooled Group (N=149)
Patients with confirmed objective response (CR or PR), n	79
Median DOR	NR
95% CI[a]	[14.5, NR]
Number (%) of patients with PD or death among the responders	16 (20.3)
<3 months	5 (6.3)
3 to <6 months	4 (5.1)
6 to <9 months	6 (7.6)
9 to <12 months	0
12 to <15 months	1 (1.3)
Number (%) of patients censored among the responders	63 (79.7)
<3 months	5 (6.3)
3 to <6 months	18 (22.8)
6 to <9 months	21 (26.6)
9 to <12 months	5 (6.3)
12 to <15 months	9 (11.4)
15 to <18 months	2 (2.5)
18 to < 21 months	2 (2.5)
21 to < 24 months	0
≥ 24 Months	1 (1.3)

Source: Study 1001 SCS (5.3.5.2.3) Table 14.2.2.8.2.2.3.2.1.f3 and Table 14.2.2.7.2.2.3.2.1.f3.
Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete response; DOR=duration of response; ICR=Independent Central Review; N/n=number of patients; NR=not reached; PD=progressive disease; PR=partial response.
a. Using exact method based on binomial distribution.

4.8.3.2.2. 測定可能な頭蓋内病変を有する患者

ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が認められた 100 mg QD 投与患者 89 例における IC ORR は 60.7%（95% CI：50.4%，71.6%）であった。最良総合効果は CR が 18 例（20.2%），PR が 36 例（40.4%）であった（M2.7.3 項 Table 30）。奏効が認められた患者 54 例の IC DR の中央値は 14.5 ヵ月（95% CI：14.5 ヵ月，推定不可）であった（有効性追加解析 Table 14.2.2.7.1.2.3.2.1.t3）。

4.8.3.3. 効果判定の不一致率

100 mg QD 投与患者における最良総合効果および頭蓋内病変の最良総合効果に関する ICR 判定と治験担当医師判定の不一致率は全般的な奏効で 19.1%，頭蓋内病変の奏効で 26.3%であった（安全性追加解析 Table 14.2.2.10.2.1.1.3.1.f3 および Table 14.2.2.10.2.2.1.3.1.f3）。

4.8.3.4. 奏効までの期間（主な副次評価項目）

100 mg QD 投与患者では，奏効が得られた 99 例における TTR の中央値は 1.4 ヵ月（範囲：1.1～15.2 ヵ月）であった（安全性追加解析 Table 14.2.2.3.2.1.3.2.1.f3）。

CNS 転移を有する 100 mg QD 投与患者では，頭蓋内病変の奏効が得られた 79 例における IC TTR の中央値は 1.4 ヵ月（範囲：1.1～12.6 ヵ月）であった（安全性追加解析 Table 14.2.2.3.2.2.3.2.1.f3）。

4.8.4. 患者報告アウトカム

第 1 相パート

第 1 相パートにおける 43 例の PRO の結果は，以下に詳述する第 2 相パートの結果とおおむね一致していた。European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC） Core Quality of Life Questionnaire（QLQ-C30）および Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13（QLQ-LC13）の質問項目のうち少なくとも 1 つに回答した患者の割合は，最初の 33 サイクルで約 61.1%～100%であった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.1.1）。ベースラインと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある（10 ポイント以上）改善が，第 3～5，9 および 11 サイクルの全般的生活の質（QOL）で認められた。投与期間中（全サイクル）の全般的 QOL スコアは，大部分の患者で改善（46.5%）または維持（30.2%）していた（B7461001 試験総括報告書 Table 29）。第 1 相パートにおける PRO の結果の詳細は B7461001 試験総括報告書 11.1.4.6 項に示した。

第 2 相パート

より広い患者を対象として QOL 評価（EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13）を実施するために，第 2 相パートの PRO 解析は患者集団全体（EXP-1～6，255 例）を対象とした。第 2 相パートにおける質問表の回答率は高かった。EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13 の質問項目のうち少なくとも 1 つに回答した患者の割合は，最初の 24 サイクルで約 94.5%～100%であった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.1.2）。

<u>全般的 QOL（EORTC QLQ-C30）</u>

第 2，3 および 5 サイクルの全般的 QOL は，ベースラインと比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある（10 ポイント以上）改善を示した。第 4，6～17 および 20 サイクルの全般的 QOL はベースラインと比較して統計的に有意に改善したが，臨床的に意味のある改善（10 ポイント以上の改善）ではなかった。投与期間中（全サイクル）の全般的 QOL スコアは，大部分の患者で改善（42.7%）または維持（39.6%）していた（B7461001 試験総括報告書 Table 55）。

<u>機能領域（EORTC QLQ-C30）</u>

機能領域スコアの統計的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が，役割面（第 2，4～8，10，12 および 14 サイクル）および心理面（第 10 サイクル）で認められた（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.2.1.2）。また，ベースラインからの統計的に有意な改善が，身体面（第 2～15 サイクル），役割面（第 3，9，11，13 および 15 サイクル），心理面（第 2～9 および 11～18 サイクル）および社会面（第 2～15 サイクル）に関する機能領域スコアで認められたが，臨床的に意味のある改善（10 ポイント以上の改善）ではなかった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.2.1.2）。ベースラインからの改善（平均変化量の 10 ポイント以上の増加）が高い割合で認められた機能領域は，心理面（38.4%），役割面（37.6%）および社会面（33.7%）であった。認知面に関するスコアは大部分の患者で維持されており，改善（24.3%）と悪化（23.9%）の割合は同程度であった。

症状（EORTC QLQ-C30）

症状スコアの統計的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善（10 ポイント以上の減少）が，疲労（第 2～15 および 20～23 サイクル），疼痛（第 2～10，13～14 および 21 サイクル），睡眠障害（第 2～24 サイクル）および食欲不振（第 2～16 および 21～24 サイクル）で認められた（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.2.1.2）。また，ベースラインからの統計的に有意な改善が，疲労（第 16～19 サイクル），呼吸困難（第 2，4～12 サイクル），悪心・嘔吐（第 2～17 サイクル），疼痛（第 11，12 および 15～18 サイクル），食欲不振（第 17，18 および 20 サイクル），便秘（第 2，4～8，10 および 15 サイクル），下痢（第 8 および 14 サイクル）および経済的負担（第 2～7 および 10 サイクル）に関するスコアで認められたが，臨床的に意味のある改善（10 ポイント以上の減少）ではなかった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.2.1.2）。ベースラインからの改善（10 ポイント以上の減少）が高い割合で認められた症状スコアは，疲労（49.0%），睡眠障害（45.1%），疼痛（40.8%）および食欲不振（41.6%）であった。

症状（EORTC QLQ-LC13）

症状スコアの統計的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が，咳嗽（第 2～15，17，18 および 21～24 サイクル）および胸部の疼痛（第 6，7，9～11，13，16，20，21 および 23 サイクル）で認められた（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.3.1.2 および Figure 14.5.1.7.1.2）。また，ベースラインからの統計的に有意な改善が，咳嗽（第 16 および 19 サイクル），喀血（第 2～6，8 および 10～13 サイクル），呼吸困難（第 2，3，5～10 および 12 サイクル），嚥下障害（第 2 サイクル），脱毛症（第 2 サイクル），胸部の疼痛（第 2～5，8，12，14，15 および 17～19 サイクル），腕・肩部の疼痛（第 2～4，6～11，16 および 20 サイクル）およびその他の部位の疼痛（第 2，3，8 および 10 サイクル）に関するスコアで認められたが，臨床的に意味のある改善ではなかった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.5.1.3.1.2）。ベースラインからの改善（10 ポイント以上の減少）が高い割合で認められた症状スコアは，咳嗽（43.5%），その他の部位の疼痛（32.5%），胸部の疼痛（29.8%）および呼吸困難（28.2%）であった。ベースラインからの悪化（10 ポイント以上の増加）が高い割合で認められた症状スコアは，末梢性ニューロパチー（38.4%）であった。

4.8.5. バイオマーカー評価

第 1 相パート

ALK 陽性 NSCLC 患者 41 例のうち 39 例で，スクリーニング時に ALK キナーゼ領域の変異について循環遊離核酸（CNA）を分析した。39 例のうち 14 例（35.9%）で ALK キナーゼ領域の変異が検出された（B7461001 試験総括報告書 Table 14.3.4.5.1.3.1）。また 1 つ以上の遺伝子変異を有する 14 例のうち 5 例（35.7%）に PR が認められた。3 例で G1202R 変異を検出したが，奏効は認められなかった。ALK キナーゼ領域で変異を検出できなかった 25 例のうち 9 例（36.0%）で奏効が認められた（B7461001 試験総括報告書 Table 14.3.4.5.1.3.1）。39 例のスクリーニング時の de novo 生検検体で 7 例に ALK キナーゼ領域の変異が検出され，そのうち 2 例で G1202R 変異が，1 例で G1202Del 変異が検出された。7 例のうち 2 例（28.6%）で奏効が認められた（B7461001 試験総括報告書 Table 28）。

第 2 相パート

血漿検体を採取し，ALK の遺伝子再構成およびキナーゼ領域の変異について CNA を分析したところ，既知または未知の様々な耐性変異が認められた。EXP-2～5 併合コホートの 190 例のうち，ALK キナーゼ領域に変異が検出されなかった患者は 139 例（73.2%），検出された患者は 45 例（23.7%）であった。いずれの患者集団でも奏効は認められ，ALK 変異なしの患者で 139 例中 58 例（41.7%），ALK 変異ありの患者で 45 例中 29 例（64.4%）であった（B7461001 試験総括報告書 Table 14.3.4.5.1.3.2.2）。ALK キナーゼ領域に変異が検出された患者で最良総合効果が PR であった患者の DR の範囲は 1.4～14.5 ヵ月であった（B7461001 試験総括報告書 Table 46, Table 47, Table 48 および Table 49）。腫瘍組織検体（保存検体または de novo 生検検体）はスクリーニング時に患者 216 例から採取した。39 例（20.7%）の腫瘍検体から ALK キナーゼ領域の変異が検出され，14 例の患者で G1202R 変異が，1 例で G1202del 変異が検出された（B7461001 試験総括報告書 Table 16.2.8.5.2.1.2）。ロルラチニブは ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異（難治性の G1202R および G1202del 変異を含む，既知または新たに特定された変異）を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を示した。また，ロルラチニブは ALK 阻害剤による治療に抵抗性を示した腫瘍のうち，耐性変異が認められなかった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。

バイオマーカー評価の詳細な結果は B7461001 試験総括報告書 11.1.4.5 項および 11.2.4.5 項に示した。

4.8.6. 部分集団の解析

4.8.6.1. 年齢，性別，人種

B7461001 試験では，ベースライン時の人口統計学的特性［年齢（65 歳未満または 65 歳以上），性別，人種（アジア人またはアジア人以外），ECOG PS］がロルラチニブの治療成績に及ぼす影響を，ITT 集団および 100 mg QD 投与患者を対象に主要評価項目の ORR および IC ORR について検討した。人種別の解析では，患者の大部分が白人またはアジア人で，黒人およびその他の人種がわずかであったため，部分集団を「アジア人以外」，「アジア人」および「不明」として解析した。ITT 集団および 100 mg QD 投与患者における結果は，年齢および性別ではほぼ同様であった（M2.7.3 項 Table 34 および Table 35）。アジア人の奏効率（ORR および IC ORR）はアジア人以外よりも数値的に高かったが，両集団の CI は重なっていた。詳細は M2.7.3.2.6 項に示した。

4.8.6.2. ALK 阻害剤による前治療歴別の奏効率

第 2 相パートの EXP-2～EXP-5 に参加した ALK 阻害剤の前治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者（197 例）を対象に，ALK 阻害剤（クリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブ）による前治療歴別のロルラチニブの ORR を探索的に検討した。化学療法歴の有無は考慮していないが，EXP-3～EXP-5 に組み入れられた患者の大部分（73.8%～80.4%）が 1 レジメン以上の化学療法歴を有していた。

前治療の ALK 阻害剤の数に関係なく，少なくとも 1 回はクリゾチニブ，アレクチニブ，またはセリチニブを投与された患者についての検討結果を Table 22 に示した。少なくとも 1 レジメンのクリゾチニブの治療歴を有する患者におけるロルラチニブの ORR は 50.3%（95% CI：42.5%, 58.1%），アレクチニブまたはセリチニブの治療歴を有する患者におけるロルラチニブの ORR は，それぞれ 35.1%（95% CI：24.4%，47.1%），34.2%（95% CI：23.5%，46.3%）であった。

次に，ALK 阻害剤の前治療歴の組み合わせを特定し，ロルラチニブの ORR を検討した結果を Table 23 に示した。なお，これらの集計にはクリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブ以外の ALK 阻害剤や治験薬の投与歴があった 23 例は含まれていない。前治療歴がクリゾチニブのみであった患者におけるロルラチニブの ORR は 69.0%（95% CI：55.5%，80.5%），第 2 世代 ALK 阻害剤のみまたはそれらを含む前治療歴を有する患者におけるロルラチニブの ORR は，25.0%～43.2%の範囲であった（ただし症例数が少ないアレクチニブ＋セリチニブの治療歴を有する 3 例を除く。これら 3 例に奏効は認めなかったものの，2 例が SD，1 例が評価不能であった）。

Table 22. ALK 阻害剤による前治療歴別の奏効率（ICR 判定）

	CRZ を含む [a] (N=167) n (%)	ALE を含む [a] (N=74) n (%)	CER を含む [a] (N=73) n (%)
CR	3 (1.8)	2 (2.7)	1 (1.4)
PR	81 (48.5)	24 (32.4)	24 (32.9)
SD	46 (27.5)	28 (37.8)	30 (41.1)
PD	26 (15.6)	14 (18.9)	13 (17.8)
IND	11 (6.6)	6 (8.1)	5 (6.8)
ORR [CR + PR] [95% exact CI]	84 (50.3) [42.5, 58.1]	26 (35.1) [24.4, 47.1]	25 (34.2) [23.5, 46.3]

Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.2.2.1.1.1.1.2.1.[PMDA170901-2-1], Table 14.2.2.1.1.1.1.2.1.[PMDA170901-2-2], Table 14.2.2.1.1.1.1.2.1.[PMDA170901-2-3]
Abbreviations: ALE=alectinib; ALK=anaplastic lymphoma kinase; CER=ceritinib; CI=confidence interval; CR=complete response; CRZ=crizotinib; ICR=Independent Central Review; IND=indeterminate; N/n=number of patients; ORR=objective response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; SD=stable disease.
a. 前治療での化学療法歴および ALK 阻害剤の数は問わない。

Table 23. 特定の ALK 阻害剤の治療歴を有する患者別の奏効率（ICR 判定）

	CRZ のみ [a,b,c] (N=58) n (%)	ALE のみ [a,b] (N=13) n (%)	CER のみ [a,b] (N=13) n (%)	CRZ+ALE [a,b] (N=37) n (%)	CRZ+CER [a,b] (N=34) n (%)	ALE+CER [a,b] (N=3) n (%)	CRZ+ALE+CER [a,b] (N=16) n (%)
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)
IND	2 (3.4)	1 (7.7)	0	2 (5.4)	2 (5.9)	1 (33.3)	1 (6.3)
ORR [CR + PR] [95% exact CI]	40 (69.0) [55.5, 80.5]	4 (30.8) [9.1, 61.4]	5 (38.5) [13.9, 68.4]	16 (43.2) [27.1, 60.5]	13 (38.2) [22.2, 56.4]	0 [0.0, 70.8]	4 (25.0) [7.3, 52.4]

Source: 日本人追加解析 (5.3.5.2.4) Table 14.2.2.1.1.1.1.2.1.[PMDA170901-1-1], Table 16.2.5.2.1.2.2
Abbreviations: ALE=alectinib; ALK=anaplastic lymphoma kinase; CER=ceritinib; CI=confidence interval; CR=complete response; CRZ=crizotinib; ICR=Independent Central Review; IND=indeterminate; N/n=number of patients; ORR=objective response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; SD=stable disease.
a. 化学療法歴は問わない。また，当該 ALK 阻害剤の使用回数を問わない。
b. その他の ALK 阻害剤（治験薬を含む）の治療歴を有する 23 例を除く。
c. HSP-90（治験薬）の治療歴を有する 1 例（EXP-2 症例番号：11082004）を除く。

4.9. 有効性のまとめ

B7461001 試験において，ロルラチニブは 3 レジメンまでの ALK 阻害剤の治療歴がある ALK 陽性 NSCLC 患者（化学療法歴は問わない）に対して，速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果を示した。B7461001 試験は，数百人の患者を対象とする大規模な無作為化第 3 相試験に比べ，規模の小さい単群の試験である。しかしながら，過去に実施されたクリゾチニブ，セリチニブ，アレクチニブの臨床試験では，分子マーカーによって選別した小規模な集団を対象とした単群臨床試験で良好な抗腫瘍効果が示され，それらはその後実施された第 3 相試験の臨床成績を示唆する結果であった [28,29,30]。

B7461001 試験で用いた有効性の主要評価項目は ORR である。治療せずに腫瘍が縮小することはほとんどないことから，奏効は薬効と関連していると考えられ，抗腫瘍薬の開発において ORR は有効性を評価する上で重要な指標である [31]。実際，Blumenthal らは，治療効果の高い標的療法で奏効の持続性（DR）が頑健である場合は，承認申請時の有効性の評価指標として ORR を用いることも可能であると指摘している [31]。また，全般的な抗腫瘍効果の評価と同様に，IC ORR，IC DR，IC TTR は，頭蓋内病変の抗腫瘍効果を評価し，臨床的意義を検討する指標として有用であると考えられる。

B7461001 試験第 1 相パートでは, すべてのコホートで抗腫瘍効果が認められ, ORR は 39.0%（95% CI：24.2%，55.5%），DR の中央値は 27.8 ヵ月（95% CI：20.4，31.8 ヵ月）であった。頭蓋内病変に対して IC ORR は 41.2%（95% CI：24.6%，59.3%），IC DR の中央値は推定不可（95% CI：14.1 ヵ月，推定不可）で，95% CI の下限値は 14.1 ヵ月であった。

第 2 相パートの EXP-2～5 併合コホート（1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある患者）において，全体集団の ORR は 47.2%（95% CI：40.1%，54.4%）であり，日本人集団の ORR は 51.6%であった。また，頭蓋内病変に対して全集団の IC ORR は 53.0%（95% CI：44.2%，61.8%）であり，日本人集団の IC ORR は 46.7%（95% CI：21.3%，73.4%）であり，日本人集団で得られた結果は全体集団の結果と同様であった。DR の中央値は推定できず，95% CI の下限値は 11.1 ヵ月であった。

なお，治験担当医師の奏効評価は時にばらつきが生じることがあるため，B7461001 試験では，ORR の評価について ICR 判定を導入し医師判定を補完した。ICR 判定と治験担当医師判定の全般的な不一致率は 18%～25%の範囲にあり，過去にクリゾチニブで認められた不一致率と類似していた（ファイザー社内資料）。

また，ウォーターフォールプロットより奏効が深いこと，スパイダープロットを用いて DR および TTR を図示することで患者集団を問わず抗腫瘍効果が速やかに得られ，長期間維持されていることが示された。

CNS 転移を有し，複数レジメンの前治療を受け，ALK キナーゼ領域の変異またはバイパス機構によって治療抵抗性となった ALK 陽性 NSCLC 患者は，治療が困難である。耐性変異に対するロルラチニブの効果を評価することにより，第 1 世代および第 2 世代のすべての ALK 阻害剤に抵抗性を示す集団に対するロルラチニブの効果を確認することにつながると考えた。

B7461001 試験で収集した患者の CNA 中の ALK キナーゼ領域の変異を分析した結果，血漿および腫瘍組織の ALK キナーゼ領域の変異を有する患者において，ロルラチニブは臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示すことが確認された。すなわち，ロルラチニブは ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異（難治性の G1202R および G1202del 変異を含む）を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を発揮することが示された。また，ロルラチニブは ALK 阻害剤による治療に抵抗性を示した腫瘍のうち，耐性変異が認められなかった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。

これらの有効性の評価に加え，患者の健康関連 QOL にロルラチニブが及ぼす影響を評価するため，EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13 を用いて PRO を分析した。なお，EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13 は，肺がんの臨床研究において最も一般的で検証された PRO 評価ツールである。

PRO 解析の結果から，ロルラチニブの投与により全般的 QOL スコアはベースラインから改善し，維持していたことが示された。身体面，心理面，社会面および役割面で，改善があった。認知面は改善することも悪化することもなく，維持されていた。第 1 相パートの PRO 解析の結果は，第 2 相パートの結果とおおむね一致していた。

以上，B7461001 試験では，ALK 阻害剤による治療歴のある患者（3 レジメンまでの治療歴を有する患者を含む）におけるロルラチニブの全身性および CNS の抗腫瘍効果について，頑健で信頼性の高い効果が示された。今後実施する第 3 相試験においても，分子マーカーによって選別した小規模な集団を対象とした単群の臨床試験と同様の良好な臨床成績が得られることが期待される。

5. 安全性の概括評価

本項では，B7461001 試験において RP2D であるロルラチニブ 100 mg QD の投与を受けた患者 295 例［第 1 相パート：17 例，第 2 相パート：275 例（うち日本人集団 39 例），日本人 LIC：3 例）］について，データカットオフ日時点での安全性データを要約した。M2.7.4 項では，B7461001 試験の 100 mg QD 投与患者の追加解析データに加え，第 1 相パートの患者 54 例および第 2 相パートの患者 275 例の安全性データを示した。安全性解析の方法に関する詳細は M2.7.4.1.1.2 項に示した。単一の基本語のみに着目すると，特定の医学的概念または病態の発現頻度を過小評価する可能性があるため，特定の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語を複数含む集積用語を用いて解析した。基本語と集積用語とを区別するため，集積用語については有害事象名に「（集）」を付して表示した。詳細は M2.7.4.1.1.2.3 項に記載した。

本項では，健康被験者を対象とした臨床薬理試験 7 試験（B7461004 試験，B7461005 試験，B7461007 試験，B7461008 試験，B7461011 試験，B7461012 試験および B7461016 試験）の健康被験者 112 例の安全性データを必要に応じて要約し，M2.7.4 項および M2.7.2 項に詳細を記載した。本申請の根拠となるロルラチニブの臨床試験全 8 試験の一覧は M2.7.4 項 Table 1 に示した。

5.1. B7461001 試験における用量検討

B7461001 試験の第 1 相パートでは，ロルラチニブ 200 mg QD コホートで 1 例（患者番号 10021007）に第 1 サイクルに用量制限毒性（DLT）が認められた。本患者はロルラチニブの毒性により，第 1 サイクルに予定された 21 回中 16 回以上のロルラチニブの投与が受けられなかったことから治験実施計画書の DLT の定義に合致した。本患者は第 1 サイクルに Grade 2 の失語症および認知障害を含む Grade 1 および Grade 2 の CNS への影響のほか，Grade 1 の視力障害および異常な夢が認

められたため，ロルラチニブの投与を休薬した。これに加えて，150 mg QD コホートおよび 200 mg QD コホートでは，大部分の患者が有害事象により休薬または減量に至った。150 mg QD コホートにおいて休薬に至った有害事象は，幻覚（2 例，Grade 2），錯乱状態（1 例，Grade 2），精神状態変化（1 例，Grade 3）および痙攣発作（1 例，Grade 2）であった。200 mg QD コホートでは，DLT が認められた患者に加えて，1 例が蟻走感（Grade 1）および易刺激性（Grade 2）により休薬に至った（B7461001 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.2.1）。そのため，治験依頼者と第 1 相パートの治験担当医師の合意に基づき，200 mg QD 未満の用量を評価し，別の投与レジメンを検討することとした。その後，C_{max} を下げることで CNS への影響が軽減されるかを検討するため，BID 投与を検討したが，75 mg および 100 mg の BID 投与はいずれも忍容性が低かった。したがって，MTD は決定されなかったが，ロルラチニブ 100 mg QD 投与の忍容性は良好であった。ロルラチニブ 100 mg QD を ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者における RP2D として選定した（B7461001 試験総括報告書 10.1.1 項）。

臨床薬理データに基づき 100 mg QD を推奨用量とした設定根拠に関する詳細は M2.7.2.3.7 項に示した。

5.2. 治験対象集団のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

100 mg QD 投与患者（295 例）では，平均年齢は 53.3 歳であり，女性患者（57.6%）の割合が高かった。組み入れられた患者の大部分は白人（49.2%）またはアジア人（36.6%）であった。266 例（90.2%）に何らかの全身治療歴があり，44 例（14.9%）は ALK 阻害剤または ROS1 阻害剤の治療歴がなかった。また，171 例（58.0%）は手術歴，168 例（56.9%）は放射線療法歴を有していた（M2.7.4.1.3 項）。

日本人集団（39 例）では，平均年齢は 52.2 歳であり，女性患者（69.2%）の割合が高かった。38 例（97.4%）に何らかの全身治療歴があり，5 例は ALK 阻害剤または ROS1 阻害剤の治療歴がなかった。また，15 例（38.5%）は手術歴，18 例（46.2%）は放射線療法歴を有していた（M2.7.4.1.3 項）。

5.3. 医薬品への曝露

ロルラチニブの安全性は，ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者 332 例（B7461001 試験）および健康被験者 112 例（7 試験）を対象として検討した（M5.5.2 項参照）。B7461001 試験では，第 1 相パートの 54 例，第 2 相パートの 6 つの拡大コホートの 275 例および日本人 LIC の 3 例を安全性解析の対象とした。

本項では，B7461001 試験の ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者 295 例（100 mg QD 投与患者）の安全性データを示した。100 mg QD 投与患者の内訳は，2017 年 3 月 15 日のデータカットオフ日時点でロルラチニブの投与を 1 回以上受けた第 1 相パートの 17 例，第 2 相パートの 275 例および日本人 LIC の 3 例であった。臨床薬理試験 7 試験の被験者 112 例の補足的なデータを，曝露量－反応の関係に関する母集団薬物動態解析の結果の要約とともに適宜示した。

100 mg QD 投与患者における投与期間の中央値は 8.3 ヵ月，相対用量強度の中央値は 98.6%であった（M2.7.4.1.2 項）。

5.4. 比較的よく見られる有害事象

B7461001 試験の第 1 相パートと第 2 相パートでは主な有害事象は同様であった（M2.7.4.2.1.1 項）。

100 mg QD 投与患者

比較的よく見られた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を Table 24 に示した。

因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，高コレステロール血症（集）243 例（82.4%），高トリグリセリド血症（集）179 例（60.7%），浮腫（集）151 例（51.2%），末梢性ニューロパチー（集）129 例（43.7%），呼吸困難 69 例（23.4%），認知への影響（集）および疲労（集）各 68 例（23.1%），気分への影響（集）62 例（21.0%）および体重増加 61 例（20.7%）であった。因果関係を問わない Grade 3 の主な有害事象（発現頻度 10%以上）は，高コレステロール血症（集）41 例（13.9%）および高トリグリセリド血症（集）39 例（13.2%）であった。因果関係を問わない Grade 4 の主な有害事象（発現頻度 2%以上）は高トリグリセリド血症（集）7 例（2.4%）であった。

治験薬と関連がある主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，高コレステロール血症（集）241 例（81.7%），高トリグリセリド血症（集）178 例（60.3%），浮腫（集）129 例（43.7%）および末梢性ニューロパチー（集）88 例（29.8%）であった。治験薬と関連がある Grade 3 および 4 の有害事象はそれぞれ 107 例（36.3%）および 14 例（4.7%）に認められた。治験薬と関連がある Grade 3 の主な有害事象（発現頻度 10%以上）は，高コレステロール血症（集）40 例（13.6%）および高トリグリセリド血症（集）39 例（13.2%）であった。治験薬と関連がある Grade 4 の主な有害事象（発現頻度 2%以上）は高トリグリセリド血症（集）7 例（2.4%）であった。

Table 24. 100 mg QD 投与患者に認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象（全 Grade で発現頻度 10%以上，基本語または集積用語別）：安全性解析対象集団

	100 mg QD pooled group (N=295)					
	All-Causality			Treatment-Related		
Preferred Term or Cluster Term	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Any AEs[a]	294 (99.7)	131 (44.4)	24 (8.1)	280 (94.9)	107 (36.3)	14 (4.7)
高コレステロール血症（集）	243 (82.4)	41 (13.9)	5 (1.7)	241 (81.7)	40 (13.6)	5 (1.7)
高トリグリセリド血症（集）	179 (60.7)	39 (13.2)	7 (2.4)	178 (60.3)	39 (13.2)	7 (2.4)
浮腫（集）	151 (51.2)	7 (2.4)	0	129 (43.7)	6 (2.0)	0
末梢性ニューロパチー（集）	129 (43.7)	7 (2.4)	0	88 (29.8)	5 (1.7)	0
呼吸困難	69 (23.4)	11 (3.7)	3 (1.0)	9 (3.1)	1 (0.3)	0
認知への影響（集）	68 (23.1)	5 (1.7)	0	53 (18.0)	4 (1.4)	0
疲労（集）	68 (23.1)	1 (0.3)	0	39 (13.2)	1 (0.3)	0
気分への影響（集）	62 (21.0)	4 (1.4)	0	43 (14.6)	2 (0.7)	0
体重増加	61 (20.7)	7 (2.4)	0	54 (18.3)	6 (2.0)	0
関節痛	58 (19.7)	0	0	30 (10.2)	0	0
下痢	52 (17.6)	2 (0.7)	0	30 (10.2)	1 (0.3)	0
咳嗽	48 (16.3)	0	0	3 (1.0)	0	0
浮動性めまい	44 (14.9)	2 (0.7)	0	25 (8.5)	2 (0.7)	0
頭痛	44 (14.9)	2 (0.7)	0	16 (5.4)	0	0
悪心	43 (14.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	23 (7.8)	0	0
便秘	42 (14.2)	0	0	24 (8.1)	0	0
視覚障害（集）	39 (13.2)	1 (0.3)	0	21 (7.1)	0	0
貧血	37 (12.5)	9 (3.1)	0	18 (6.1)	2 (0.7)	0
AST 増加	35 (11.9)	2 (0.7)	1 (0.3)	31 (10.5)	1 (0.3)	0
背部痛	35 (11.9)	2 (0.7)	0	5 (1.7)	0	0
ALT 増加	33 (11.2)	2 (0.7)	1 (0.3)	28 (9.5)	2 (0.7)	0
四肢痛	33 (11.2)	0	0	12 (4.1)	0	0
リパーゼ増加	32 (10.8)	15 (5.1)	4 (1.4)	22 (7.5)	10 (3.4)	1 (0.3)
筋肉痛	31 (10.5)	0	0	18 (6.1)	0	0

Source: Study 1001 SCS（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.2.9.1.2.2.2.f1 and Table 14.3.1.3.9.1.2.2.2.f1
Additional All-causality Grade 3/4 events (>2 patients) not listed in the table were: Vomiting (3 patients Grade 3), Hyperglycaemia (7 patients Grade 3), Hypertension (10 patients Grade 3), Pleural effusion (8 patients Grade 3), Pneumonia (7 patients Grade 3), Abdominal pain (3 patients Grade 3), Hypophosphatemia (6 patients Grade 3), Fall (3 patients Grade 3), Hypoxia (4 patients Grade 3, 1 patient Grade 4), Pericardial effusion (3 patients Grade 3), Mental status changes (4 patients Grade 3), Pulmonary embolism (4 patients Grade 3), Respiratory failure (3 patients Grade 3, 2 patients Grade 4), Superior vena cava syndrome (3 patients Grade 3), Sepsis (3 patients Grade 4).
Abbreviations: AE=adverse event; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n=number of patients.
Most (25/33) patients who had a Grade 5 event in Phase 2 were due to Disease Progression. Details on remaining patients can be found in Section 2.7.4.2.1.2.
a. Total number independent of frequency cutoff used in the title
（集）：集積用語（M2.7.4 項 Table 95）
コーディング辞書：MedDRA 20.0 版，Grade は CTCAE 4.03 版，日本語訳は MedDRA/J 20.0 を用いた。

日本人集団

比較的よく見られた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を Table 25 に示した。

因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 20%以上）は高コレステロール血症（集）31 例（79.5%），高トリグリセリド血症（集）30 例（76.9%），浮腫（集）17 例（43.6%），末梢性ニューロパチー（集）16 例（41.0%），便秘 10 例（25.6%），悪心 9 例（23.1%），ALT 増加および下痢各 8 例（20.5%）であった。因果関係を問わない Grade 3 の主な有害事象（発現頻度 5%以上）は高トリグリセリド血症（集）10 例（25.6%），高コレステロール血症（集）6 例（15.4%），浮腫（集）およびリパーゼ増加各 3 例（7.7%），アミラーゼ増加，限局性浮腫および血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加各 2 例（5.1%）であった（日本人追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.2.2.2A）。因果関係を問わない Grade 4 の有害事象は高コレステロール血症（集），ALT 増加および AST 増加各 1 例（2.6%）であった。

治験薬と関連がある主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，高コレステロール血症（集）31 例（79.5%），高トリグリセリド血症（集）30 例（76.9%），末梢性ニューロパチー（集）15 例（38.5%）および浮腫（集）14 例（35.9%）であった。治験薬と関連がある Grade 3 の主な有害事象（10%以上）は高トリグリセリド血症（集）10 例（25.6%）および高コレステロール血症（集）6 例（15.4%）であった。治験薬と関連がある Grade 4 の有害事象は高コレステロール血症（集）1 例（2.6%）であった。

Table 25. 日本人集団に認められた因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象（全 Grade で発現頻度 10%以上，基本語または集積用語別）：第 2 相パート（安全性解析対象集団）

	Phase 2 Japanese (N=39)					
	All-Causality			Treatment-Related		
Preferred Term or Cluster Term	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Any AEs[a]	39 (100.0)	20 (51.3)	1 (2.6)	38 (97.4)	20 (51.3)	1 (2.6)
高コレステロール血症（集）	31 (79.5)	6 (15.4)	1 (2.6)	31 (79.5)	6 (15.4)	1 (2.6)
高トリグリセリド血症（集）	30 (76.9)	10 (25.6)	0	30 (76.9)	10 (25.6)	0
浮腫（集）	17 (43.6)	3 (7.7)	0	14 (35.9)	3 (7.7)	0
末梢性ニューロパチー（集）	16 (41.0)	0	0	15 (38.5)	0	0
便秘	10 (25.6)	0	0	7 (17.9)	0	0
悪心	9 (23.1)	0	0	5(12.8)	0	0
ALT 増加	8 (20.5)	0	1 (2.6)	6 (15.4)	0	0
下痢	8 (20.5)	0	0	7 (17.9)	0	0
認知への影響（集）	7 (17.9)	0	0	5 (12.8)	0	0
浮動性めまい	7 (17.9)	1 (2.6)	0	6 (15.4)	1 (2.6)	0
耳鳴	7 (17.9)	0	0	6 (15.4)	0	0
AST 増加	6 (15.4)	0	1 (2.6)	5 (12.8)	0	0
関節痛	5 (12.8)	0	0	4 (10.3)	0	0
倦怠感	5 (12.8)	0	0	2 (5.1)	0	0
気分への影響（集）	4 (10.3)	1 (2.6)	0	4 (10.3)	1 (2.6)	0
アミラーゼ増加	4 (10.3)	2 (5.1)	0	2 (5.1)	0	0
背部痛	4 (10.3)	0	0	1 (2.6)	0	0
疾患進行	4 (10.3)	0	0	0	0	0
幻聴	4 (10.3)	1 (2.6)	0	4 (10.3)	1 (2.6)	0
頭痛	4 (10.3)	0	0	3 (7.7)	0	0
高尿酸血症	4 (10.3)	0	0	4 (10.3)	0	0
リパーゼ増加	4 (10.3)	3 (7.7)	0	3 (7.7)	2 (5.1)	0
限局性浮腫	4 (10.3)	2 (5.1)	0	4 (10.3)	2 (5.1)	0
筋肉痛	4 (10.3)	0	0	3 (7.7)	0	0
ウイルス性上気道感染	4 (10.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (10.3)	0	0	3 (7.7)	0	0
体重増加	4 (10.3)	0	0	2 (5.1)	0	0
視覚障害（集）	3 (7.7)	0	0	3 (7.7)	0	0

Source: 日本人追加解析（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.2.9.1.2.2.2A and Table 14.3.1.3.9.1.2.2.2A
Additional All-causality Grade 3 events (≥1 patients) not listed in the table were: Blood alkaline phosphatase increased (2 patients), and fall, Hyperglycaemia, Atrial fibrillation, Brain oedema, Cardiac failure, Diabetes mellitus, Humerus fracture, Hypermagnesaemia, and Skin infection (1 patient each). The table includes all all-causality Grade 4 events.
Abbreviations: AE=adverse event; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n=number of patients.
a. Total number independent of frequency cutoff used in the title
（集）：集積用語（M2.7.4 項 Table 95）
コーディング辞書：MedDRA 20.0 版，Grade は CTCAE 4.03 版，日本語訳は MedDRA/J 20.0 を用いた。

副作用

現在得られているロルラチニブの安全性データから，ロルラチニブとの関連性の高い副作用を特定するため，B7461001 試験のすべての基本語および集積用語について，医学的な判断に基づく臨床的安全性の社内評価を実施した。副作用一覧（Table 26）に示した安全性データは，B7461001 試験においてロルラチニブ 100 mg QD の投与を受けた ALK 陽性または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者 295 例のデータを示した。主な副作用（発現頻度 20%以上）は，高コレステロール血症，高トリグリセリド血症，浮腫，末梢性ニューロパチー，認知への影響，気分への影響および体重増加であった。

Table 26. ロルラチニブによる副作用一覧：100 mg QD 投与患者（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Adverse Drug Reaction Term*	100 mg QD Pooled Group (n=295) Number (%) of Patients All Grades	Grade 3-4
代謝および栄養障害	高コレステロール血症 [a]	243 (82.4)	46 (15.6)
	高トリグリセリド血症 [b]	179 (60.7)	46 (15.6)
精神障害	気分障害 [c]	62 (21.0)	4 (1.4)
神経系障害	末梢性ニューロパチー [d]	129 (43.7)	7 (2.4)
	認知障害 [e]	68 (23.1)	5 (1.7)
	会話障害 [f]	28 (9.5)	1 (0.3)
眼障害	視覚障害 [g]	39 (13.2)	1 (0.3)
胃腸障害	下痢	52 (17.6)	2 (0.7)
	便秘	42 (14.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	58 (19.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫 [h]	151 (51.2)	7 (2.4)
	疲労 [i]	68 (23.1)	1 (0.3)
臨床検査	体重増加	61 (20.7)	7 (2.4)

Source: Study 1001 SCS（5.3.5.2.3）Table 14.3.1.2.9.1.2.2.2.f1
Event terms that represent the same medical concept or condition were grouped together and reported as a single adverse reaction in the table above. Terms actually reported in the studies up to the data cutoff date and contributing to the relevant adverse reaction are indicated in parentheses, as listed below.
Abbreviations:CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n=number of patients; SOC=System Organ Class.

a. Hypercholesterolemia (including blood cholesterol increased, hypercholesterolaemia).
b. Hypertriglyceridemia (including blood triglycerides increased, hypertriglyceridaemia).
c. Mood disorder (including affective disorder, affect lability, aggression, agitation, anxiety, depressed mood, depression, euphoric mood, irritability, mania, mood altered, mood swings, personality change).
d. Peripheral neuropathy (including burning sensation, carpal tunnel syndrome, dysaesthesia, formication, gait disturbance, hypoaesthesia, muscular weakness, neuralgia, neuropathy peripheral, neurotoxicity, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, sensory disturbance).
e. Cognitive disorder (including events from SOC Nervous system disorders: amnesia, cognitive disorder, dementia, disturbance in attention, memory impairment, mental impairment; and also including events from SOC Psychiatric disorders: attention deficit/hyperactivity disorder, confusional state, delirium, reading disorder). Within these effects, terms from SOC Nervous system disorders were more frequently reported than terms from SOC Psychiatric disorders.
f. Speech disorder (dysarthria, slow speech, speech disorder).
g. Vision disorder (including diplopia, photophobia, photopsia, vision blurred, visual acuity reduced, visual impairment, vitreous floaters).
h. Edema (including generalised oedema, oedema, oedema peripheral, peripheral swelling, swelling).
i. Fatigue (including asthenia, fatigue).

* Preferred terms (PTs) are listed according to MedDRA version 20.0.
コーディング辞書：MedDRA 20.0 版，Grade は CTCAE 4.03 版，日本語訳は MedDRA/J 20.0 を用いた。

5.5. 死亡

100 mg QD 投与患者

295 例中 29 例（9.8%）がロルラチニブの投与期間中または最終投与後 28 日以内に死亡した。それらのほとんどは疾患進行による死亡であり，疾患進行以外で死亡に至った有害事象（Grade 5）は，肺炎，肺感染，急性肺水腫，塞栓症，全身健康状態低下，心筋梗塞，末梢動脈閉塞および呼吸窮迫各 1 例であった（M2.7.4 項 Table 14，Table 15）。治験薬と関連があると判断された Grade 5

の有害事象はなかった（M2.7.4 項 Table 14）。ロルラチニブの最終投与後 29 日以降では，治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象として，疾患進行が 4 例に報告された。

日本人集団

39 例中 4 例（10.3%）がロルラチニブの投与期間中または最終投与後 28 日以内に死亡し，6 例（15.4%）がロルラチニブの最終投与後 29 日以降に死亡した。これらの 10 例はいずれも疾患進行による死亡であった（M2.7.4 項 Table 14）。

死亡例については M2.7.4.2.1.2 項に要約した。死亡例の詳細な叙述は B7461001 試験総括報告書 14.3.3 項に示した。

5.6. その他の重篤な有害事象

100 mg QD 投与患者

因果関係を問わない重篤な有害事象は 295 例中 98 例（33.2%）に認められ，その主な事象（発現頻度 2%以上）は，疾患進行 25 例（8.5%），呼吸困難 7 例（2.4%）および発熱 6 例（2.0%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 20 例（6.8%）に認められたが，発現頻度が 1%を上回った事象はなかった（M2.7.4 項 Table 19，M2.7.4.2.1.3 項）。

日本人集団

因果関係を問わない重篤な有害事象は 39 例中 7 例（17.9%）に認められ，その主な事象は疾患進行 4 例（10.3%）であった。その他の重篤な有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー，迷走神経障害，嘔吐，上腕骨骨折，ALT 増加，AST 増加各 1 例であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 2 例（5.1%）に認められ，末梢性感覚ニューロパチー，迷走神経障害各 1 例（2.6%）であった（M2.7.4 項 Table 18，M2.7.4.2.1.3 項）。

5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

100 mg QD 投与患者

因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 295 例中 21 例（7.1%）であった。1 例（患者番号 10202004）は疾患進行（疲労の有害事象として誤って報告された）により治験薬の投与を中止した（M2.7.4 項 Table 21）。2 例（0.3%）以上の患者で治験薬の投与中止に至った有害事象は急性呼吸不全，呼吸困難および呼吸不全のみであった。

治験薬と関連がある有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 295 例中 7 例（2.4%）であった（M2.7.4 項 Table 21）。投与中止に至った有害事象は，認知障害，錯乱状態，水頭症，白血球増加症，肺臓炎および耳鳴各 1 例と，3 件の有害事象（感情不安定，幻聴および幻視）により治験薬の投与を中止した 1 例であった。治験薬と関連がある治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどは（白血球増加症を除く）CNS または呼吸器系の事象であった（M2.7.4.2.1.4.1 項）。

日本人集団

因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 39 例中 1 例（2.6%）であった。本患者（患者番号 11032003）は，治験薬と関連があると判断された耳鳴により治験薬の投与を中止した（M2.7.4.2.1.4.1 項）。

5.8. 特に注目すべき有害事象

B7461001 試験（第 1 相パート，第 2 相パート）または非臨床試験で認められ，さらなる検討を要する事象を特に注目すべき有害事象とした。治験担当医師または治験依頼者により臨床上重要と判断された有害事象を継続的に評価し，これまでに実施したロルラチニブの臨床試験における発現頻度に基づき，特に注目すべき有害事象を選択した。特に注目すべき有害事象は，高コレステロール血症（集）および高トリグリセリド血症（集），浮腫（集），末梢性ニューロパチー（集），CNS への影響［気分への影響（集），認知への影響（集）および言語への影響（集）に分類］，体重増加，視覚障害（集），肝機能検査値上昇，QTc 間隔延長，間質性肺疾患／肺臓炎，房室ブロックおよび膵炎であった（M2.7.4.2.1.5 項）。特に注目すべき有害事象については，断りのない限り，因果関係を問わない有害事象について記載した。

5.8.1. 高脂血症［高コレステロール血症（集）および高トリグリセリド血症（集）］

100 mg QD 投与患者

特に注目すべき有害事象で最も多く認められた事象は高脂血症［高コレステロール血症（集）243 例（82.4%）および高トリグリセリド血症（集）179 例（60.7%）］であった（M2.7.4 項 Table 13）。発現するまでの期間（中央値）は 15 日（範囲：1～219 日）であった。持続期間（中央値）は高コレステロール血症（集）が 218 日，高トリグリセリド血症（集）が 216 日であった。Grade 3 または 4 の高脂血症はそれぞれ 65 例（22.0%）［高コレステロール血症（集）41 例（13.9%）および高トリグリセリド血症（集）39 例（13.2%）］および 11 例（3.7%）［高コレステロール血症（集）5 例（1.7%）および高トリグリセリド血症（集）7 例（2.4%）］に認められた（M2.7.4 項 Table 13 および Table 35）。

高コレステロール血症（集）または高トリグリセリド血症（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。高コレステロール血症（集）は治験薬の休薬または減量［それぞれ 10 例（3.4%）および 2 例（0.7%）］によってコントロール可能であった。高トリグリセリド血症（集）も休薬または減量［それぞれ 14 例（4.7%）および 5 例（1.7%）］によってコントロール可能であった（M2.7.4.2.1.5.1 項）。コレステロール降下薬またはトリグリセリド降下薬を用いた患者は 239 例（81.0%）であり，これらの薬剤を使用するまでの期間（中央値）は 20 日（範囲：1～190 日）であった（M2.7.4 項 Table 33）。

日本人集団

日本人集団でも，高脂血症［高コレステロール血症（集）および高トリグリセリド血症（集）］は最も多く認められた特に注目すべき有害事象であった［高コレステロール血症（集）31 例（79.5%）およびトリグリセリド血症（集）30 例（76.9%）］（M2.7.4 項 Table 12）。発現するまでの期間（中央値）は 14 日（範囲：5～41 日）であった。Grade 3 または 4 の高脂血症はそれぞれ 13 例（33.3%）［高コレステロール血症（集）6 例（15.4%）および高トリグリセリド血症（集）

10 例（25.6%）］および 1 例（2.6%）［高コレステロール血症（集）1 例（2.6%）］に認められた（M2.7.4 項 Table 12, Table 34）。

高コレステロール血症（集）または高トリグリセリド血症（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。高コレステロール血症（集）および高トリグリセリド血症（集）は治験薬の休薬［それぞれ 3 例（7.7%）および 3 例（7.7%）］によってコントロール可能であった。高コレステロール血症（集）または高トリグリセリド血症（集）による減量は認められなかった。コレステロール降下薬またはトリグリセリド降下薬を用いた患者は 34 例（87.2%）であり，これらの薬剤を使用するまでの期間（中央値）は 15 日（範囲：5～106 日）であった（M2.7.4 項 Table 33）。

高脂血症は，有害事象が中等度または軽度に改善するまで脂質降下薬を増量し，ロルラチニブを休薬することで有効にコントロール可能であった。脂質降下薬を最高用量で投与しても重度の高脂血症が再発する場合は，ロルラチニブを 25 mg へ減量することとした（M2.7.4.2.1.5.1 項）。

5.8.2. 浮腫（集）

100 mg QD 投与患者

浮腫（集）は 151 例（51.2%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 42 日（範囲：1～232 日）であった。浮腫（集）の持続期間（中央値）は 163 日であった。浮腫（集）の主な基本語（発現頻度 5%以上）は，末梢性浮腫 123 例（41.7%），浮腫 22 例（7.5%）および末梢腫脹 18 例（6.1%）であった（M2.7.4 項 Table 39）。Grade 3 の浮腫（集）の発現頻度は低かった［7 例（2.4%）］。Grade 4 の浮腫（集）は認められなかった。

浮腫（集）に対して標準的な薬物療法が必要に応じて用いられた（M2.7.4.2.1.5.2 項）。

日本人集団

浮腫（集）は 17 例（43.6%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 38 日（範囲：3～85 日）であった。浮腫（集）の主な基本語（発現頻度 5%以上）は末梢性浮腫 11 例（28.2%）および浮腫 5 例（12.8%）であった（M2.7.4 項 Table 38）。Grade 3 の浮腫（集）は 3 例（7.7%）に認められた末梢性浮腫であった。Grade 4 の浮腫（集）は認められなかった。

5.8.3. 末梢性ニューロパチー（集）

100 mg QD 投与患者

末梢性ニューロパチー（集）は 129 例（43.7%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 77 日（範囲：1～723 日）であった。末梢性ニューロパチー（集）の持続期間（中央値）は 157 日であった。末梢性ニューロパチー（集）の主な基本語（発現頻度 5%以上）は，錯感覚 39 例（13.2%），末梢性ニューロパチー33 例（11.2%），末梢性感覚ニューロパチー25 例（8.5%）および筋力低下 15 例（5.1%）であった。末梢性ニューロパチー（集）による治験薬の投与中止は認められなかった。Grade 4 の末梢性ニューロパチー（集）は認められず，Grade 3 の末梢性ニューロパチー（集）は 7 例（2.4%）に認められた。

末梢性ニューロパチー（集）は休薬または減量によっておおむねコントロール可能であった［いずれも 12 例（4.1%）］。一部の患者では，ガバペンチン 14 例（4.7%）またはプレガバリン 20 例（6.8%）の標準的な薬物療法が追加された（M2.7.4.2.1.5.3 項）。

日本人集団

末梢性ニューロパチー（集）は 16 例（41.0%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 66 日（範囲：5～293 日）であった。末梢性ニューロパチー（集）の主な基本語（発現頻度 5%以上）は末梢性感覚ニューロパチー13 例（33.3%）であった。末梢性ニューロパチー（集）による治験薬の投与中止および減量は認められず，末梢性ニューロパチー（集）は休薬によってコントロール可能であった［3 例（7.7%）］。Grade 3 または 4 の末梢性ニューロパチー（集）は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.3 項）。

5.8.4. CNS への影響

100 mg QD 投与患者

認知への影響（集）は 68 例（23.1%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 53 日（範囲：1～423 日）であった。認知への影響（集）の持続期間（中央値）は 158 日であった。認知への影響（集）の主な基本語（発現頻度 5%以上）は，記憶障害 26 例（8.8%），認知障害 18 例（6.1%）および健忘 16 例（5.4%）であった。認知への影響（集）により治験薬の投与中止に至った患者は 2 例（0.7%）であり，投与中止に至った事象は治験薬と関連がある Grade 3 の重篤な有害事象の認知障害および錯乱状態であった。認知への影響（集）により治験薬の休薬に至った患者は 11 例（3.7%），減量に至った患者は 8 例（2.7%）であった。ほとんどの事象は Grade 1 または 2 であり，因果関係を問わない Grade 3 の認知への影響（集）は 5 例（1.7%）に報告され，Grade 4 の認知への影響（集）は報告されなかった。

気分への影響（集）は 62 例（21.0%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 43 日（範囲：1～452 日）であった。気分への影響（集）の持続期間（中央値）は 65 日であった。気分への影響（集）の主な基本語（発現頻度 5%以上）は，易刺激性 18 例（6.1%）および不安 15 例（5.1%）であった。気分への影響（集）により治験薬の投与を中止した患者は 2 例（0.7%）であった。中止に至った事象は感情不安定（治験薬と関連あり，Grade 2）および不安（治験薬と関連なし，Grade 3）であった。気分への影響（集）により治験薬の休薬に至った患者は 8 例（2.7%），減量に至った患者は 7 例（2.4%）であった。気分への影響（集）の大部分は Grade 1 または 2 であり，Grade 4 の事象は認められなかった。

言語への影響（集）は 28 例（9.5%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 42 日（範囲：1～404 日）であった。言語への影響（集）の持続期間（中央値）は 78 日であった。言語への影響（集）の主な基本語は構語障害 11 例（3.7%）であり，次いで言語緩慢 10 例（3.4%）および会話障害 7 例（2.4%）であった。言語への影響（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。治験薬の減量に至った患者は 1 例（0.3%）であり，本患者は構語障害の 2 件目の事象発現により休薬に至った（M2.7.4.2.1.5.4 項）。

日本人集団

認知への影響（集）は 7 例（17.9%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 43 日（範囲：1～263 日）であった。因果関係を問わない認知への影響（集）の主な基本語（発現頻度 5%以上）は，記憶障害 4 例（10.3%）および健忘 2 例（5.1%）であった。認知への影響（集）により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。因果関係を問わない認知への影響（集）により治験薬の休薬に至った患者は 4 例（10.3%）であり，減量に至った患者はいなかった。Grade 3 または 4 の認知への影響（集）は認められなかった。

気分への影響（集）は 4 例（10.3%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 9 日（範囲：7～204 日）であった。気分への影響（集）の基本語は，感情不安定，不安，うつ病および人格変化各 1 例（2.6%）であった。気分への影響（集）により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。気分への影響（集）により治験薬の休薬に至った患者は 2 例（5.1%）であり，減量に至った患者は 1 例（2.6%）であった。気分への影響（集）の大部分は Grade 1 または 2 であり，Grade 4 の事象は認められなかった。

言語への影響（集）は 2 例（5.1%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 43 日（範囲：42～43 日）であった。言語への影響（集）の基本語は言語緩慢および会話障害各 1 例（2.6%）であった。言語への影響（集）による治験薬の投与中止，減量および休薬は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.4 項）。

CNS への影響は，有害事象が Grade 1 以下に改善するまでロルラチニブを休薬した後に同用量または減量して投与を再開することでコントロール可能であった。Grade 4 の CNS への影響は報告されていないが，Grade 4 の CNS への影響が認められた場合は，ロルラチニブの投与を中止する必要がある。

5.8.5. 体重増加

100 mg QD 投与患者

体重増加は 61 例（20.7%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 64 日（範囲：1～519 日）であった。体重増加の持続期間（中央値）は 168 日であった。これらの事象の大部分は Grade 1 または 2［いずれも 27 例（9.2%）］であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.1.2.2.2.f1）。Grade 3 の体重増加は 7 例（2.4%）に認められ，Grade 4 の体重増加は認められなかった。

体重増加は休薬または減量によりコントロール可能であった。体重増加により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった（M2.7.4.2.1.5.5 項）。

日本人集団

体重増加は 39 例中 4 例（10.3%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 53 日（範囲：15～85 日）であった。Grade 3 または 4 の体重増加は認められなかった。また，体重増加による治験薬の投与中止，減量および休薬は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.5 項）。

5.8.6. 視覚障害（集）

100 mg QD 投与患者

視覚障害（集）は 39 例（13.2%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 61 日（範囲：1～377 日）であった。視覚障害（集）の持続期間（中央値）は 86 日であった。視覚障害（集）の主な基本語は霧視 15 例（5.1%）および視力障害 10 例（3.4%）であった。Grade 3 の視覚障害（集）が認められた患者は 1 例（0.3%）のみであり，Grade 4 の事象は認められなかった。その他の視覚障害（集）の事象は Grade 1 または 2 であった。

視覚障害（集）は休薬によりコントロール可能であった（M2.7.4.2.1.5.6 項）。

日本人集団

視覚障害（集）は 3 例（7.7%）に認められ，発現するまでの期間（中央値）は 65 日（範囲：4～267 日）であった。視覚障害（集）の基本語は光視症，霧視および視力障害各 1 例（2.6%）であった。視覚障害（集）の事象はいずれも Grade 1 であった。視覚障害（集）による治験薬の投与中止，減量および休薬は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.6 項）。

5.8.7. 肝機能検査値上昇

100 mg QD 投与患者

AST 増加は 35 例（11.9%）［Grade 3：2 例（0.7%），Grade 4：1 例（0.3%）］に認められた。ALT 増加は 33 例（11.2%）［Grade 3：2 例（0.7%），Grade 4：1 例（0.3%）］に認められ，AST 増加と同程度の発現頻度であった。血中 ALP 増加は 5 例（1.7%）［Grade 3：2 例（0.7%），Grade 4：0 例］に認められ，発現頻度は低かった。肝機能異常は 2 例（0.7%）に認められた。これらの事象の大部分は Grade 1 または 2 であった。肝機能検査値上昇により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

肝機能検査値上昇は休薬または減量によりコントロール可能であった（M2.7.4.2.1.5.7 項）。

日本人集団

AST 増加 6 例（15.4%）［Grade 3：0 例，Grade 4：1 例（2.6%）］，ALT 増加 8 例（20.5%）［Grade 3：0 例，Grade 4：1 例（2.6%］，血中 ALP 増加 3 例（7.7%）［Grade 3：2 例（5.1%），Grade 4：0 例］および肝機能異常 2 例（5.1%）［Grade 3，Grade 4：各 0 例］が認められた。これらの事象の大部分は Grade 1 または 2 であった。肝機能検査値上昇により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。肝機能検査値上昇による治験薬の減量は認められず，AST 増加および ALT 増加による休薬が 1 例（2.6%）に認められた（M2.7.4.2.1.5.7 項）。

健康被験者を対象とした B7461011 試験では，リファンピシン非併用下でロルラチニブ 100 mg を単回投与した投与期 1 に肝酵素値の上昇は認められなかった。投与期 2 第 8 日のロルラチニブ（100 mg 単回投与）とリファンピシン（600 mg QD）の併用投与後に，AST 値および ALT 値の上昇が第 9 日または第 10 日にすべての被験者で認められた。Hy's Law に該当する被験者はいなかった。AST 値および ALT 値はすべて投与期 2 第 20 日までに基準値上限未満に回復し，第 40 日までにベースラインの水準に回復した（第 63 日にベースラインの水準に回復した 1 例を除く）。

総ビリルビン値の変化は認められなかった。これらの結果から，ロルラチニブと CYP3A4/CYP3A5 の強い誘導薬との併用は禁忌とした（M2.7.2.2.2.1.3.2 項）。

肝機能検査の全項目を含む血液生化学検査値異常は 5.9 項に要約した。

5.8.8. QTc 間隔延長

100 mg QD 投与患者では，心電図 QT 延長は 19 例（6.4%）に認められた。これらの患者のほとんどで有害事象は Grade 1 または 2 であり，Grade 3 の事象が報告された患者は 1 例（0.3%）であり，Grade 4 の事象は認められなかった。心電図 QT 延長による治験薬の投与中止は認められなかった。Fridericia 法の補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）がベースライン後に 500 msec 以上に延長した患者は 1 例（患者番号 10492008）のみであり，Grade 3 の有害事象の心電図 QT 延長として報告された。本事象は休薬によってコントロール可能であった（M2.7.4.2.1.5.8 項）。

QTc と血漿中ロルラチニブ濃度についての曝露量－反応の関係に関する解析を母集団モデル解析報告書（PMAR）-684（M5.3.4.2 項）に示した。本解析は，Thorough QT（TQT）試験の代替試験として実施されたイトラコナゾールとの薬物相互作用試験（B7461012 試験総括報告書）のデータに基づいて実施された。B7461012 試験のホルター心電図データについて，曝露量－反応の関係を解析した結果，ロルラチニブ濃度と RR 間隔に関連性は認められず，QTc 間隔延長と血漿中ロルラチニブ濃度の関連性を示す結果は認められなかった。

5.8.9. 間質性肺疾患／肺臓炎

100 mg QD 投与患者

間質性肺疾患／肺臓炎は 4 例（1.4%）に認められた。その内訳は，間質性肺疾患（Grade 3）1 例（0.3%）および肺臓炎 3 例（1.0%）であった。肺臓炎の Grade 別の内訳は Grade 2，3 または 4 が各 1 例であった。治験薬の休薬は 1 例に認められ，Grade 3 の間質性肺疾患（治験薬と関連あり）により休薬に至った。肺臓炎による休薬または減量は認められなかった。治験薬の投与中止は 1 例に認められ，Grade 4 の肺臓炎（治験薬と関連あり）により中止に至った（M2.7.4.2.1.5.9 項）。

日本人集団

間質性肺疾患の報告は認められなかった。Grade 2 の肺臓炎が 1 例に認められ，治験薬の投与中止，休薬または減量には至らなかった（M2.7.4.2.1.5.9 項）。

5.8.10. 房室ブロック

100 mg QD 投与患者では，ベースライン時の PR 間隔が 200 msec 未満であった 284 例（97.3%）のうち，200 msec 以上への延長が認められた患者は 40 例（13.7%）であった（M2.7.4.4.3 項）。第一度房室ブロックは 2 例（0.7%）に認められ（いずれも Grade 1，治験薬と関連あり），完全房室ブロック（Grade 3，治験薬と関連なし）は 1 例（0.3%）に認められた。第一度房室ブロックおよび完全房室ブロックの持続期間（中央値）はそれぞれ 141 日および 2 日であった。房室ブロックによる治験薬の休薬は 1 例（0.3%）に認められ，Grade 3 の事象により休薬に至った。その他に房室ブロックによる治験薬の休薬，減量または投与中止は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.10 項）。

健康被験者を対象としたB7461008試験（24例）では，治験薬の投与開始後にPR間隔のわずかな延長が一時的に認められた。この変化は投与4時間後までに軽減し，投与96時間後までに実質的に回復した。PR間隔延長により2例（被験者番号10011008および10011015）が本試験を中止した。いずれの被験者にも臨床的影響は認められなかった。

B7461012試験（TQT試験の代替試験として実施されたイトラコナゾールとの薬物相互作用試験）のホルター心電図データについて，曝露量－反応の関係を解析した結果，ロルラチニブ濃度とPR間隔に関連性は認められず，QTc間隔延長と血漿中ロルラチニブ濃度の関連性を示す結果は認められなかった（M5.3.4.2項PMAR-684）。臨床用量の100 mg QDではPR間隔が200 msec以上に延長する可能性は低いが，高濃度のロルラチニブの投与でPR間隔延長が認められた。さらに，サブ試験においてホルター心電計による連続測定を行い，治験薬投与前のベースライン時と投与期間中のPR間隔値を比較し，ロルラチニブがPR間隔に及ぼす影響を詳細に評価した（B7461001試験実施計画書改訂第6版）。詳細はB7461001試験の治験実施計画書7.1.6項に示した。ホルター心電計による連続測定は継続中であり，試験が完了次第，別途解析を実施する予定である。

PR間隔の解析を含む心電図データの詳細はM2.7.4.4.2項に記載した。また，PR間隔延長と血漿中ロルラチニブ濃度についての曝露量－反応の関係に関する解析をPMAR-684（M5.3.4.2項）に示した。ベースライン時およびロルラチニブの投与期間中に心電図のモニタリングを行い，房室ブロックが発現した場合にはロルラチニブの用量調節を適切に行うことが推奨される。

5.8.11. 膵炎

100 mg QD投与患者では，膵炎は1例（0.3%）で報告された。本患者（患者番号10022001）は第3サイクル第20日に治験薬と関連がある重篤な有害事象の膵炎（Grade 3）が認められ，治験薬の休薬に至った。第3サイクル第21日に膵炎は回復したと判断されたが，膵酵素増加（Grade 1）が別の非重篤の有害事象として報告され，治験薬の投与は減量して再開された。

リパーゼ増加は32例（10.8%），アミラーゼ増加は25例（8.5%）に報告された（M2.7.4.2.1.5.11項）。

膵酵素値のモニタリングについて，特定の推奨事項はない。

5.9. 臨床検査値異常および安全性に関連する他の観察項目

臨床的に重要な臨床検査値異常は有害事象として報告した。本項には，臨床検査値異常のみを記載した。

血液学的検査

100 mg QD投与患者では，ベースライン時の血液学的検査値はほとんどの患者が基準値の範囲内またはGrade 1であった。主な血液学的検査値異常（発現頻度20%以上）は，貧血（Grade 1または2）および血小板数減少（Grade 1）であった。Grade 3の血液学的検査値異常として，リンパ球数減少14例（4.8%），貧血10例（3.4%）および好中球数減少1例（0.3%）が認められた（M2.7.4項Table 68）。

ベースライン時の Grade 2 以下から Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（発現頻度 2%以上）は，貧血およびリンパ球数減少各 10 例（3.4%）であった（M2.7.4 項 Table 69）。ベースライン後に Grade 4 へ悪化した血液学的検査項目はなかった。

血液生化学検査

100 mg QD 投与患者では，ベースライン時の血液生化学検査値はほとんどの患者が基準値の範囲内または Grade 1 であった（安全性追加解析 Table 14.3.4.1.6.4.2.f1）。Grade 全体での主な血液生化学検査値異常（発現頻度 30%以上）は，クレアチニン増加 209 例（71.3%），低アルブミン血症 171 例（58.8%），高血糖 168 例（57.3%），AST 増加 129 例（44.1%），ALP 増加 100 例（34.2%）および ALT 増加 98 例（33.6%）であった（M2.7.4 項 Table 74）。Grade 3 の主な血液生化学検査値異常（発現頻度 6 例以上）は，リパーゼ増加 18 例（6.2%），高血糖 14 例（4.8%），低リン酸血症 13 例（4.5%）および血清アミラーゼ増加 11 例（3.9%）であった。3 例以上に報告された Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。

ベースライン時の Grade 2 以下からベースライン後に Grade 3 または 4 へ悪化した，脂質検査以外の主な血液生化学検査値異常（6 例以上）は，リパーゼ増加 24 例（8.3%），高血糖 13 例（4.4%），血清アミラーゼ増加 11 例（3.9%）および低リン酸血症 9 例（3.1%）であった（M2.7.4 項 Table 75）。ベースライン時の Grade 2 以下からベースライン後に Grade 3 または 4 へ悪化したその他の血液生化学検査（脂質検査）値異常（3 例以上）は，高トリグリセリド血症 50 例（17.1%）およびコレステロール高値 49 例（16.8%）であった。

脂質検査

ロルラチニブ投与により血清中のコレステロールおよびトリグリセリドの増加が認められた。高脂血症患者にロルラチニブを投与する場合は，脂質降下薬の使用または増量が必要である。ロルラチニブの投与を開始する前にコレステロールおよびトリグリセリドの血清中濃度を確認し，投与期間中はモニタリングを定期的に行う必要がある。

100 mg QD 投与患者では，ベースライン時のコレステロール（69.2%）およびトリグリセリド（72.6%）は約 70%の患者が基準値の範囲内であった（M2.7.4 項 Table 81）。

試験期間中のコレステロール高値および高トリグリセリド血症はそれぞれ 285 例（97.6%）および 277 例（94.9%）に認められた（M2.7.4 項 Table 80）。これらの検査値異常のほとんどは Grade 1 または 2 であった。Grade 3 および 4 のコレステロール高値はそれぞれ 43 例（14.7%）および 6 例（2.1%）に認められ，Grade 3 および 4 の高トリグリセリド血症はそれぞれ 42 例（14.4%）および 8 例（2.7%）に認められた（M2.7.4 項 Table 80）。

脂質検査値のシフトテーブルを M2.7.4 項 Table 81 に示した。ベースライン時にコレステロール高値が Grade 0 であった 202 例（69.2%）のうち，16 例（5.5%）が Grade 3 へ，4 例（1.4%）が Grade 4 へ悪化した。ベースライン時に Grade 1 のコレステロール高値が認められた 77 例（26.4%）のうち，21 例（7.2%）が Grade 3 へ，2 例（0.7%）が Grade 4 へ悪化した。ベースライン時に Grade 2 のコレステロール高値が認められた 4 例（1.4%）のうち，3 例（1.0%）が Grade 3 へ悪化した。

ベースライン時に高トリグリセリド血症が Grade 0 であった 212 例（72.6%）のうち，20 例（6.8%）が Grade 3 へ，1 例（0.3%）が Grade 4 へ悪化した。ベースライン時に Grade 1 の高トリグリセリド血症が認められた 62 例（21.2%）のうち，19 例（6.5%）が Grade 3 へ，5 例（1.7%）が Grade 4 へ悪化した。

高脂血症については，特に注目すべき有害事象として 5.8.1 項において考察した。

肝機能検査

100 mg QD 投与患者の 1 例（患者番号 10032004）は，第 380 日に総ビリルビン 22.5 mg/dL［基準値上限（1.2 mg/dL）の 2 倍を超える］，かつ AST 357 IU/L［基準値上限（50 IU/L）の 3 倍を超える］および ALT 529 IU/L［基準値上限（50 IU/L）の 3 倍を超える］であった（B7461001 試験総括報告書 Table 16.2.8.1.5.2）。これらの肝機能検査値異常は疾患進行の臨床的徴候と考えられた。薬剤誘発性重篤な肝毒性の評価（eDISH : evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity）プロットを確認した結果，第 1 相パートの 1 例（患者番号 10041007）および第 2 相パートの 1 例（患者番号 10032004）が Hy's Law に該当した（M2.7.4 項 Figure 3）。

肝機能検査値上昇については，特に注目すべき有害事象として 5.8.7 項において考察した。

B7461001 試験の臨床検査値異常の詳細は M2.7.4.3 項および B7461001 試験総括報告書 12.2.8 項に記載した。

5.10. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の所見

ロルラチニブによるバイタルサインへの臨床的に重要な影響を示す結果は認められなかった。

心電図所見を 5.8.8 項（QTc 間隔延長）および 5.8.10 項（房室ブロック）に示した。左室駆出率（LVEF）のベースラインからの最大低下量が 20%以上であった患者は 35 例（11.9%）であった。駆出率減少により 3 例（1.0%）が治験薬の休薬に至り，1 例（0.3%）が減量に至った。LVEF に関連する有害事象により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった（M2.7.4.4.1 項および M2.7.4.4.2 項）。

5.11. 特別な患者集団および状況下における安全性

内因性要因（年齢，性別，人種）

100 mg QD 投与患者では，有害事象の発現頻度は，65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同程度であった。同様に，男性患者と女性患者およびアジア人患者と非アジア人患者の比較でも有害事象の発現頻度はそれぞれ同程度であった（M2.7.4 項 Table 89，Table 90，Table 91）。65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で発現頻度が 20%以上異なる有害事象はなく，発現頻度の差が最も大きかった事象は浮腫（集）であった［65 歳未満：116 例（48.1%），65 歳以上：35 例（64.8%）］。男性患者と女性患者で発現頻度が 20%以上異なる有害事象はなかった。非アジア人患者とアジア人患者で発現頻度が 20%以上異なる有害事象は疲労（集）のみで，これは非アジア人患者でアジア人患者より 20%以上高かった（M2.7.4.5.1 項）。

肝機能障害

肝機能障害に関するロルラチニブの正式な試験は実施されていない。ロルラチニブは肝臓で代謝されるため，肝機能障害により血漿中ロルラチニブ濃度が上昇する可能性が高いと考えられる。ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした臨床試験では，AST または ALT が基準値上限の 2.5 倍（治験対象疾患の悪性腫瘍を原因とする場合には基準値上限の 5.0 倍）を超える患者および総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者は除外された。軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。中等度または重度の肝機能障害患者を対象としたロルラチニブの試験は実施されていない。

腎機能障害

腎機能障害に関するロルラチニブの正式な試験は実施されていない。ロルラチニブは投与量の 1%未満が未変化体として尿中で検出された。臨床試験では，血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者および推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者は除外された。軽度または中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。重度の腎機能障害患者へのロルラチニブ投与に関する情報は，1 例のみであったためほとんど得られていない。

小児

小児患者におけるロルラチニブの安全性および有効性は確立されていない。

高齢者（65 歳以上）

現在得られている 65 歳以上の患者におけるロルラチニブの安全性と有効性のデータから，高齢患者に対する開始用量の調節は不要と考えられる。

妊婦および授乳婦

ロルラチニブを妊婦に投与すると，胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ロルラチニブはラットおよびウサギで胚・胎児発生毒性が認められた（M2.4.4.10.12 項）。

妊婦を対象として，ロルラチニブの適切な対照を置き，実施した試験はない。ロルラチニブとその代謝物がヒトの乳汁中に排泄されるかは不明である。ロルラチニブを投与した患者に妊娠例は報告されていない。

自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

ロルラチニブ投与時の自動車運転および機械操作に対する影響は検討していない。自動車運転または機械操作を妨げる可能性のある副作用が発現しないことが明らかとなるまでは，自動車運転または機械操作を行う場合には，注意を払う必要がある。

過量投与

有害事象を伴うロルラチニブの過量投与は報告されていない。

ALK 阻害剤による前治療歴別の安全性

第 2 相パートの EXP-2～EXP-5 に参加した ALK 阻害剤の前治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者（198 例）を対象に，ALK 阻害剤（クリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブ）による前治療歴別のロルラチニブの安全性を探索的に検討した。化学療法歴の有無は考慮していないが，EXP-3～EXP-5 に組み入れられた患者の大部分（73.8%～80.4%）が 1 レジメン以上の化学療法歴を有していた。

前治療の ALK 阻害剤の数に関係なく，少なくとも 1 回はクリゾチニブ，アレクチニブ，またはセリチニブを投与された患者についての検討結果を Table 27 に示した。ALK 阻害剤の前治療歴に関わらず，ロルラチニブの投与を受けた患者で 1 回以上の因果関係を問わない有害事象が認められた。全体として顕著な部分集団間の差は認められなかったが，アレクチニブの前治療歴を有する患者で Grade 5 の有害事象の発現頻度および有害事象による休薬した患者の割合がやや高く，有害事象により減量した患者の割合がやや低い傾向にあり，セリチニブの前治療歴を有する患者で重篤な有害事象の発現頻度がやや高い傾向にあった。

次に，ALK 阻害剤の前治療歴の組み合わせを特定し，ロルラチニブの安全性を検討した結果を Table 28 に示した。なお，これらの集計にはクリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブ以外の ALK 阻害剤や治験薬の投与歴があった 24 例は含まれていない。患者数が多かったクリゾチニブのみまたはクリゾチニブと第 2 世代 ALK 阻害剤（アレクチニブ，セリチニブ）の前治療歴を有する患者において，顕著な部分集団間の差は認められなかったものの，クリゾチニブのみの集団で重篤な有害事象や有害事象による中止などの頻度が全般的に低い傾向にあった。

Table 27. ALK 阻害剤による前治療歴別の安全性（因果関係を問わない）

	CRZ (N=167)[a,b] n (%)	ALE (N=74)[a,b] n (%)	CER (N=73)[a,b] n (%)
AE 評価例	167	74	73
AE 発現数	1925	875	850
AE 発現例	167 (100)	74 (100)	73 (100)
SAE 発現例	51 (30.5)	26 (35.1)	32 (43.8)
Grade 3/4 AE 発現例	107 (64.1)	46 (62.2)	46 (63.0)
Grade 5 AE 発現例	19 (11.4)	13 (17.6)	9 (12.3)
AE により投与中止	12 (7.2)	4 (5.4)	5 (6.8)
AE により減量	39 (23.4)	12 (16.2)	18 (24.7)
AE により休薬	82 (49.1)	41 (55.4)	35 (47.9)

Source：日本人追加解析（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.2.1.2.[PMDA170901-2-1] , Table 14.3.1.2.1.2.[PMDA170901-2-2] and Table 14.3.1.2.1.2.[PMDA170901-2-3]
Abbreviations: AE=adverse event; ALE=alectinib; ALK=anaplastic lymphoma kinase; CER=ceritinib; CRZ=crizotinib; N/n=numper of patients; PMDA=Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; SAE=serious adverse event.
a. 前治療での化学療法歴および ALK 阻害剤の数は問わない
b. 2 種類以上の ALK 阻害剤の治療歴がある患者は各グループに重複して集計されている

Table 28. 特定の ALK 阻害剤の前治療歴を有する患者別の安全性（因果関係を問わない）

	CRZ のみ[a,b,c] (N=58) n (%)	ALE のみ[a,b] (N=13) n (%)	CER のみ[a,b] (N=13) n (%)	CRZ+ALE[a,b] (N=37) n (%)	CRZ+CER[a,b] (N=34) n (%)	ALE+CER[a,b] (N=3) n (%)	CRZ+ALE+CER[a,b] (N=16) n (%)
AE 評価例	58	13	13	37	34	3	16
AE 発現数	606	100	126	492	402	53	173
AE 発現例	58 (100)	13 (100)	13 (100)	37 (100)	34 (100)	3 (100)	16 (100)
SAE 発現例	11 (19.0)	4 (30.8)	7 (53.8)	11 (29.7)	12 (35.3)	2 (66.7)	8 (50.0)
Grade 3/4 AE 発現例	35 (60.3)	5 (38.5)	8 (61.5)	25 (67.6)	23 (67.6)	2 (66.7)	10 (62.5)
Grade 5 AE 発現例	4 (6.9)	3 (23.1)	1 (7.7)	5 (13.5)	3 (8.8)	1 (33.3)	3 (18.8)
AE により投与中止	4 (6.9)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (2.9)	0	2 (12.5)
AE により減量	16 (27.6)	1 (7.7)	5 (38.5)	9 (24.3)	8 (23.5)	0	2 (12.5)
AE により休薬	23 (39.7)	4 (30.8)	6 (46.2)	26 (70.3)	15 (44.1)	1 (33.3)	8 (50.0)

Source：日本人追加解析（5.3.5.2.4）Table 14.3.1.2.1.2.[PMDA170901-1-1] and Study 1001 CSR（5.3.5.2.1）Table 16.2.5.2.1.2.2
Abbreviations: AE=adverse event; ALE=alectinib; ALK=anaplastic lymphoma kinase; CER=ceritinib; CRZ=crizotinib; N/n=numper of patients; PMDA=Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; SAE=serious adverse event.
a. 化学療法歴は問わない
b. その他の ALK 阻害剤（治験薬を含む）の治療歴を有する 24 例を除く
c. HSP-90（治験薬）の治療歴を有する 1 例（EXP-2 患者番号：11082004）を除く

5.12. 市販後データ

ロルラチニブは市販されていない。

5.13. 安全性のまとめ

M2.7.4 項に要約したとおり，ロルラチニブの安全性は，B7461001 試験の ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者 332 例および臨床薬理試験 7 試験の健康被験者 112 例を対象として評価した。なお，ロルラチニブの安全性プロファイルは，ALK 陽性 NSCLC 患者と ROS1 陽性 NSCLC 患者で異ならないと考えられたこと，ALK 陽性 NSCLC 患者と ROS1 陽性 NSCLC 患者の人口統計学的特性およびベースライン特性がおおむね類似していたことから，B7461001 試験の安全性データの解析には ALK 陽性 NSCLC 患者と ROS1 陽性 NSCLC 患者の両方を含めた。

さらに, 100 mg QD 投与患者を対象とした事後解析を実施した。100 mg QD 投与患者集団は, RP2D のロルラチニブ 100 mg QD 投与を受けた ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者 295 例［第 1 相パート：17 例，第 2 相パート：275 例（うち日本人集団 39 例），日本人 LIC：3 例）］で構成された。

B7461001 試験は対照群を設定しておらず，本試験に参加した患者集団は，一般的な ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者の臨床背景および特性を反映するものであった。また，試験の規模は他の ALK 阻害剤の添付文書に記載されている試験と同程度であった。

B7461001 試験における 100 mg QD 投与患者の安全性の結果を以下に要約する。因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 20%以上）は，高コレステロール血症（集）243 例（82.4%），高トリグリセリド血症（集）179 例（60.7%），浮腫（集）151 例（51.2%），末梢性ニューロパチー（集）129 例（43.7%），呼吸困難 69 例（23.4%），認知への影響（集）および疲労（集）各 68 例（23.1%），気分への影響（集）62 例（21.0%）および体重増加 61 例（20.7%）であった。日本人集団における因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 20%以上）は高コレステロール血症（集）31 例（79.5%），高トリグリセリド血症（集）30 例（76.9%），浮腫（集）17 例（43.6%），末梢性ニューロパチー（集）16 例（41.0%），便秘 10 例（25.6%），悪心 9 例（23.1），ALT 増加および下痢各 8 例（20.5%）であった。

因果関係を問わない Grade 3 の有害事象は 131 例（44.4%）に報告され，主な事象（発現頻度 10%以上）は，高コレステロール血症（集）41 例（13.9%）および高トリグリセリド血症（集）39 例（13.2%）であった。因果関係を問わない Grade 4 の有害事象は 24 例（8.1%）に報告され，主な事象（発現頻度 2%以上）は高トリグリセリド血症（集）7 例（2.4%）であった。日本人集団における因果関係を問わない Grade 3 の有害事象は 20 例（51.3%）に認められ，主な事象（発現頻度 10%以上）は高コレステロール血症（集）10 例（25.6%）および高コレステロール血症（集）6 例（15.4%）であった。因果関係を問わない Grade 4 の有害事象は 1 例（2.6%）に認められ，高コレステロール血症（集），ALT 増加および AST 増加であった。

因果関係を問わない Grade 5 の有害事象は 33 例（11.2%）に認められ，25 例（8.5%）では疾患進行であった。治験薬と関連があると判断された Grade 5 の有害事象はなかった。日本人集団では，因果関係を問わない Grade 5 の有害事象は 4 例に認められ，いずれも疾患進行であった。

因果関係を問わない重篤な有害事象は 98 例（33.2%）に認められた。因果関係を問わない主な重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は疾患進行 25 例（8.5%）であった。日本人集団では，因果関係を問わない重篤な有害事象は，7 例（17.9%）に認められた。因果関係を問わない主な重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は疾患進行 4 例（10.3%）であった。

日本人集団における安全性プロファイルは全体集団と類似していた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. ベネフィット

主要な有効性評価試験である B7461001 試験において，1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴がある ALK 陽性 NSCLC 患者に対するロルラチニブのベネフィットが示された。ロルラチニブの抗腫瘍効果は速やかで十分かつ持続的であり，ベースライン時の人口統計学的特性（年齢，人種，性別）または ECOG PS に影響されなかった。

ロルラチニブの奏効までの期間（TTR）の中央値は 1.4 ヵ月であり，これは初回の腫瘍評価の実施時期とほぼ同時期であった。第 1 相パートのすべての用量群における ORR は 39%（95% CI: 24.2%, 55.5%）であり，効果は長期間持続し DR は 14.1 ヵ月（95% CI: 4.2，推定不可）であった。

第 2 相パートにおいて，1 レジメン以上の ALK 阻害剤の治療歴を有する患者（EXP-2～5 併合コホート）で認められた ORR は 47.2%（95% CI: 40.1%, 54.4%）であり，日本人集団においても全体集団と同様の ORR（51.6%，95% CI：33.1%，69.8%）が得られた。本併合コホートの患者は，クリゾチニブと化学療法の治療歴がある患者のみならず，3 レジメンまでの ALK 阻害剤（第 2 世代 ALK 阻害剤のアレクチニブやセリチニブを含む）の治療歴を有する患者が含まれることを考えると，ロルラチニブの抗腫瘍効果は非常に良好と考えられる。第 2 相パートにおいて DR の中央値は推定できていないが，データカットオフ日時点で大部分の患者が治療を継続しており，1 レジメン以上の ALK 阻害剤の治療歴を有する患者における DR の 95% CI の下限値は 11.1 ヵ月であった。また，データカットオフ日時点で 46.2%の患者の DR が 6 ヵ月以上であったことは，進行 ALK 陽性 NSCLC が予後不良の疾患であることを考えると，臨床上重要な意義があると考えられる。

ロルラチニブの臨床上のベネフィットは，前治療の種類やレジメン数で区分した以下の（併合）コホートでも示された。

- 化学療法歴を問わない 2 レジメンまたは 3 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-4，5 併合コホート）におけるロルラチニブの ORR は 38.7%であり，日本人集団における ORR は 47.1%であった。奏効例の 60.5%が打ち切りであったため，本併合コホートの DR の中央値は推定できず，DR の 95% CI の下限値は 5.5 ヵ月であった。奏効が認められた患者の 46.5%は DR が 6 ヵ月以上であった。この患者集団で得られた成績と直接比較可能な他の ALK 阻害剤の臨床成績は公表されていないが，クリゾチニブと化学療法の治療歴を有する患者集団を対象に標準化学療法を実施した際の ORR は ALUR 試験では 11.4%[18]，ASCEND-5 試験では 6.9%[19] であり，ロルラチニブの ORR はこれらを大幅に上回っていた。

- クリゾチニブ±化学療法による治療歴のある患者（EXP-2，3A 併合コホート）におけるロルラチニブの ORR は 69.5%であり，日本人集団における ORR は 85.7%であった。奏効例の 78.0%

が打ち切りであったため，本併合コホートの DR の中央値は推定できず，DR の 95% CI の下限値は 11.1 ヵ月であった。奏効が認められた患者の 48.8%は DR が 6 ヵ月以上であった。当該集団におけるロルラチニブの ORR は, 既承認の他の ALK 阻害剤の ORR と同等以上であった（Table 1 参照：アレクチニブ，セリチニブまたは brigatinib の ORR は 38%～53%の範囲であった）。

- 化学療法歴を問わないクリゾチニブ以外の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-3B）におけるロルラチニブの ORR は 33.3%であり，日本人集団の ORR は 28.6%であった。第 2 世代 ALK 阻害剤をそれぞれ 1 次治療および 2 次治療で使用した際，2 次治療の治療成績は得られていない。また，当該患者集団の標準治療と考えられる化学療法の治療成績も得られていないが，上述の通り ALUR 試験での化学療法単剤の ORR は 11.4%，ASCEND-5 試験では ORR は 6.9%であり，ロルラチニブの ORR はこれらを大きく上回っていた。今後，第 2 世代 ALK 阻害剤を 1 次治療として使用される頻度が増えることが想定される。上述のデータを踏まえると, ロルラチニブは第 2 世代 ALK 阻害剤使用後の治療選択肢不足という満たされていない医療ニーズに応える薬剤といえる。

血液脳関門を通過するロルラチニブは，1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-2～5 併合コホート）における頭蓋内病変に対し，速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果を示した［IC ORR 53%（95% CI: 44.2%, 61.8%）］。日本人集団における IC ORR は 46.7%（95% CI：21.3%，73.4%）であり，全体集団と類似していた。また，第 2 世代 ALK 阻害剤（アレクチニブ，セリチニブおよび brigatinib）投与時のヒストリカルデータと比較することを目的として，1 つ以上の評価可能な脳転移病変（ICR 判定）を有する ALK 陽性 NSCLC 患者を対象とした追加解析を実施した。当該患者集団におけるロルラチニブの IC ORR は 63.0%（95%CI: 51.5%, 73.4%）と，他剤と比較して良好であった [26,27,29]。

ロルラチニブの CNS 転移に対するベネフィットは，前治療の種類やレジメン数で区分した以下の（併合）コホートでも示された。

- 2 レジメンまたは 3 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある脳転移患者（EXP-4，5 併合コホート）におけるロルラチニブの IC ORR は 48.2%であり，日本人集団の IC ORR は 41.7%であった。当該患者集団における標準治療は化学療法と考えられ，脳転移に対する化学療法の臨床効果を明らかにした公表論文はない。

- クリゾチニブ±化学療法による治療歴のある患者（EXP-2，3A 併合コホート）におけるロルラチニブの IC ORR は 67.6%であり，日本人集団の IC ORR は 66.7%であった。当該集団におけるロルラチニブの IC ORR は，既承認の ALK 阻害剤で報告されている IC ORR と同等以上であった（Table 1）。

- クリゾチニブ以外の 1 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある脳転移患者（EXP-3B）におけるロルラチニブの IC ORR は 41.7%であった。この患者集団を対象とした化学療法の治療成績は得られていないが，ALUR 試験では化学療法群で脳転移に対する奏効は認められず，ASCEND-5 試験の化学療法群の IC ORR は 5.0%であった。ロルラチニブの IC ORR はこれらを大きく上回った。

第 1 相パート, 第 2 相パートおよび日本人 LIC でロルラチニブ 100 mg QD の投与を受けた既治療の ALK 陽性 NSCLC 患者においても，EXP-2～5 併合コホートと同様の結果が得られ，ロルラチニブのベネフィットが示された。

ロルラチニブの投与により，全般的 QOL のベースラインからの持続的な改善が認められた。機能領域では身体面，心理面，社会面および役割面で改善が認められ，認知面は改善も悪化も認められなかった。また，末梢性ニューロパチーについては悪化が認められたものの，食欲不振および肺癌の主症状（疼痛，呼吸困難，咳嗽，疲労など）で改善が認められた。

ロルラチニブは，難治性の G1202R および G1202del 変異を含む，ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を示した。また，ロルラチニブは ALK 阻害剤による前治療に抵抗性を示した腫瘍のうち, ALK 耐性変異が認められなかった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。

以上を要約すると，ロルラチニブは 1 レジメン以上の ALK 阻害剤の治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者に，速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果（頭蓋内奏効を含む）という臨床的に意味のあるベネフィットを示した。また，ロルラチニブは脳転移に対して抗腫瘍効果を発揮し，全般的 QOL の持続的な改善をもたらした。さらに，ロルラチニブは，難治性の G1202R および G1202del 変異を含む，ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を示し，ALK 耐性変異がなく他の ALK 阻害剤に抵抗性となった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。

6.2. リスク

B7461001 試験および 7 つの臨床薬理試験で得られたロルラチニブの安全性プロファイルは，概して忍容可能であり，有害事象の重症度は軽度から中等度（Grade 1～2）にあり，休薬，減量あるいは標準的な支持療法によって管理可能であった。有害事象に伴う治療中止の割合は非常に低く，治療関連死は認められなかった。さらに，有害事象の発現は，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男，女），あるいは人種（アジア人，非アジア人）の影響を受けず，全体集団と同様であった。

ALK 陽性または ROS1 陽性 NSCLC 患者におけるロルラチニブの RP2D は 100 mg QD 投与である。100 mg QD 投与患者 295 例において認められた, 因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 30%以上）は，高コレステロール血症（集）82.4%，高トリグリセリド血症（集）60.7%，浮腫（集）51.2%および末梢性ニューロパチー（集）43.7%であった。なお，高脂血症は標準的な脂質低下薬で適切に管理可能であった。因果関係を問わない主な Grade 3 の有害事象（発現頻度 5%以上）は，高コレステロール血症（集）13.9%，高トリグリセリド血症（集）13.2%およびリパーゼ増加 5.1%であった。因果関係を問わない主な Grade 4 の有害事象（発現頻度 2%以上）は高トリグリセリド血症（集）2.4%であった。29 例（9.8%）がロルラチニブの投与期間中または最終投与後 28 日以内に死亡し，42 例（14.2%）がロルラチニブの最終投与後 29 日以降に死亡した。治験薬の毒性による死亡例はなかった。因果関係を問わない重篤な有害事象は 98 例（33.2%）に認められた。因果関係を問わない主な重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は疾患進行 25 例（8.5%）であった。発現頻度が 1%を上回った因果関係のある重篤な有害事象はなかった。因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は 21 例（7.1%）であった（M2.7.4.2.1 項）。

また，日本人集団 39 例における因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 30%超）は高コレステロール血症（集）79.5%，高トリグリセリド血症（集）76.9%，浮腫（集）43.6%および末梢性ニューロパチー（集）41.0%であった。因果関係を問わない主な Grade 3 の有害事象（発現頻度 5%以上）は高トリグリセリド血症（集）25.6%，高コレステロール血症（集）15.4%，浮腫（集）およびリパーゼ増加各 7.7%, アミラーゼ増加, 限局性浮腫および血中 ALP 増加各 5.1%であった。因果関係を問わない Grade 4 の有害事象は 1 例（2.6%）に認められ, 高コレステロール血症（集）, ALT 増加および AST 増加であった。日本人患者 4 例（10.3%）がロルラチニブの投与期間中または最終投与後 28 日以内に死亡し，6 例（15.4%）がロルラチニブの最終投与後 29 日以降に死亡した。これらの 10 例はいずれも疾患進行による死亡であった。因果関係を問わない主な重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は疾患進行 4 例（10.3%）であった。1 例（2.6%）の日本人患者が因果関係を問わない有害事象（耳鳴）により治験薬の投与中止し，耳鳴は治験薬と関連があると判断された。

以上の結果より，治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者におけるロルラチニブ 100 mg QD 投与時の安全性プロファイルは全般的に良好と判断した。

6.3. 結論

アレクチニブ，セリチニブ，brigatinib といった第 2 世代 ALK 阻害剤の登場により，ALK 陽性 NSCLC 患者の治療は進歩しているものの, 依然として完治に至らない生命を脅かす疾患である。

第 2 世代 ALK 阻害剤に関する医療上の課題として，1）獲得耐性，2）第 2 世代 ALK 阻害剤使用後の有効な治療選択肢が不足している点があげられる。セリチニブやアレクチニブ，brigatinib といった第 2 世代 ALK 阻害剤の治療後に出現する耐性変異の割合は 53%～71%と報告され，クリゾチニブ治療時と比べて 20%も高い。耐性変異のうち主なものは難治性の G1202R であり，続いて F1174L/C，I1171T および E1210K が報告されている。第 2 世代 ALK 阻害剤を 1 次治療または 2 次治療として使用した場合，その後の治療選択肢は限られ，後治療としてエビデンスを確立し承認された ALK 阻害剤はない。標準治療と考えられる化学療法剤の ORR は 6.9%～11.4%, IC ORR は 5.0%以下と限定的である一方で，概して副作用は重く，患者の負担となる。上述の難治性獲得耐性変異の出現も踏まえると，当該患者の治療はより困難になると考えられる。

臨床エビデンスの蓄積に加え欧米および日本での適応拡大に伴い，今後は第 2 世代 ALK 阻害剤を 1 次治療として使用する患者が増加することも想定される。これらの状況から，ALK 耐性機序を克服でき，CNS 転移にも活性を示し，長期的な疾患制御が可能で患者の予後を改善する次世代の ALK 阻害剤が医療現場から求められている。

B7461001 試験において，ロルラチニブは 1 レジメン以上の ALK 阻害剤±化学療法の治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者（日本人を含む）に，速やかで十分かつ持続的な奏効（頭蓋内奏効を含む）という臨床上意義のあるベネフィットを示した。さらに，ロルラチニブは脳転移に対して抗腫瘍効果を発揮し，難治性の G1202R および G1202del 変異を含む ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を示し，ALK 耐性変異がなく他の ALK 阻害剤に抵抗性となった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。また，ロルラチニブは持続的な全般的 QOL の改善をもたらした。

ロルラチニブ 100 mg QD 投与は概して忍容可能であり，有害事象の重症度は軽度から中等度（Grade 1～2）にあり，休薬，減量あるいは標準的な支持療法によって管理可能であった。有害事象に伴う治療中止の割合は非常に低く，治療関連死は認められなかった。さらに，ベースライン時の人口統計学的特性（年齢，性別，人種）で区分した部分集団の安全性プロファイルは全体集団と類似していた。

以上より，ロルラチニブの臨床開発プログラムで得られた 100 mg QD 投与時の安全性，有効性および PK データは，本邦において「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」を申請効能として，医薬品製造販売承認申請することを支持している。NSCLC は依然として難治性の重篤な生命を脅かす疾患であり，現在の満たされていない医療ニーズに応える第 3 世代の ALK 阻害剤ロルラチニブは，ALK 陽性 NSCLC 患者に対する新たな治療選択肢として重要な薬剤になると考えられる。

7. 参考文献

1. Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK resistant mutations. J Med Chem 2014;57(11):4720-44.

2. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. Cancer Cell 2015;28(1):70-81.

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

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

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

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

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

8. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012;18(5):1472-82.

9. Dong X, Fernandez-Salas E, Li E, et al. Elucidation of resistance mechanisms to second-generation ALK inhibitors alectinib and ceritinib in non-small cell lung cancer cells. Neoplasia 2016;18(3):162-71.

10. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK Inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. Cancer Discov 2016;6(10):1118-33.

11. Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non–small cell lung cancer. Cancer Discov 2014;4(6):662-73.

12. Ou SH, Azada M, Hsiang DJ, et al. Next-generation sequencing reveals a novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. J Thorac Oncol 2014;9(4):549-53.

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

14. Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both crizotinib and alectinib. J Thorac Oncol 2014;9(12):e86-7.

15. Ou SH, Greenbowe J, Khan ZU, et al. I1171 missense mutation (particularly I1171N) is a common resistance mutation in ALK-positive NSCLC patients who have progressive disease while on alectinib and is sensitive to ceritinib. Lung Cancer 2015;88(2):231–4.

16. Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, et al. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells. Clin Cancer Res 2012;18(13):3592-602.

17. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370(13):1189-97.

18. Novello S. Abstracts 1299O_PR 'Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC)' Proffered Paper Session 'NSCLC, metastatic 2', 11 September 2017, ESMO 2017 Congress.

19. Scagliotti G, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. Ann Oncol 2016;27(6):LBA42_PR.

20. Katayama R, Friboulet L, Koike S, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. Clin Cancer Res 2014;20(22):5686–96.

21. Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). April 2015.

22. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2007.

23. Guidance for industry: cancer drugs and biological products – clinical data in marketing applications. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Oct 2001.

24. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. European Medicines Agency, 13 December 2012 (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.

25. ZYKADIA® (ceritinib) [USPI] East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017. Available: https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/zykadia.pdf. 2017 年 11 月閲覧

26. ALECENSA® (alectinib) [USPI] San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2017. Available: https://www.gene.com/download/pdf/alecensa_prescribing.pdf. 2017 年 11 月閲覧

27. ALUNBRIG® (brigatinib) [USPI]. Cambridge, MA: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; 2017. Available: https://www.alunbrig.com/assets/pi.pdf. 2017 年 11 月閲覧

28. Selaru P, Tang Y, Huang B, et al. Sufficiency of single-arm studies to support registration of targeted agents in molecularly selected patients with cancer: Lessons from the clinical development of crizotinib. Clin Transl Sci 2016;9(2):63-73.

29. Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2016;17(4):452-63.

30. Peters S, Camidge DR, Shaw AT., et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377(9):829-38.

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