アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
CV	Coefficient of variation	変動係数
ISR	Incurred sample reanalysis	定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
QC	Quality control	精度管理
RE	Relative error	相対誤差

目次

頁

2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　分析法の概要 4
2.7.1.3　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.4　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.5　付録 5

図一覧

該当なし。

表一覧

表 2.7.1.1-1　ALC-ALCL 試験の概要 4
表 2.7.1.2-1　アレクチニブ及び M4 濃度分析法のバリデーション結果 4
表 2.7.1.2-2　実試料分析における QC 試料の結果 5
表 2.7.1.2-3　実試料分析における incurred sample reanalysis (ISR) の結果 5

添付資料一覧

該当なし。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

今回承認申請する効能・効果［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫（ALCL）］に対するアレセンサカプセル150 mg（以下，本剤）の有効性は，医師主導治験として実施された ALC-ALCL 試験の成績に基づいて評価した。

ALC-ALCL 試験の概要を表 2.7.1.1-1に示す。

表 2.7.1.1-1　ALC-ALCL 試験の概要

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	治験実施期間	CTD 番号 <資料区分>
国内	ALC-ALCL	II	非盲検単群	再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者	10	本剤300 mg 1日2回（体重35 kg 未満では150 mg 1日2回）経口投与	奏効率	2015年5月29日～継続中	5.3.5.2-1 <評価>

2.7.1.2 分析法の概要

ALC-ALCL 試験におけるアレクチニブ（CH5424802/RO5424802）及び M4（CH5468924/RO5468924）の薬物動態特性を評価するために被験者の血漿中濃度を分析した。

ヒト血漿試料中のアレクチニブ及び M4濃度分析は Quintiles 社（現：Q^2 Solutions 社）において安定同位体標識内標準物質を使用する液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計（LC-MS/MS）法を使用して実施した。ヒト血漿50 µL にタンパク除去及びリン脂質除去を組み合わせた前処理を施したのち液体クロマトグラフィー（LC）に注入した。検出は陽イオンモードに設定したタンデム四重極型質量分析計を使用した。

アレクチニブ及び M4濃度分析法のバリデーションの結果を表 2.7.1.2-1に示す。また，ALC-ALCL 試験の実試料分析における精度管理（QC）試料及び incurred sample reanalysis （以下，ISR） の結果を表 2.7.1.2-2及び表 2.7.1.2-3に示す。

表 2.7.1.2-1　アレクチニブ及び M4濃度分析法のバリデーション結果

分析対象物質	アレクチニブ及び M4
内標準物質	重水素標識アレクチニブ及び M4
分析法	LC-MS/MS
分析対象マトリックス	ヒト血漿
定量下限 (LLOQ)	1.5 ng/mL
定量範囲	1.5 ng/mL to 1500 ng/mL
分析単位内の真度及び精度 (アレクチニブ)	真度 (%RE): –4.0% to 7.1% 精度 (%CV): 7.3%以下
分析単位間の真度及び精度 (アレクチニブ)	真度 (%RE): –0.8% to 5.1% 精度 (%CV): 5.1%以下
分析単位内の真度及び精度 (M4)	真度 (%RE): –6.7% to 7.0% 精度 (%CV): 9.1%以下
分析単位間の真度及び精度 (M4)	真度 (%RE): –4.0% to 1.8% 精度 (%CV): 6.2%以下
血漿中における長期保存安定性	721 days (–70°C) 396 days (–20°C)

表 2.7.1.2-2　実試料分析における QC 試料の結果

	アレクチニブ	M4
真度 (%RE)	–3.8% to 3.2%	–1.1% to 3.0%
精度 (%CV)	7.8%以下	5.1%以下

表 2.7.1.2-3　実試料分析における incurred sample reanalysis（ISR）の結果

	アレクチニブ	M4
ISR 実施率（ISR 実施試料数／全実試料数）	23.0% (40/174)	23.0% (40/174)
基準内試料率（基準内試料数／ISR 実施試料数）	97.5% (39/40)	95.0% (38/40)
判定	基準内	基準内

2.7.1.3　個々の試験結果の要約

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.4　全試験を通しての結果の比較と解析

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.5　付録

該当なし。

アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-10}	AUC from 0 to 10 h	投与0時間から10時間の AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BID	−	1日2回
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete remission	完全寛解
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
Kel	Elimination rate constant	消失速度定数
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
$t_{1/2}$	−	半減期
T_{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vd/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
yo	Years old	歳

目次

頁

2.7.2　臨床薬理試験 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1　ALC-ALCL 試験 4
2.7.2.2.1.1　用法・用量の設定根拠 4
2.7.2.2.2　血漿中アレクチニブ及び主活性代謝物（M4）濃度推移 6
2.7.2.2.3　アレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係 11
2.7.2.2.4　アレクチニブの曝露量と有害事象との関係 11
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.3.1　ALK 陽性 ALCL 患者に対する用法・用量設定の妥当性 12
2.7.2.4　特別な試験 13
2.7.2.5　付録 13
2.7.2.6　参考文献 13

図一覧

図 2.7.2.2.1.1-1　体重とトラフ濃度の関係 5
図 2.7.2.2.1.1-2　体重と推定トラフ濃度の関係 5
図 2.7.2.2.2-1　食後単回投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移 7
図 2.7.2.2.2-2　食後単回投与時の血漿中 M4 濃度推移 7
図 2.7.2.2.2-3　反復投与後の血漿中アレクチニブ濃度推移 8
図 2.7.2.2.2-4　反復投与後の血漿中 M4 濃度推移 8
図 2.7.2.2.3-1　アレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係 11
図 2.7.2.2.4-1　アレクチニブの曝露量と Grade 3 以上の本剤との関連性が否定できない有害事象との関係 11
図 2.7.2.3.1-1　PopPK モデルを用いた定常状態におけるアレクチニブのトラフ濃度予測値と実測値の関係 12

表一覧

表 2.7.2.1-1　ALC-ALCL 試験の概要 4
表 2.7.2.2.2-1　アレクチニブの薬物動態パラメータの要約統計量（食後単回投与時） 9
表 2.7.2.2.2-2　アレクチニブの薬物動態パラメータの要約統計量（反復投与後） 10

添付資料一覧

該当なし。

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

今回承認申請する効能・効果［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫（ALCL）］に対するアレセンサカプセル150 mg（以下，本剤）の有効性は，医師主導治験として実施された ALC-ALCL 試験の成績に基づいて評価した。

ALC-ALCL 試験の概要を表 2.7.2.1-1に示す。

表 2.7.2.1-1　ALC-ALCL 試験の概要

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	治験実施期間	CTD 番号<資料区分>
国内	ALC-ALCL	II	非盲検単群	再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者	10	本剤300 mg 1日2回（体重35 kg 未満では150 mg1日2回）経口投与	奏効率	2015年5月29日～継続中	5.3.5.2-1<評価>

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ALC-ALCL 試験

再発又は難治性未分化リンパ腫キナーゼ（ALK） 陽性 ALCL 患者（6歳以上）10例を対象に，本剤の有効性を中央判定委員会の判定による奏効率を用いて検証することを目的とした第 II 相非盲検非対照試験が国内3施設で実施された。

用法・用量は，本剤1回300 mg を1日2回，朝・夕食後に経口投与，21日間反復投与した。ただし，体重35 kg 未満の患者には，本剤1回150 mg を1日2回，朝・夕食後に投与した。21日間反復投与を1サイクルとして原則最大16サイクルまでとし，17サイクル以降も投与継続が必要と主治医が判断した場合，継続投与を可能とした。

2.7.2.2.1.1　用法・用量の設定根拠

ALC-ALCL 試験の用法・用量の設定根拠について，1回300 mg 1日2回投与群，1回150 mg 1日2回投与群に分けて，説明する。

① 15歳以上の成人

本剤300 mg 1日2回投与は，日本で「*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（NSCLC）」に対する承認用法・用量と同じである。*in vitro* ALCL 細胞増殖阻害活性は NSCLC の場合と同程度であること［NPM-ALK ALCL (KARPAS-299細胞) の50%阻害濃度（IC_{50}）: 14 nmol/L, EML4-ALK NSCLC (NCI-H2228細胞) IC_{50}: 12 nmol/L］[1)]を踏まえると，ALK 陽性 ALCL に対しても有効性を示す用量であると考えられた。

また，*ALK* 融合遺伝子を有する NSCLC 患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験（AF-001JP 試験），及びクリゾチニブに不応となった ALK 陽性 NSCLC 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（AF-002JG）の第 I 相部分において，本剤300 mg 1日2回空腹下投与で用量制限毒性（DLT）は認められず，本剤の忍容性が概ね良好であったことから，本試験において本剤300 mg 1日2回投与を15歳以上の成人における検討用法・用量とすることは妥当と考えた。

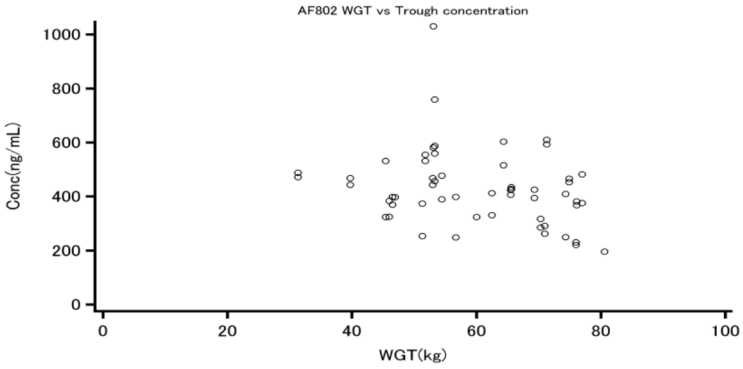
② 6歳以上15歳未満の小児

以下の小児における薬物動態の予測を踏まえると，体重の閾値を設けて，その閾値を下回る体重の被験者については，用量を減量する必要があると考えられ，体重35 kg 未満の被験者には，本剤150 mg 1日2回投与と設定した。また，閾値を体重35 kg とすることの妥当性も下記に示す。

（小児における薬物動態の予測）

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験［本剤150 mg カプセル剤の臨床薬理試験，JP28927，以下，生物学的同等性（BE）試験］において，成人に1回300 mg を1日2回食後に連日経口投与したとき，定常状態における最低血漿中濃度（トラフ濃度）と体重の関係は，ばらつきがあるものの，体重の低下に伴い，トラフ濃度が緩やかに上昇する傾向を示した（図 2.7.2.2.1.1-1 ）。

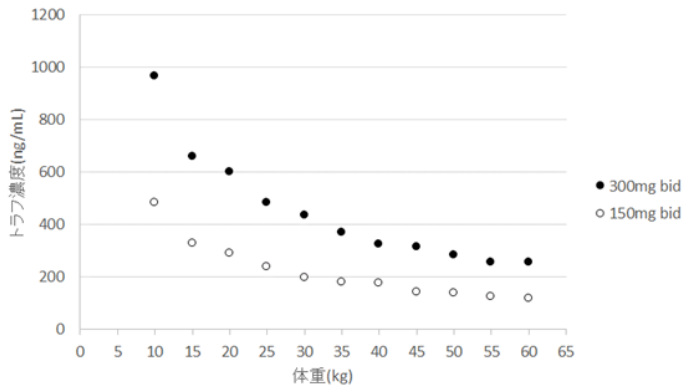
図 2.7.2.2.1.1-1　体重とトラフ濃度の関係



Conc: トラフ濃度　　WGT：体重

したがって，本剤の小児における薬物動態（PK）は成人と異なっている可能性が考えられたことから，成人の PK パラメータに対して体重の関係を数式化した Allometry の式を用いて，小児の PK 予測を行った[2)]。体重と推定トラフ濃度の関係を図 2.7.2.2.1.1-2 に示す。

図 2.7.2.2.1.1-2　体重と推定トラフ濃度の関係



bid: 1日2回

体重の減少に伴い，トラフ濃度は上昇傾向を示し，体重20 kg の被験者（6歳児相当の体重）のトラフ濃度は体重60 kg の被験者に比べ，約2.3倍の高値を示すと推定された。このことは，6歳の小児に成人と同用量投与した場合，2倍程度曝露量が高くなることを意味し，つまり300 mg 1日2回を6歳児に投与すると，600 mg 1日2回相当を成人に投与したときの曝露量に到達する可能性があることになる。したがって，一律300 mg 1日2回を設定した場合は，小児において成人の曝露量を超えるケースが発生するリスクが想定された。

（体重の閾値を35 kg に設定したことの妥当性）

体重の閾値設定にあたっては，これまでの国内臨床試験で忍容性が確認されている被験者の体重下限を閾値として設定することが適切と考えた。

BE 試験に登録された被験者の平均体重は60.1±12.8 kg （平均値±標準偏差）であり，標本全体の95%が34.5~85.7 kg（平均値±2×標準偏差）に含まれていた。つまり，この変動幅の下限である35 kg までの被験者に対する300 mg 1日2回投与時の忍容性が確認されていることになる。

対象となる被験者の最低年齢である6歳児の平均体重は約20 kg であり，6歳児に150 mg 1日2回投与したときのトラフ濃度は，体重60 kg の患者に300 mg 1日2回投与した場合とほぼ同レベルになり，体重増加に伴い減少していくと推定される。最もトラフ濃度が低くなるのは，閾値である35 kg をわずかに下回り150 mg 1日2回投与される患者であり，シミュレーションの結果では体重60 kg で300 mg 1日2回投与した被験者のトラフ濃度よりも約30%低値を示すと推定された。

しかし，以下の結果から，150 mg 1日2回で投与され，トラフ濃度が比較的低値を示す可能性がある患者においても，有効性を示す可能性があると推定した。

- *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ試験（AF-001JP）におけるトラフ濃度と有効性との関係を検討した結果，奏効を示したトラフ濃度の範囲は116~830 ng/mL と非常に広く，300 mg 1日2回投与時の平均値は359±132 ng/mL であるため，この1/3程度の濃度でも奏効が認められている。なお，癌種が異なるため，ALCL の有効濃度域が NSCLC と同じとは限らないが，*in vitro* ALCL 細胞増殖阻害活性は NSCLC の場合と同程度であるため，ALCL に対しても同様の有効濃度域である可能性が考えられる。

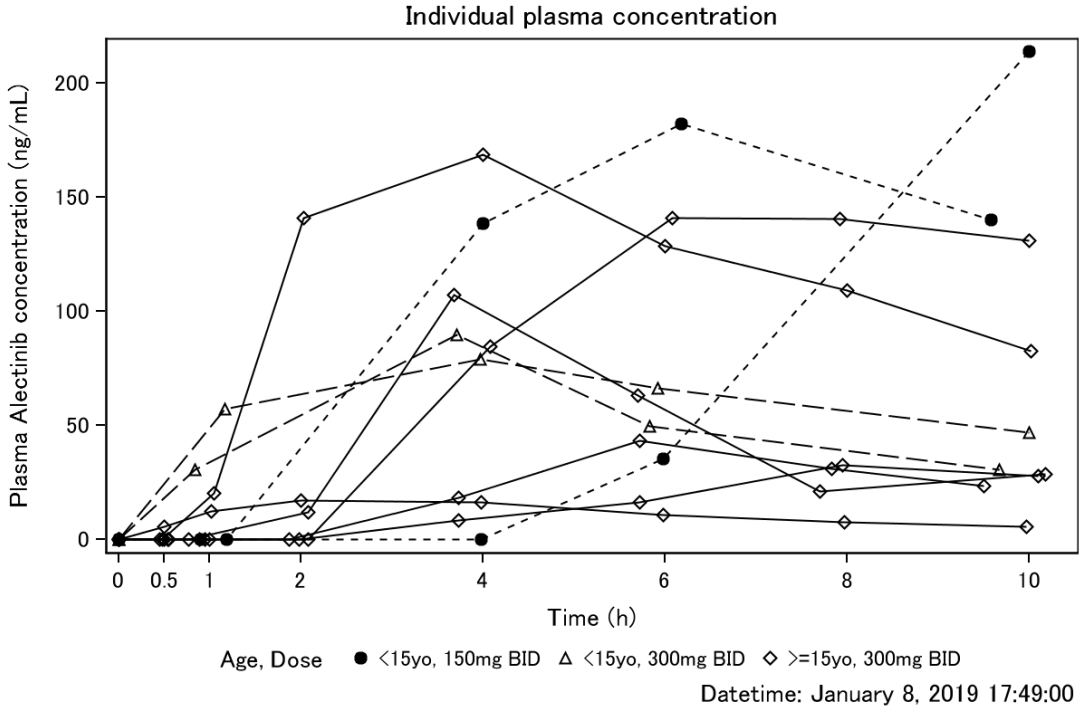
以上より，本試験では体重35 kg 未満の小児（6歳以上）に，本剤150 mg 1日2回投与とすることとした。

2.7.2.2.2　血漿中アレクチニブ及び主活性代謝物（M4）濃度推移

本試験では，食後単回投与時及び反復投与後におけるアレクチニブ及びその主活性代謝物である M4の薬物動態を評価した。成人患者（15歳以上）6例，及び小児患者（15歳未満）4例の計10例が本試験に登録された。小児患者の4例のうち2例は，体重が35 kg 未満であったため，本剤の用法用量は150 mg/回に設定され，成人患者を含む他の8症例は300 mg/回に設定された。

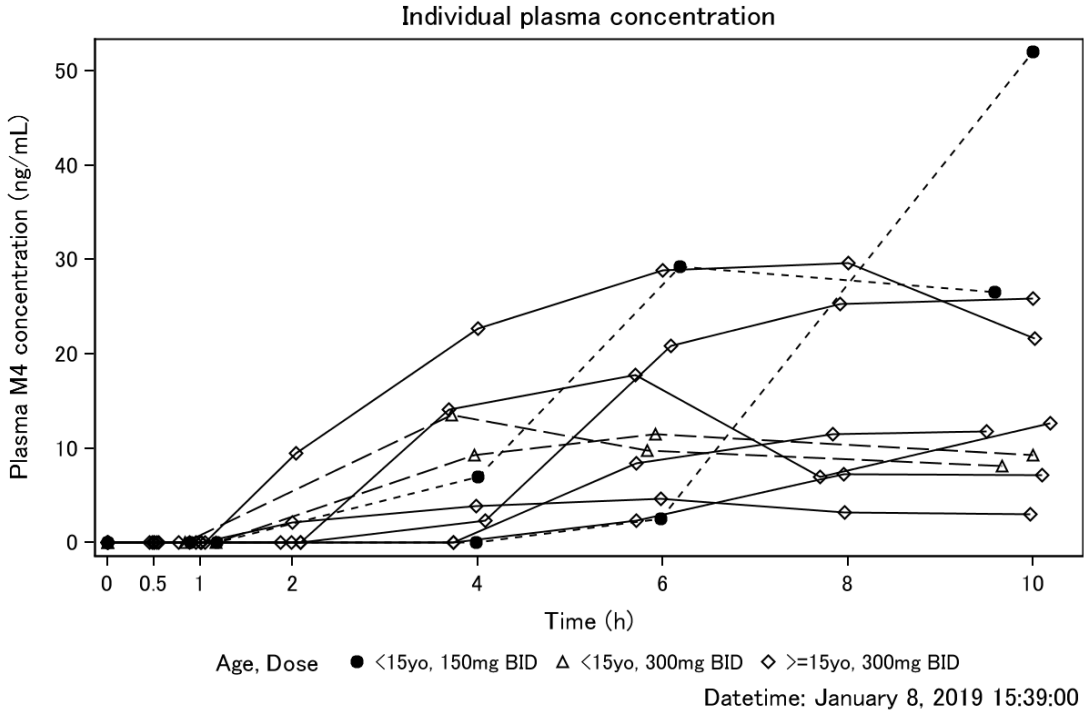
食後単回投与時におけるアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移に関して，図 2.7.2.2.2-1，図 2.7.2.2.2-2に示す。なお，サイクル1 Day 14に病状悪化により投与中止になった被験者の血漿中濃度は他の症例に比べると最も低い推移を示していた。

図 2.7.2.2.2-1　食後単回投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移



[5.3.3.5-1 図7-3を再掲]

図 2.7.2.2.2-2　食後単回投与時の血漿中 M4濃度推移

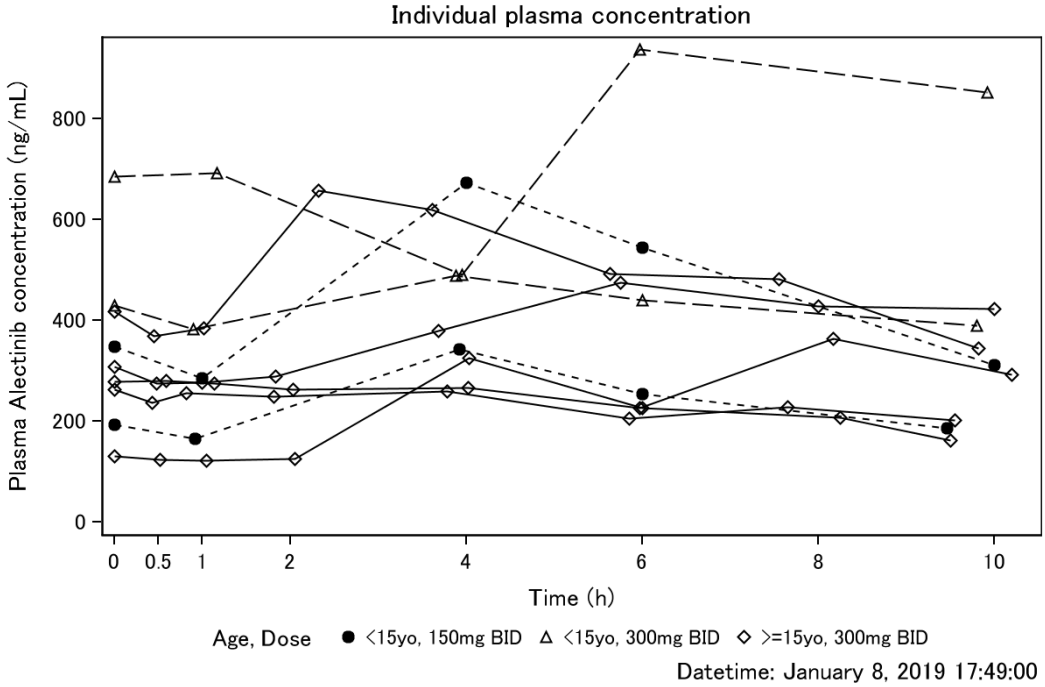


[5.3.3.2-1 図9-7を再掲]

本剤を21日間食後に反復投与後のアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2-3，図 2.7.2.2.2-4に示す。また，各投与群における食後単回投与時及び反復投与後のアレクチニブの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2.2-1，表 2.7.2.2.2-2に示す。

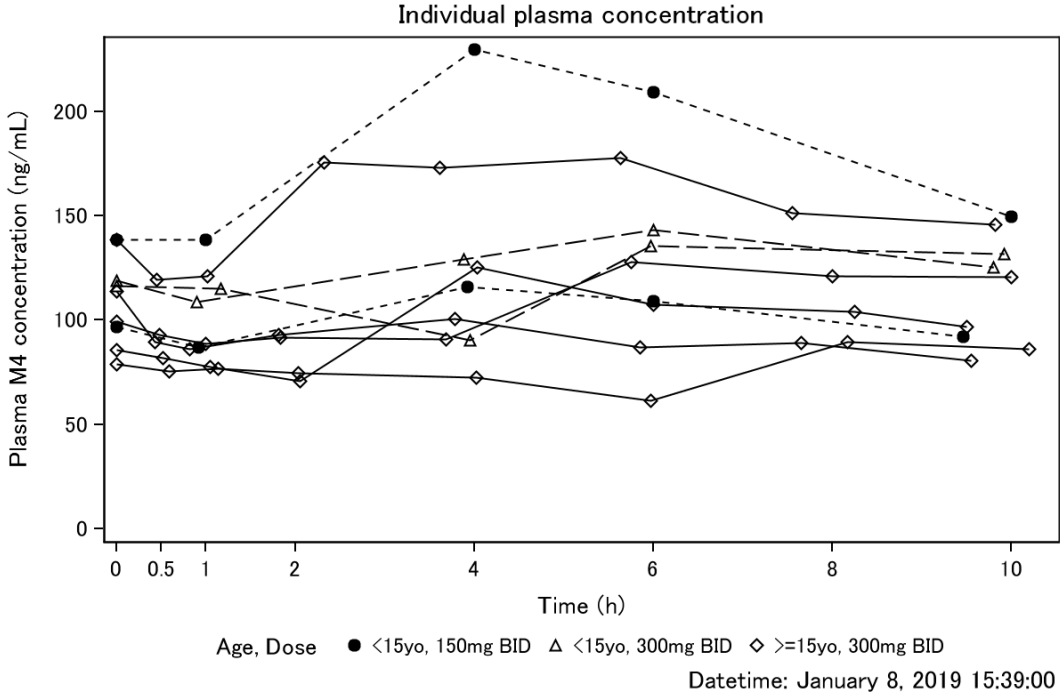
食後単回投与時及び反復投与後の各投与群におけるアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移，アレクチニブの PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），投与0時間から10時間の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-10}）］に明らかな違いは認められなかった。

図 2.7.2.2.2-3　反復投与後の血漿中アレクチニブ濃度推移



[5.3.3.5-1 図7-4を再掲]

図 2.7.2.2.2-4　反復投与後の血漿中 M4濃度推移



[5.3.3.2-1 図9-8を再掲]

表 2.7.2.2.2-1　アレクチニブの薬物動態パラメータの要約統計量（食後単回投与時）

		150 mg/回	300 mg/回	
項目		15 歳未満	15 歳未満	15 歳以上
全体	例数	2	2	6
C_{max} (ng/mL)	例数	2	2	6
	幾何平均値	197.311	84.177	62.648
	[変動係数(%)]	[11.297]	[8.771]	[73.984]
	中央値	197.944	84.340	75.044
	最小値～最大値	182.13～213.76	79.11～89.57	16.97～168.48
T_{max} (h)	例数	2	2	6
	平均値±標準偏差	8.092±2.6988	3.842±0.1768	4.906±2.1009
	中央値	8.092	3.842	4.858
	最小値～最大値	6.18～10.00	3.72～3.97	2.00～7.95
AUC_{0-10} (h･ng/mL)	例数	2	2	6
	幾何平均値	765.2601	538.7332	333.3505
	[変動係数(%)]	[48.2683]	[14.4999]	[87.5347]
	中央値	814.1487	541.5874	311.2305
	最小値～最大値	536.273～1092.025	486.059～597.116	112.243～1116.928
Kel (/h)	例数	0	0	3
	幾何平均値	-	-	0.147
	[変動係数(%)]			[23.536]
	中央値	-	-	0.163
	最小値～最大値	-	-	0.11～0.18
CL/F (L/h)	例数	0	0	3
	幾何平均値	-	-	550.571
	[変動係数(%)]			[111.684]
	中央値	-	-	502.976
	最小値～最大値	-	-	160.49～2067.55
$t_{1/2}$ (h)	例数	0	0	3
	幾何平均値	-	-	4.721
	[変動係数(%)]			[26.796]
	中央値	-	-	4.244
	最小値～最大値	-	-	3.93～6.31

-: 算出不能
［5.3.5.2-1 表11-8, 表11-9を改変］

表 2.7.2.2.2-2　アレクチニブの薬物動態パラメータの要約統計量（反復投与後）

項目		150 mg/回	300 mg/回	
		15 歳未満	15 歳未満	15 歳以上
全体	例数	2	2	6
C_{max} (ng/mL)	例数	2	2	5
	幾何平均値	479.494	676.734	395.727
	[変動係数(%)]	[46.080]	[44.415]	[37.151]
	中央値	507.173	712.800	363.401
	最小値～最大値	341.92～672.43	488.94～936.66	263.50～656.85
T_{max} (h)	例数	2	2	5
	平均値±標準偏差	3.958±0.0589	4.925±1.4731	4.053±3.1323
	中央値	3.958	4.925	4.033
	最小値～最大値	3.92～4.00	3.88～5.97	0.00～8.17
AUC_{0-10} (h･ng/mL)	例数	2	2	5
	幾何平均値	3288.2215	5597.5752	2991.8001
	[変動係数(%)]	[47.9465]	[38.8275]	[38.2226]
	中央値	3495.2280	5821.2738	2877.3315
	最小値～最大値	2310.231～4680.225	4223.031～7419.517	1963.964～4886.038
Kel (/h)	例数	0	0	3
	幾何平均値	-	-	0.060
	[変動係数(%)]			[51.841]
	中央値	-	-	0.087
	最小値～最大値	-	-	0.03～0.09
CL/F (L/h)	例数	2	2	5
	幾何平均値	45.617	53.595	100.274
	[変動係数(%)]	[47.946]	[38.828]	[35.941]
	中央値	48.489	55.736	104.263
	最小値～最大値	32.05～64.93	40.43～71.04	61.40～152.75
$t_{1/2}$ (h)	例数	0	0	3
	幾何平均値	-	-	11.572
	[変動係数(%)]			[73.919]
	中央値	-	-	7.931
	最小値～最大値	-	-	7.72～25.31
R	例数	0	0	3
	平均値±標準偏差	-	-	1.222±0.1249
	中央値	-	-	1.164
	最小値～最大値	-	-	1.14～1.37

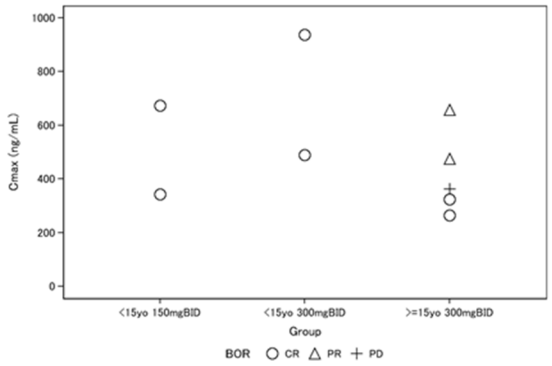
-: 算出不能　R: 累積係数
［5.3.5.2-1 表11-8, 表11-9を改変］

2.7.2.2.3　アレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係

アレクチニブの定常状態（サイクル1 Day 21）における曝露量と最良総合効果との関係性について評価し，その結果を図 2.7.2.2.3-1に示す。小児については，曝露の大小に関係なく全4例ともに完全寛解（CR）を示した。また，成人については，最低曝露の患者であっても CR が認められた。したがって，いずれの投与群においても ALCL に対して強い抗腫瘍効果をもたらすのに必要な曝露量に到達していることが示唆された。

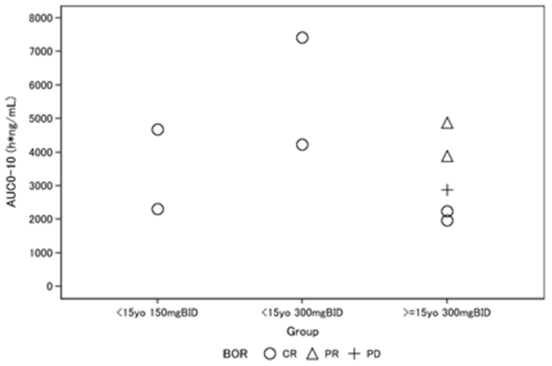
図 2.7.2.2.3-1　アレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係

(C_{max})



BOR:最良総合効果　PR：部分寛解　PD: 病勢進行

(AUC_{0-10})



BOR:最良総合効果　PR：部分寛解　PD: 病勢進行

[5.3.3.5-1 図7-1を再掲]

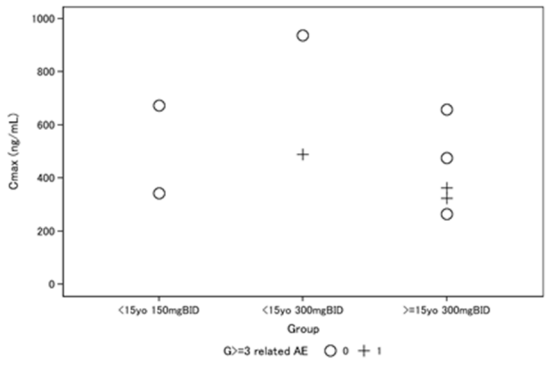
2.7.2.2.4　アレクチニブの曝露量と有害事象との関係

アレクチニブの定常状態（サイクル1 Day 21）における曝露量と Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象との関係性について評価し，その結果を図 2.7.2.2.4-1に示す。

小児については4例中1例で，成人については5例中2例で Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が認められた。しかしながら，Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現の有無と曝露量との間に明らかな相関は認められなかった。

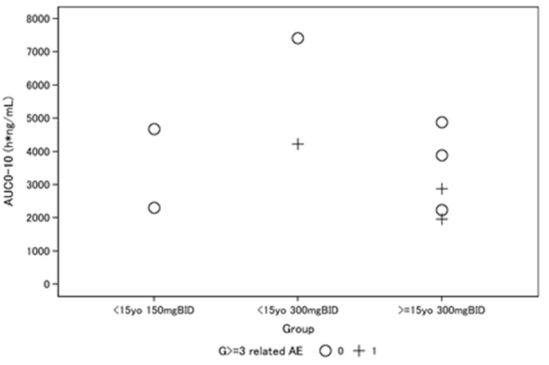
図 2.7.2.2.4-1　アレクチニブの曝露量と Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象との関係

(C_{max})



G>=3 related AE: Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象
○: 発現なし　+: 発現あり

(AUC_{0-10})



G>=3 related AE: Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象
○: 発現なし　+: 発現あり

[5.3.3.5-1 図7-2を再掲]

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

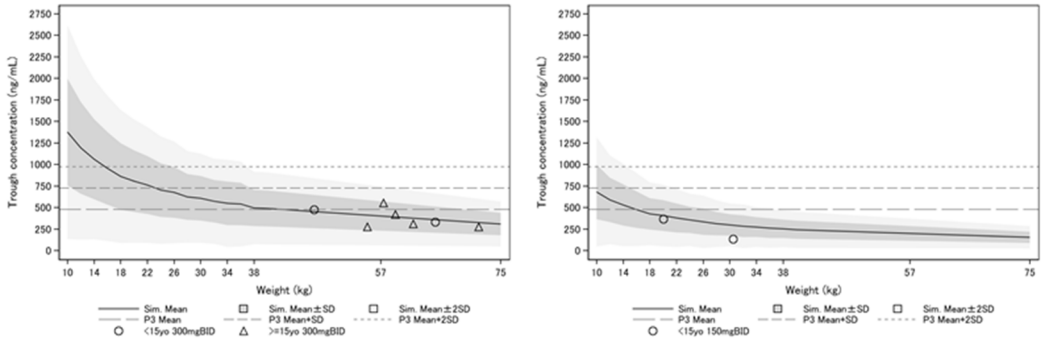
2.7.2.3.1　ALK 陽性 ALCL 患者に対する用法・用量設定の妥当性

これまでに実施された国内外の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 成人患者対象試験から得られた PK データを基に構築した母集団薬物動態（PopPK）モデルによるシミュレーションデータと本試験で得られた PK データ（平均トラフ濃度）の相関性を確認した結果を図 2.7.2.3.1-1に示す。

PopPK モデルは，1次消失過程と0+1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルである。また，NSCLC 成人患者では体重の低い患者でアレクチニブの曝露量が増加する傾向がみられており，PopPK モデルでは見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vd/F）に対して体重が影響を与える共変量として組み込まれている。PopPK モデルによる小児の血漿中トラフ濃度のシミュレーションデータは，ばらつきを含めて体重ごとに1000例ずつシミュレーションを行い投与開始後15日の血漿中トラフ濃度の平均値と標準偏差を算出した。

図 2.7.2.3.1-1　PopPK モデルを用いた定常状態におけるアレクチニブのトラフ濃度予測値と実測値の関係

(300 mg /回投与群)　　(150 mg /回投与群)



P3: 国内第 III 相試験（J-ALEX 試験）　　P3: 国内第 III 相試験（J-ALEX 試験）

[5.3.3.5-1 図7-7を再掲]

その結果，全例のトラフ濃度は，PopPK モデルにより体重を考慮して予測したトラフ濃度のばらつき（2×標準偏差）の範囲内であった。したがって，本試験で認められた小児を含めた個体間のばらつきは想定の範囲内のばらつきであると考えている。

以上より，300 mg/回投与群（15歳以上の成人，体重が35 kg 以上の6歳以上15歳未満の小児）及び150 mg/回投与群（体重が35 kg 未満の6歳以上15歳未満の小児）において，当初想定した通りの曝露量に達していることが確認された。

また，本 PopPK による PK シミュレーションによると，体重15 kg 未満の小児では成人で想定されるばらつき幅の上側（平均+2×標準偏差）を超える可能性がある。しかしながら，厚生労働省の国民健康・栄養調査報告[3)]によると，6歳男児の平均体重（±標準偏差）は20.4±2.5 kg，女児では21.4±3.4 kg であり，想定される体重範囲（平均値±2×標準偏差）としては，男児で15.4~25.4 kg，女児で14.6~28.2 kg であるため，年齢が6歳以上の場合，ほとんどの小児で15 kg を上回っていると考えられる。したがって，6歳以上15歳未満の小児に対して設定した用量においても，曝露量が成人で想定されるばらつき幅の上側（平均+2×標準偏差）を超える可能性は低いと考えられる。

以上より，本試験で設定した本剤の用法・用量は，成人及び6歳以上の小児を含めた ALK 陽性 ALCL 患者において，十分な抗腫瘍効果が期待され，且つ忍容性の確保が可能な用法・用量であると考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

2.7.2.6 参考文献

1) Investigator’s Brochure: alectinib - F. Hoffmann-La Roche Ltd., Version Number 8. September 2017:43.
2) Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol.2008; 48: 303–32.
3) 平成28年国民健康・栄養調査報告，厚生労働省（平成29年）

アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALCL99	—	デキサメサゾン，シクロホスファミド，大量メトトレキサート，イホスファミド，エトポシド，シタラビン，ドキソルビシンによる多剤併用化学療法
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン併用
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete remission	完全寛解
DOR	Duration of response	奏効期間
EFS	Event free survival	無イベント生存期間
ESHAP	Etoposide, methylprednisolone, cytarabine, and cisplatin	エトポシド，メチルプレドニゾロン，シタラビン，シスプラチン併用
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
L	Lymph node	リンパ節
LN	Lymph node	リンパ節
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PopPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PR	Partial remission	部分寛解
PS	Performance status	—
SD	Stable disease	安定
1 年 DOR 割合	—	CR 又は PR と判定された日から 1 年時点の奏効割合
1 年 EFS 割合	—	初回投与日から 1 年時点の無イベント生存割合
1 年 OS 割合	—	初回投与日から 1 年時点の全生存割合
1年 PFS 割合	—	初回投与日から1年時点の無増悪生存割合

目次

頁
2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.1.1　ALC-ALCL 試験 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.3.2.1　ALC-ALCL 試験 5
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.3.3.1　人口統計学的特性及びベースライン時特性 6
2.7.3.3.2　患者の内訳 9
2.7.3.3.3　全有効性試験の結果の比較検討 10
2.7.3.3.3.1　奏効率 10
2.7.3.3.3.2　完全寛解率（CR 率） 10
2.7.3.3.3.3　奏効期間（DOR） 10
2.7.3.3.3.4　無増悪生存期間（PFS） 11
2.7.3.3.3.5　無イベント生存期間（EFS） 12
2.7.3.3.3.6　全生存期間（OS） 12
2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較 13
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 14
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 14
2.7.3.6　付録 14

図一覧

図 2.7.3.3.2-1　患者の内訳と投与状況（ALC-ALCL 試験）.....9
図 2.7.3.3.3.3-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）.....11
図 2.7.3.3.3.4-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）.....11
図 2.7.3.3.3.5-1　EFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）.....12
図 2.7.3.3.3.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）.....13

表一覧

表 2.7.3.1-1　ALC-ALCL 試験の概要.....5
表 2.7.3.2.1-1　ALC-ALCL 試験の有効性成績の概要.....6
表 2.7.3.3.1-1　人口統計学的特性（ALC-ALCL 試験）.....7
表 2.7.3.3.1-2　その他のベースライン時特性（ALC-ALCL 試験）.....8
表 2.7.3.3.2-1　投与中止理由（ALC-ALCL 試験）.....10
表 2.7.3.3.3.1-1　奏効率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）.....10
表 2.7.3.3.3.2-1　CR 率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）.....10
表 2.7.3.3.3.4-1　Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 PFS 割合（ALC-ALCL 試験）.....12
表 2.7.3.3.3.5-1　Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 EFS 割合（ALC-ALCL 試験）.....12
表 2.7.3.3.3.6-1　Kaplan-Meier 法で推定した 1 年 OS 割合（ALC-ALCL 試験）.....13
表 2.7.3.3.4-1　奏効率の部分集団解析結果（ALC-ALCL 試験）.....13

添付資料一覧

該当なし。

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

今回承認申請する効能・効果［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫（ALCL）］に対するアレセンサカプセル150 mg（以下，本剤）の有効性は，医師主導治験として実施された ALC-ALCL 試験の成績に基づいて評価した。ALC-ALCL 試験の概要を表 2.7.3.1-1に示す。

表 2.7.3.1-1　ALC-ALCL 試験の概要

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	治験実施期間	CTD 番号 <資料区分>
国内	ALC-ALCL	II	非盲検単群	再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者	10	本剤300 mg 1日2回（体重35 kg 未満では150 mg 1日2回）経口投与	奏効率	2015年5月29日～継続中	5.3.5.2-1 <評価>

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1　ALC-ALCL 試験

再発又は難治性未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性 ALCL 患者（6歳以上）10例を対象に，本剤の有効性を中央判定委員会の判定による奏効率を用いて検証することを目的とした第 II 相非盲検非対照多施設共同試験（ALC-ALCL 試験）が2015年5月から国内3施設で実施された。

用法・用量は，本剤1回300 mg を1日2回，朝・夕食後に経口投与にて反復投与した。ただし，体重35 kg 未満の患者には，本剤1回150 mg を1日2回，朝・夕食後に投与した。21日間反復投与を1サイクルとして原則最大16サイクルまでとし，17サイクル以降も投与継続が必要と主治医が判断した場合，継続投与を可能とした。

主要評価項目は中央判定委員会の判定による奏効率とし，副次的評価項目は完全寛解（CR）率，奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS），無イベント生存期間（EFS）及び全生存期間（OS）とした。

なお，本試験の主な選択基準は以下のとおりとした。

- 同意取得時の年齢が6歳以上であり，カプセルの服用が可能であると主治医が判断した患者。
- ALK 陽性の ALCL であることが組織学的に確定診断されている。
  注）初回診断時又は再発時に採取された組織のいずれかで免疫組織化学染色法により判定。
- 標準的化学療法中に病勢進行（PD）若しくは治療後 CR／部分寛解（PR）が得られなかった，又は標準化学療法後に再発若しくは再増悪した。
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（PS）が0～2である。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　ALC-ALCL 試験

ALC-ALCL 試験では，2017年12月10日をデータカットオフ日として主要解析が実施された。データカットオフ日（2017年12月10日）時点の有効性の概要を表 2.7.3.2.1-1に示す。

ALC-ALCL 試験では，登録された10例全例に治験薬が投与されたことから，10例全例を安全性解析対象集団とした。最大の解析対象集団（FAS）から除外例はなかったため，10例全例を FAS として有効性解析対象例とした。

データカットオフ日時点の FAS の観察期間中央値は382.5日であった。

中央判定委員会の判定による10例の奏効率は80.0%（8/10例）（両側90%信頼区間［CI］：

56.15～95.91%）であった。

中央判定委員会の判定による CR 率は，60.0%（6/10例）（両側90%CI：34.33～83.03%）であった。CR 又は PR と判定された8例における Kaplan-Meier 法で推定した CR 又は PR と判定された日から1年時点の奏効割合（1年 DOR 割合）の推定値は，75.0%（両側90%CI：39.7～91.4%）であった。また，Kaplan-Meier 法で推定した初回投与日から1年時点の無増悪生存割合（以下，1年 PFS 割合）の推定値は，58.3%（両側90%CI：28.6～79.3%），初回投与日から1年時点の無イベント生存割合（1年 EFS 割合）の推定値は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%），初回投与日から1年時点の全生存割合（1年 OS 割合）の推定値は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%）であった。

表 2.7.3.2.1-1　ALC-ALCL 試験の有効性成績の概要

		本剤群 N=10
主要評価項目	奏効例（CR + PR 例）（% ［両側90%信頼区間］）	8（80.0% ［56.15～95.91%］）
副次的評価項目	CR 例 （% ［両側90%信頼区間］）	6（60.0% ［34.33～83.03%］）
	DOR（イベント数，1年 DOR 割合［両側90%信頼区間］）	2，75.0%（39.7～91.4%）a)
	PFS（イベント数，1年 PFS 割合［両側90%信頼区間］）	4，58.3%（28.6～79.3%）
	EFS（イベント数，1年 EFS 割合［両側90%信頼区間］）	3，70.0%（39.6～87.2%）
	OS（イベント数，1年 OS 割合［両側90%信頼区間］）	3，70.0%（39.6～87.2%）

a) CR 又は PR と判定された8例の成績
［5.3.5.2-1 表11-5，表11-6，図11-2，図11-3，図11-4，図11-5から作成］

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　人口統計学的特性及びベースライン時特性

(1) ALC-ALCL 試験

ALC-ALCL 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1-1に，その他のベースライン時特性を表 2.7.3.3.1-2に示す。

性別は，全体では，男性が8例，女性が2例であった。300 mg/回投与例では男性が6例，女性が2例，150 mg/回投与例では男性が2例，女性が0例であった。

年齢の中央値は，全体では19.5歳，300 mg/回投与例で24.5歳，150 mg/回投与例で8.0歳であった。年齢の分布は，全体では15歳未満が4例，15歳以上が6例，300 mg/回投与例で15歳未満が2例，15歳以上が6例，150 mg/回投与例で15歳未満が2例であった。身長の平均値は，全体では159.48 cm，300 mg/回投与例では167.75 cm，150 mg/回投与例では126.40 cm であった。体重の平均値は，全体では52.805 kg，300 mg/回投与例では59.694 kg，150 mg/回投与例では25.250 kg であった。

PS は，全体では「0」が4例，「1」が2例，「2」が4例，300 mg/回投与例では「0」及び「1」が各2例，「2」が4例，150 mg/回投与例では「0」が2例であった。

病期は，全体では I 期及び II 期が各2例，III 期が5例，IV 期が1例，300 mg/回投与例では II 期が2例，III 期が5例，IV 期が1例，150 mg/回投与例では I 期が2例であった。

B 症状の有無は，全体では「なし」が3例，「あり」が7例，300 mg/回投与例では「なし」が1例，「あり」が7例，150 mg/回投与例では「なし」が2例であった。

再発・難治性の状況は，全体では「初回寛解導入不能」及び「第1再発」が各4例，「第2再発」が2例であった。300 mg/回投与例では，「初回寛解導入不能」が4例，「第1再発」が3例，「第2再発」が1例であった。150 mg/回投与例では，「第1再発」及び「第2再発」が各1例であった。

標的病変の部位は，全体では，「頸部・鎖骨上・後頭・耳前リンパ節（LN 又は L）（左）」及び「傍大動脈 LN」が各3例，「腋窩・胸筋 LN（左）」及び「腸間膜 L」が各2例，「腋窩・

胸筋 LN（右）」，「縦隔 LN」，「肺門 LN」，「腸骨 LN（右）」，「鼠径・大腿 LN（右）」，「鼠径・大腿 LN（左）」，「大腸」，「皮膚/皮下」，「筋肉」及び「軟部組織」が各1例であった。300 mg/回投与例では，「頸部・鎖骨上・後頭・耳前 LN（左）」及び「傍大動脈 LN」が各3例，「腋窩・胸筋 LN（左）」及び「腸間膜 L」が各2例，「縦隔 LN」，「肺門 LN」，「腸骨 LN（右）」，「鼠径・大腿 LN（右）」，「鼠径・大腿 LN（左）」，「大腸」，「筋肉」及び「軟部組織」が各1例であった。150 mg/回投与例では，「腋窩・胸筋 LN（右）」及び「皮膚/皮下」が各1例であった。

既往歴の有無は，全体では「なし」が7例，「あり」が3例，300 mg/回投与例では「なし」が6例，「あり」が2例，150 mg/回投与例では「なし」及び「あり」が各1例であった。

合併症の有無は，全体では「なし」が0例，「あり」が10例，300 mg/回投与例では「あり」が8例，150 mg/回投与例では「あり」が2例であった。

アレルギーの有無は，全体では「なし」が9例，「あり」が1例，300 mg/回投与例では「なし」が7例，「あり」が1例，150 mg/回投与例では「なし」が2例であった。

ヘモグロビン（Hb）A1c の平均値は，全体では5.36%，300 mg/回投与例では5.41%，150 mg/回投与例では5.15%であった。

表 2.7.3.3.1-1　人口統計学的特性（ALC-ALCL 試験）

項目		全体		300 mg/回		150 mg/回	
		例数	症例分布率（%）	例数	症例分布率（%）	例数	症例分布率（%）
全体		10	100.0	8	100.0	2	100.0
性別	男性	8	80.0	6	75.0	2	100.0
	女性	2	20.0	2	25.0	0	0.0
年齢（歳）	例数	10		8		2	
	平均値±標準偏差	24.6±18.91		28.8±18.98		8.0±2.83	
	中央値	19.5		24.5		8.0	
	最小値～最大値	6～70		12～70		6～10	
	<6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	6≤ <15	4	40.0	2	25.0	2	100.0
	15≤	6	60.0	6	75.0	0	0.0
身長（cm）	例数	10		8		2	
	平均値±標準偏差	159.48±22.810		167.75±15.395		126.40±16.971	
	中央値	166.55		172.45		126.40	
	最小値～最大値	114.4～182.0		134.1～182.0		114.4～138.4	
体重（kg）	例数	10		8		2	
	平均値±標準偏差	52.805±16.0602		59.694±7.2510		25.250±7.4246	
	中央値	58.300		59.700		25.250	
	最小値～最大値	20.00～71.70		47.00～71.70		20.00～30.50	
	<35	2	20.0	0	0.0	2	100.0
	35≤	8	80.0	8	100.0	0	0.0

［5.3.5.2-1 表11-1を改変］

表 2.7.3.3.1-2　その他のベースライン時特性（ALC-ALCL 試験）

項目		全体		300 mg/回		150 mg/回	
		例数	症例分布率(%)	例数	症例分布率(%)	例数	症例分布率(%)
全体		10	100.00	8	100.00	2	100.00
PS	0	4	40.00	2	25.00	2	100.00
	1	2	20.00	2	25.00	0	0.00
	2	4	40.00	4	50.00	0	0.00
病期	I	2	20.00	0	0.00	2	100.00
	II	2	20.00	2	25.00	0	0.00
	III	5	50.00	5	62.50	0	0.00
	IV	1	10.00	1	12.50	0	0.00
B 症状の有無	なし	3	30.00	1	12.50	2	100.00
	あり	7	70.00	7	87.50	0	0.00
再発・難治性の状況	初回寛解導入不能	4	40.00	4	50.00	0	0.00
	第1再発	4	40.00	3	37.50	1	50.00
	第2再発	2	20.00	1	12.50	1	50.00
標的病変の部位	頸部・鎖骨上・後頭・耳前 LN（左）	3	30.00	3	37.50	0	0.00
	腋窩・胸筋 LN（右）	1	10.00	0	0.00	1	50.00
	腋窩・胸筋 LN（左）	2	20.00	2	25.00	0	0.00
	縦隔 LN	1	10.00	1	12.50	0	0.00
	肺門 LN	1	10.00	1	12.50	0	0.00
	傍大動脈 LN	3	30.00	3	37.50	0	0.00
	腸間膜 L	2	20.00	2	25.00	0	0.00
	腸骨 LN（右）	1	10.00	1	12.50	0	0.00
	鼠径・大腿 LN（右）	1	10.00	1	12.50	0	0.00
	鼠径・大腿 LN（左）	1	10.00	1	12.50	0	0.00
	大腸	1	10.00	1	12.50	0	0.00
	皮膚/皮下	1	10.00	0	0.00	1	50.00
	筋肉	1	10.00	1	12.50	0	0.00
	軟部組織	1	10.00	1	12.50	0	0.00
既往歴の有無	なし	7	70.00	6	75.00	1	50.00
	あり	3	30.00	2	25.00	1	50.00
合併症の有無	なし	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	あり	10	100.00	8	100.00	2	100.00
アレルギーの有無	なし	9	90.00	7	87.50	2	100.00
	あり	1	10.00	1	12.50	0	0.00
HbA1c（%）	例数	10		8		2	
	平均値±標準偏差	5.36±0.38		5.41±0.41		5.15±0.21	
	中央値	5.40		5.55		5.15	
	最小値～最大値	4.7～5.9		4.7～5.9		5.0～5.3	

［5.3.5.2-1 表11-2を改変］

前治療歴の一覧を5.3.5.2-1 表11-3に示す。

主な前治療として，ブレンツキシマブ ベドチンが5例，ALCL99（デキサメサゾン，シクロホスファミド，大量メトトレキサート，イホスファミド，エトポシド，シタラビン，ドキソルビシンによる多剤併用化学療法）及び ESHAP（エトポシド，メチルプレドニゾロン，シタラ

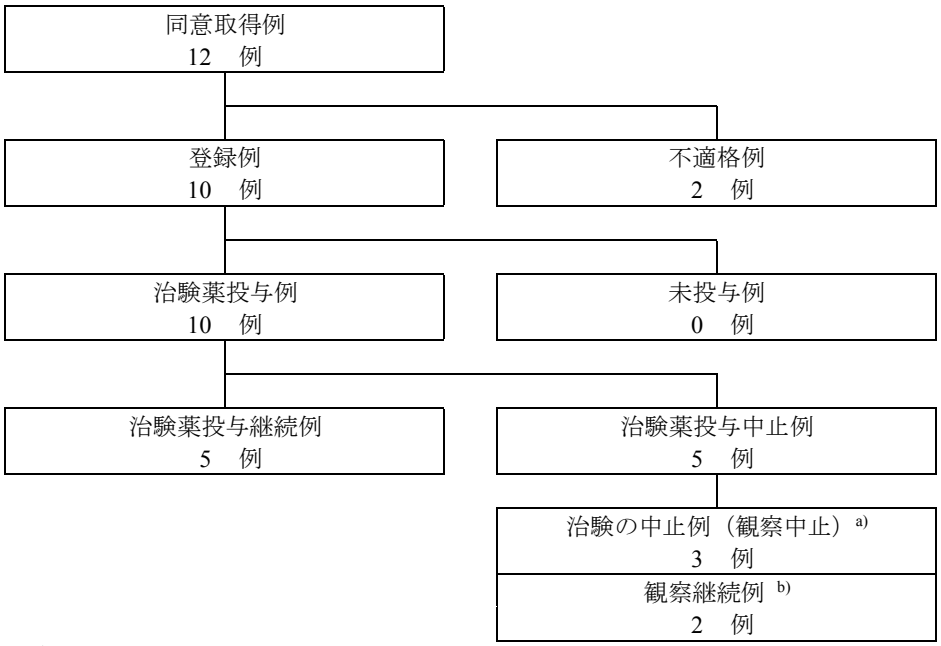
ビン，シスプラチン併用）療法が各4例，CHOP（シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾロン併用）療法が3例に使用歴があった。

2.7.3.3.2　患者の内訳

ALC-ALCL 試験のデータカットオフ日（2017年12月10日）時点の患者の内訳と投与状況を図 2.7.3.3.2-1に，投与中止理由を表 2.7.3.3.2-1に示す。

ALC-ALCL 試験では，12例から同意を取得し，10例が登録された。10例の内，データカットオフ日時点で5例が治験薬投与を継続しており，5例が治験薬投与を中止していた。投与中止理由の内訳は，PD 及び移植による中止が各2例，病状悪化が1例であった。また，治験薬投与を中止した5例の内，3例が治験を中止した。治験中止理由は死亡が3例であった。

図 2.7.3.3.2-1　患者の内訳と投与状況（ALC-ALCL 試験）



a) 症例番号：4，6及び9，いずれも死亡
b) 症例番号：7及び10，いずれも移植による投与中止
［5.3.5.2-1 図10-1を改変］

表 2.7.3.3.2-1　投与中止理由（ALC-ALCL 試験）

項目	全体		300 mg/回		150 mg/回	
	N=12 a)		N=8		N=2	
	例数	割合（%）	例数	割合（%）	例数	割合（%）
適格	10	83.3	8	100.0	2	100.0
不適格	2	16.7	0	0.0	0	0.0
選択基準8）スクリーニング検査時の臨床検査値が以下の基準をすべて満たしている。なお，好中球数及び血小板数の検査前1週間に遺伝子組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子製剤又は輸血を実施しておらず主要臓器機能が保たれている	2	16.7	0	0.0	0	0.0
8-b）血小板数：75,000/μL 以上である	1	8.3	0	0.0	0	0.0
8-e）アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：施設基準値上限の2.5倍以下である	1	8.3	0	0.0	0	0.0
治験薬投与継続	5	41.7	4	50.0	1	50.0
治験の中止	3	25.0	3	37.5	0	0.0
死亡	3	25.0	3	37.5	0	0.0
治験薬投与の中止	5	41.7	4	50.0	1	50.0
PD	2	16.7	2	25.0	0	0.0
病状悪化	1	8.3	1	12.5	0	0.0
移植による中止	2	16.7	1	12.5	1	50.0

a) 割合算出のための分母は同意取得例とした。
［5.3.5.2-1 表10-2を改変］

2.7.3.3.3　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.3.1　奏効率

ALC-ALCL 試験の主要評価項目である奏効率を，表 2.7.3.3.3.1-1に示した。

中央判定委員会の判定による10例の最良総合効果は，CR が6例，PR が2例で，奏効率は80.0%（8/10例）（両側90%CI：56.15～95.91%）であった。

表 2.7.3.3.3.1-1　奏効率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）

例数	CR	PR	SD	PD	奏効例数（CR+PR）	奏効率（%）	両側90%信頼区間（%）
10	6	2	0	2	8	80.0	56.15～95.91

［5.3.5.2-1 表11-5を改変］

2.7.3.3.3.2　完全寛解率（CR 率）

ALC-ALCL 試験の CR 率を，表 2.7.3.3.3.2-1に示した。

中央判定委員会の判定による CR 率は，60.0%（6/10例）（両側90%CI：34.33～83.03%）であった。

表 2.7.3.3.3.2-1　CR 率（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）

例数	完全寛解例（CR）	完全寛解率（%）	両側 90%信頼区間（%）
10	6	60.0	34.33～83.03

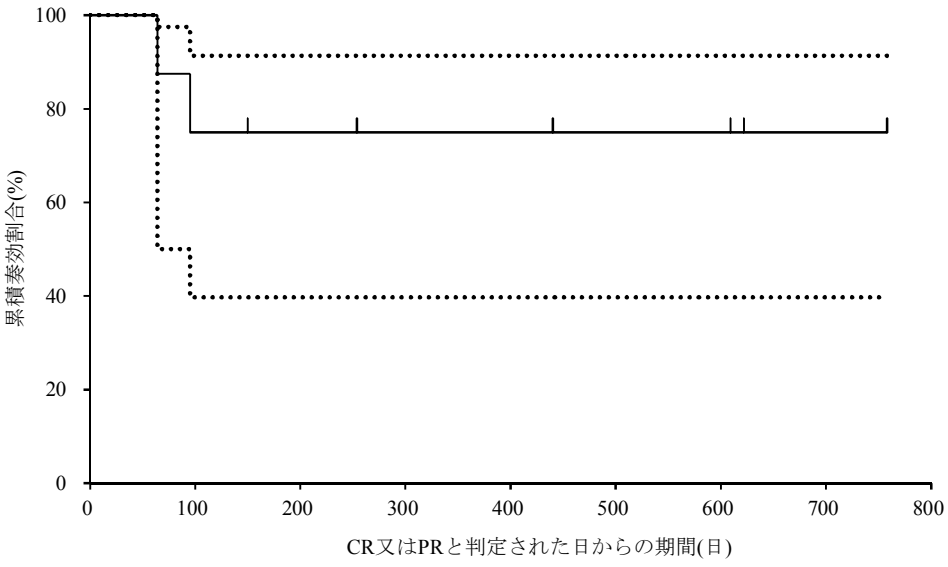
［5.3.5.2-1 表11-6を改変］

2.7.3.3.3.3　奏効期間（DOR）

ALC-ALCL 試験の CR 又は PR と判定された8例における DOR の Kaplan-Meier 曲線を図2.7.3.3.3.3-1に示した。2017年12月10日のデータカットオフ日時点までに，2例が PD と判定さ

れていた。PD と判定された2例の DOR は64日及び95日であり，データカットオフ日時点で打切りであった6例の CR 又は PR と判定されてから打切りまでの期間の範囲は150～758日であった（5.3.5.2-1 表16.2.6-2）。

図 2.7.3.3.3.3-1　DOR の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験，中央判定委員会評価）



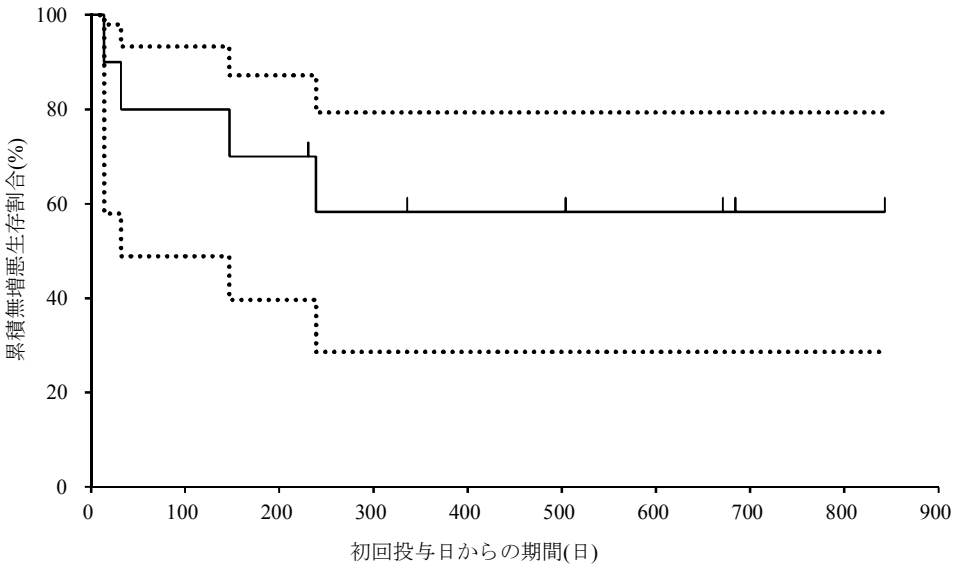
実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-2を再掲］

2.7.3.3.3.4　無増悪生存期間（PFS）

ALC-ALCL 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.4-1に，Kaplan-Meier 法で推定した1年 PFS 割合を表 2.7.3.3.3.4-1に示す。2017年12月10日のデータカットオフ日時点で，PD 又は原因を問わない死亡は4件認められていた。Kaplan-Meier 法で推定した1年 PFS 割合は，58.3%（両側90%CI：28.6～79.3%）であった。

図 2.7.3.3.3.4-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）



実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-3を再掲］

表 2.7.3.3.3.4-1　Kaplan-Meier 法で推定した1年 PFS 割合（ALC-ALCL 試験）

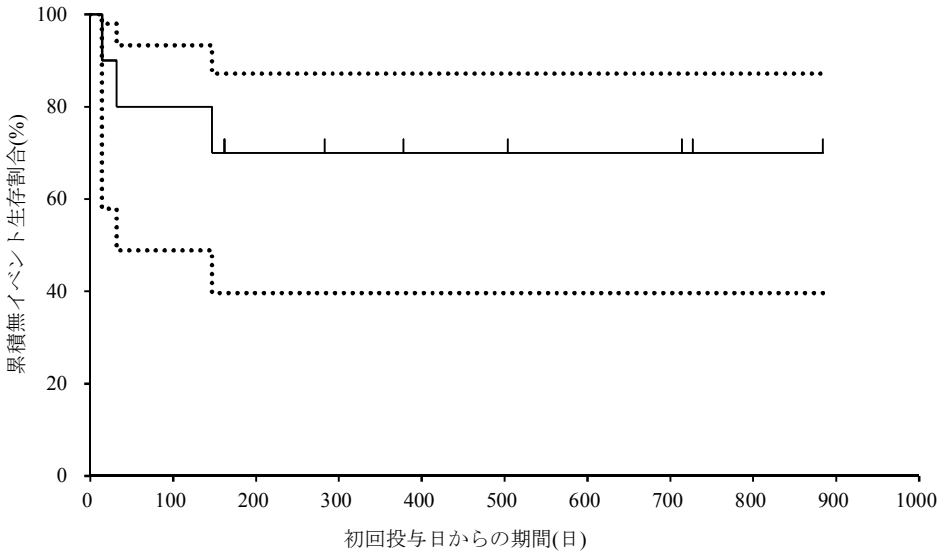
初回投与日からの期間	PFS 割合の推定値（%）	両側90%信頼区間（%）
1年	58.3	28.6～79.3

［5.3.5.2-1 図11-3を再掲］

2.7.3.3.3.5　無イベント生存期間（EFS）

ALC-ALCL 試験の EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.5-1に，Kaplan-Meier 法で推定した1年 EFS 割合を表 2.7.3.3.3.5-1に示す。2017年12月10日のデータカットオフ日時点で，PD を含む治療の失敗又は何らかの理由（PD，毒性，被験者の意向，進行が証明されないまま幹細胞移植以外の新たな治療を開始した場合，死亡等）による治療中止は3件認められていた。Kaplan-Meier 法で推定した1年 EFS 割合は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%）であった。

図 2.7.3.3.3.5-1　EFS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）



実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-4を再掲］

表 2.7.3.3.3.5-1　Kaplan-Meier 法で推定した1年 EFS 割合（ALC-ALCL 試験）

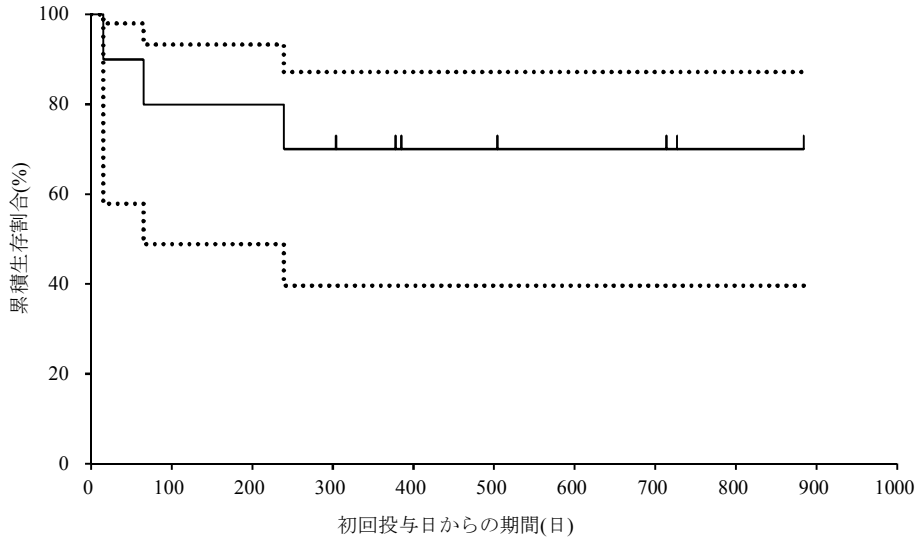
初回投与日からの期間	EFS 割合の推定値（%）	両側90%信頼区間（%）
1年	70.0	39.6～87.2

［5.3.5.2-1 図11-4を再掲］

2.7.3.3.3.6　全生存期間（OS）

ALC-ALCL 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.6-1に，Kaplan-Meier 法で推定した1年 OS 割合を表 2.7.3.3.3.6-1に示す。2017年12月10日のデータカットオフ日時点で，死亡は3件認められていた。Kaplan-Meier 法で推定した1年 OS 割合は，70.0%（両側90%CI：39.6～87.2%）であった。

図 2.7.3.3.3.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ALC-ALCL 試験）



実線は推定値，点線は両側90%信頼区間

［5.3.5.2-1 図11-5を再掲］

表 2.7.3.3.3.6-1　Kaplan-Meier 法で推定した1年 OS 割合（ALC-ALCL 試験）

初回投与日からの期間	OS 割合の推定値（%）	両側90%信頼区間（%）
1年	70.0	39.6～87.2

［5.3.5.2-1 図11-5を再掲］

2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較

ALC-ALCL 試験の主要評価項目である中央判定委員会の判定による奏効率について，性別（男性，女性）及び年齢（15歳未満［小児］，15歳以上）の部分集団別に評価した結果を表2.7.3.3.4-1に示す。

奏効率は，性別では男性が75.0%（6/8例），女性が100.0%（2/2例）であり，年齢別では15歳未満（小児）が100.0%（4/4例），15歳以上が66.7%（4/6例）であった。15歳未満（小児）は全例 CR であった（5.3.5.2-1 表16.2.4-1，表16.2.6-1）。

表 2.7.3.3.4-1　奏効率の部分集団解析結果（ALC-ALCL 試験）

項目		症例数	奏効例（CR+PR）	奏効率（%）	両側90%信頼区間
全体		10	8	80.0	56.15～95.91
性別	男性	8	6	75.0	47.10～94.68
	女性	2	2	100.0	-～-[a)]
年齢	＜15歳	4	4	100.0	-～-[a)]
	15歳≤	6	4	66.7	33.72～92.38

a) 計算可能であるが，総括報告書では報告されていなかった。

［5.3.5.2-1 表11-7を改変］

また，上記以外にブレンツキシマブ　ベドチンの治療歴の有無別及び投与量別で奏効率を比較したところ，ブレンツキシマブ　ベドチンの治療歴を有する5例の奏効率は60.0%（CR1例，PR2例），ブレンツキシマブ　ベドチンの治療歴を有さない5例の奏効率は100.0%（CR5例）であった。また，300 mg/回投与例8例の奏効率は75.0%（CR4例，PR2例），150 mg/回投与例2例の奏効率は100.0%（CR2例）であった（5.3.5.2-1 表11-3，表16.2.6-1）。

年齢（15歳未満［小児］，15歳以上），前治療歴（ブレンツキシマブ　ベドチンの治療歴の有無）及び投与量（300 mg/回，150 mg/回）の部分集団ごとの2017年12月10日のデータカット

オフ日時点の生存状況を比較したところ，15歳未満の小児患者4例の生存状況は生存4例であり，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は304日，385日，714日及び884日であった。一方，15歳以上の患者6例の生存状況は生存3例，死亡3例であり，死亡例の投与開始から死亡までの期間は，15日，65日及び239日，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は378日，504日及び727日であった。ブレンツキシマブ　ベドチンの治療歴を有する5例の生存状況は生存2例，死亡3例であり，死亡例の投与開始から死亡までの期間は，15日，65日及び239日，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は304日及び727日であった。一方，ブレンツキシマブ　ベドチンの治療歴を有さない5例の生存状況は全例生存であり，投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は，378日，385日，504日，714日及び884日であった。300 mg/回投与例8例の生存状況は生存5例，死亡3例であり，死亡例の投与開始から死亡までの期間は，15日，65日及び239日，生存例の投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は378日，385日，504日，727日及び884日であった。一方，150 mg/回投与例2例の生存状況は全例生存であり，投与開始から OS の最終観察日（又は打切日）までの期間は，304日及び714日であった（5.3.5.2-1 表11-3，表16.2.4-1，表16.2.6-2）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

今回承認申請する効能・効果［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の ALCL］に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した ALC-ALCL 試験における本剤の用法・用量は，本剤300 mg を1日2回経口投与とした。ただし，体重35 kg 未満の患者には，本剤150 mg 1日2回投与とした。

今回，ALC-ALCL 試験の結果，上記の用法・用量による本剤投与により，再発又は難治性の ALK 陽性の ALCL に対する臨床的有用性が確認され，安全性も忍容可能であり，安全性プロファイルも本剤の既承認適応症である *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（NSCLC）で報告された安全性プロファイルと大きく変わらなかった（2.7.4.6.1.1）。また，ALC-ALCL 試験で得られた血漿中アレクチニブ濃度の結果を，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 成人患者対象試験から得られた本剤の母集団薬物動態（PopPK）モデルと比較したところ，小児を含めた全例のトラフ濃度は，PopPK モデルにより体重を考慮して予測したトラフ濃度のばらつき（±2 × 標準偏差）の範囲内であり，当初予定したとおりの曝露量に達していたと考えられた（2.7.2.3.1）。したがって，本剤の用法・用量を「通常，成人及び体重35 kg 以上の小児にはアレクチニブとして1回300 mg を1日2回，体重35 kg 未満の小児にはアレクチニブとして1回150 mg を1日2回経口投与する。」とすることは妥当と考えた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

2.7.3.6　付録

なし。

アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
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
EEA	European economic area	欧州経済地域
IBD	International birth date	国際誕生日
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LLT	Lowest level term	下層語
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	—	ICH MedDRA 日本語版
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PS	Performance status	全身状態
PT	Preferred term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類

目次

頁

2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2　安全性評価の方法 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2　有害事象 7
2.7.4.2.1　有害事象の解析 7
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 8
2.7.4.2.1.1.1　全 Grade の有害事象 8
2.7.4.2.1.1.2　Grade 3 以上の有害事象 10
2.7.4.2.1.2　死亡 14
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 14
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 15
2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 15
2.7.4.2.1.4.2　治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象 15
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 15
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 16
2.7.4.3　臨床検査値の評価 16
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 16
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 16
2.7.4.5.1　内因性要因 16
2.7.4.5.2　外因性要因 16
2.7.4.5.3　薬物相互作用 16
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 16
2.7.4.5.5　過量投与 16
2.7.4.5.6　薬物乱用 17
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 17
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 17
2.7.4.6　市販後データ 17
2.7.4.6.1　国内の市販後安全性定期報告 18
2.7.4.6.1.1　使用成績調査 18
2.7.4.6.1.2　副作用，感染症報告 19
2.7.4.6.1.3　研究，措置報告 19

2.7.4.6.2 海外の定期報告（PBRER） 19
2.7.4.6.2.1 市販後推定使用患者数 19
2.7.4.6.2.2 有害事象 21
2.7.4.7 付録 22

図一覧

該当なし。

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 ALC-ALCL 試験の概要 5
表 2.7.4.1.1.2-1 休薬及び投与中止の基準（ALC-ALCL 試験） 6
表 2.7.4.1.2-1 曝露状況の要約（ALC-ALCL 試験） 7
表 2.7.4.2.1-1 安全性の概要（ALC-ALCL 試験） 7
表 2.7.4.2.1-2 初期安全性評価項目の概要（ALC-ALCL 試験） 8
表 2.7.4.2.1.1.1-1 因果関係別の有害事象の集計（ALC-ALCL 試験） 8
表 2.7.4.2.1.1.2-1 有害事象の重症度別の集計（ALC-ALCL 試験） 11
表 2.7.4.2.1.1.2-2 副作用の重症度別の集計（ALC-ALCL 試験） 13
表 2.7.4.2.1.2-1 有害事象及び副作用による死亡（ALC-ALCL 試験） 14
表 2.7.4.2.1.3-1 死亡例以外の重篤な有害事象及び重篤な副作用（ALC-ALCL 試験） 15
表 2.7.4.5.5-1 過量投与日以降に発現した有害事象（ALC-ALCL 試験） 17
表 2.7.4.6.2.1-1 日本の市販後推定使用患者数 19
表 2.7.4.6.2.1-2 米国の市販後推定使用患者数 20
表 2.7.4.6.2.1-3 EEA 及びその他の市販後推定使用患者数 21
表 2.7.4.6.2.2-1 市販後情報源からの累積有害事象報告* 22
表 2.7.4.7-1 死亡例の一覧（ALC-ALCL 試験） 23
表 2.7.4.7-2 重篤な有害事象を発現した症例一覧（ALC-ALCL 試験） 23
表 2.7.4.7-3 特に注目すべき有害事象を発現した症例の一覧（ALC-ALCL 試験） 24

添付資料一覧

該当なし。

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

今回承認申請する効能・効果［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫（ALCL）］に対するアレセンサカプセル150 mg（以下，本剤）の安全性は，医師主導治験として実施された ALC-ALCL 試験の成績に基づいて評価した。ALC-ALCL 試験の概要を表2.7.4.1.1.1-1に示す。

表 2.7.4.1.1.1-1　ALC-ALCL 試験の概要

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	治験実施期間	CTD 番号<資料区分>
国内	ALC-ALCL	II	非盲検単群	再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者	10	本剤300 mg 1日2回（体重35 kg 未満では150 mg 1日2回）経口投与	奏効率	2015年5月29日～継続中	5.3.5.2-1<評価>

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ

2.7.4.1.1.2　安全性評価の方法

(1)　有害事象の定義

1)　有害事象

ALC-ALCL 試験における有害事象とは，ALC-ALCL 試験に登録され，治験薬が投与された被験者に生じた，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない症状，疾病，傷害又はその徴候（臨床検査値の異常変動を含む）とし，治験薬との因果関係の有無は問わない。

既存の医学的状態の悪化とは，同意取得前から罹患している疾患等（例：糖尿病等）の重症度の悪化，頻度の増加，持続時間の延長又は経過の明らかな悪化を示す。治験期間中に悪化が認められない既存の医学的状態，及び患者にとって必ずしも必須ではない医学的処置（例：待機的美容整形手術）は有害事象として取り扱わない。

原疾患の悪化は有害事象としないが，原疾患の悪化に伴う兆候又は症状は有害事象として記録する。

原則として，主治医が臨床的に有意でないと判定した臨床検査値の異常変動は有害事象として報告しない。

2)　因果関係の否定できない有害事象（副作用）

ALC-ALCL 試験では，主治医が治験薬との因果関係を「因果関係が否定できる」，「因果関係が否定できない」，「不明」の3段階で評価した。有害事象のうち，「因果関係が否定できる」以外を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

3)　重篤な有害事象

ALC-ALCL 試験では，有害事象のうち以下に該当する事象を重篤な有害事象と定義した。

①　死亡
②　死亡につながるおそれのあるもの
③　治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
④　障害
⑤　障害につながるおそれのあるもの
⑥　その他，①～⑤に準じて重篤であるもの

⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

4) 治験薬の休薬及び投与中止の基準

ALC-ALCL 試験の治験薬の休薬及び投与中止基準は以下のとおりであった。

① 有害事象の Grade は有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.0日本語訳　日本臨床腫瘍研究グループ版（CTCAE ver. 4.03）の基準に従う。

② 複数の有害事象が同時期に発現している場合は，表 2.7.4.1.1.2-1に示す休薬及び投与中止のうち，最も厳重な対応を行う。

③ 連続して4週間を超える休薬となった場合，治験を中止する（複数の事象で合計4週間連続して休薬が続いた場合も該当する）。

④ Grade 3以上の非血液毒性のうち，主治医が医学的見地から投与継続可能と判断した事象については，投与継続できるものとする。

なお，主治医により，本剤の投与が不適当と判断される有害事象が発現している場合は，上記に限らず休薬，又は投与中止等の適切な対応を行う。

表 2.7.4.1.1.2-1　休薬及び投与中止の基準（ALC-ALCL 試験）

Grade	1	2	3	4
血液毒性	同一投与量を継続			Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。
非血液毒性	同一投与量を継続		Grade 2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	

(2) 有害事象の評価基準

ALC-ALCL 試験では，有害事象の重症度は，CTCAE ver. 4.03に基づいて判定した。

また，有害事象の読替え用語集は，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の ICH MedDRA 日本語版（MedDRA/J） ver.14.0を用い，発現頻度は同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は1事象とした。

重症度別の集計は，5.3.5.2-1に添付した ALC-ALCL 試験の総括報告書では，同一の被験者に同一の有害事象が複数の Grade で発現した場合は各 Grade で1例と集計したが，本申請資料では，同一被験者に同一の有害事象が複数の Grade で発現した場合は最も高い Grade を用いた。また，ALC-ALCL 試験の総括報告書では下層語（LLT）及び医師記載名を用いて有害事象の集計を行っていたが，本申請資料では，基本語（PT）を用いて集計した。

(3) 有害事象の収集

ALC-ALCL 試験の有害事象及び副作用の評価期間は，治験薬投与開始後（1日目）から観察期間終了までとした。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(1) 安全性解析対象例数

ALC-ALCL 試験の安全性解析対象例は，治験薬を少なくとも1回投与された10例であった。

(2) 曝露状況の要約

ALC-ALCL 試験での本剤の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2-1に示す。

治験薬中断期間を除く治験薬投与期間の中央値は，全体で340.0日，300 mg/回投与例で308.0

日，150 mg/回投与例で505.0日であった。登録日から最終観察日までの観察期間の中央値は，全体で382.5日，300 mg/回投与例で382.5日，150 mg/回投与例で509.5日であった。

表 2.7.4.1.2-1　曝露状況の要約（ALC-ALCL 試験）

項目		全体		300 mg/回		150 mg/回	
		例数	分布率(%)	例数	分布率(%)	例数	分布率(%)
全体		10	100.0	8	100.0	2	100.0
治験薬投与期間（日）	例数	10		8		2	
	平均値 ± 標準偏差	399.4±316.55		373.0±332.82		505.0±313.96	
	中央値	340.0		308.0		505.0	
	最小値～最大値	14～925		14～925		283～727	
観察期間（日）	例数	10		8		2	
	平均値 ± 標準偏差	421.9±287.13		400.0±301.98		509.5±290.62	
	中央値	382.5		382.5		509.5	
	最小値～最大値	15～884		15～884		304～715	

［5.3.5.2-1 表12-1を再掲］

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ALC-ALCL 試験の安全性解析対象例は有効性解析対象例と同一であったため，人口統計学的特性及びその他の特性は，2.7.3.3.1項に記載した有効性解析対象例の結果と同様であった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

(1)　安全性の概要

ALC-ALCL 試験の安全性の概要を表 2.7.4.2.1-1に示す。

有害事象及び副作用の発現割合は，各々100.0%（10/10例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，全体で20.0%（2/10例），300 mg/回投与例で25.0%（2/8例），150 mg/回投与例で0.0%（0/2例）であった。

重篤な副作用の発現割合は，全体で10.0%（1/10例），300 mg/回投与例で12.5%（1/8例），150 mg/回投与例で0.0%（0/2例）であった。

表 2.7.4.2.1-1　安全性の概要（ALC-ALCL 試験）

項目	全体			300 mg/回			150 mg/回		
	N=10			N=8			N=2		
	例数	割合(%)	95%CI	例数	割合(%)	95%CI	例数	割合(%)	95%CI
有害事象	10	100.0	69.15～100.00	8	100.0	63.06～100.00	2	100.0	15.81～100.00
重篤な有害事象	2	20.0	2.52～55.61	2	25.0	3.19～65.09	0	0.0	0.00～84.19
副作用	10	100.0	69.15～100.00	8	100.0	63.06～100.00	2	100.0	15.81～100.00
重篤な副作用	1	10.0	0.25～44.50	1	12.5	0.32～52.65	0	0.0	0.00～84.19

CI: 信頼区間

［5.3.5.2-1 表12-3を再掲］

(2)　初期安全性評価項目

ALC-ALCL 試験では，小児患者における本剤の安全性を確認するため，6歳以上，15歳未満の被験者を対象とした初期安全性を副次評価項目として評価した。

初期安全性評価項目は，本剤との関連性が否定できない有害事象のうち，以下の項目に該当するものと規定した。重症度は「CTCAE ver. 4.03」に従って評価することとした。

- 7日を超えて継続する Grade 4の好中球減少症
- 抗生物質の投与を必要とする Grade 3の発熱性好中球減少症
- Grade 4の発熱性好中球減少症
- Grade 4の血小板減少症
- Grade 3以上の非血液毒性。ただし，以下は除く。
  - Grade 3の疲労
  - 持続時間が24時間未満の Grade 3又は4の悪心及び嘔吐（支持療法は許容する）
  - 14日以内に Grade 1又はベースライン時の状態（試験登録時に既に異常が認められていた場合）まで回復する Grade 3の非血液学的な臨床検査値異常
  - Grade 3又は4のアレルギー反応又は過敏症

初期安全性評価項目の概要を表 2.7.4.2.1-2に示す。

初期安全性評価項目に該当する有害事象の発現は，3例の1サイクル投与が終了した段階（中間評価）及び最終的にも認められなかった。

表 2.7.4.2.1-2　初期安全性評価項目の概要（ALC-ALCL 試験）

項目	全体		300 mg/回		150 mg/回	
	N=4		N=2		N=2	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
全体	0	0.0	0	0.0	0	0.0

［5.3.5.2-1 表12-2を再掲］

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　全 Grade の有害事象

ALC-ALCL 試験の因果関係別の有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.1.1-1に示す。ALC-ALCL 試験では有害事象及び副作用ともに10/10例（100.0%）に認められた。

全体で20%以上に認められた有害事象は，「下痢」，「上気道感染」，「斑状丘疹状皮疹」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」が各40.0%，「口内炎」，「便秘」，「気管支炎」及び「頭痛」が各30.0%，「悪心」，「嘔吐」，「口唇炎」，「倦怠感」，「末梢性浮腫」，「発熱」，「疼痛」，「結膜炎」，「アレルギー性鼻炎」，「咳嗽」，「高尿酸血症」，「そう痒症」，「皮膚乾燥」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「好中球数減少」が各20.0%であった。これらの有害事象の多くが，因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.4.2.1.1.1-1　因果関係別の有害事象の集計（ALC-ALCL 試験）

器官別大分類 基本語	全体 （N=10）		300 mg/回 （N=8）		150 mg/回 （N=2）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象又は副作用発現例数 (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)
胃腸障害	8 (80.0%)	3 (30.0%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
下痢	4 (40.0%)	2 (20.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
口内炎	3 (30.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
便秘	3 (30.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
悪心	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
口唇炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
歯周病	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
十二指腸狭窄	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

器官別大分類 基本語	全体 (N=10)		300 mg/回 (N=8)		150 mg/回 (N=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
腹痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肛門出血	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (60.0%)	2 (20.0%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
倦怠感	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
末梢性浮腫	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
疼痛	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ様疾患	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注入部位血管外漏出	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	6 (60.0%)	5 (50.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
上気道感染	4 (40.0%)	3 (30.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
気管支炎	3 (30.0%)	3 (30.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
インフルエンザ	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性扁桃炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇感染	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆管炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆管狭窄	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	3 (30.0%)	1 (10.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜炎	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
開口障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
軟部組織障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
播種性血管内凝固	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱性好中球減少症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
アレルギー性鼻炎	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	1 (50.0%)
咳嗽	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭の炎症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	4 (40.0%)	2 (20.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	3 (30.0%)	2 (20.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
味覚異常	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

器官別大分類 基本語	全体 （N=10）		300 mg/回 （N=8）		150 mg/回 （N=2）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
精神障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
不眠症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	4 (40.0%)	3 (30.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高尿酸血症	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高トリグリセリド血症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腫瘍崩壊症候群	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	6 (60.0%)	5 (50.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)
斑状丘疹状皮疹	4 (40.0%)	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)
そう痒症	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
発疹	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ケロイド瘢痕	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脱毛症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚色素過剰	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	7 (70.0%)	6 (60.0%)	6 (75.0%)	5 (62.5%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (40.0%)	3 (30.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球数減少	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中コレステロール増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中アミラーゼ増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J ver. 14.0
因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「因果関係が否定できる」，「因果関係が否定できない」，「不明」の3段階で評価され，「因果関係が否定できる」以外を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。
［5.3.5.2-1 表12-4及び表12-5，5.3.5.2-2 aelst から作成］

2.7.4.2.1.1.2　Grade 3以上の有害事象

ALC-ALCL 試験の有害事象及び副作用の重症度別の集計を表 2.7.4.2.1.1.2-1及び表2.7.4.2.1.1.2-2に示す。ALC-ALCL 試験の Grade 3以上の有害事象は全体で50.0%（5/10例），Grade 3以上の副作用は全体で30.0%（3/10例）に認められた。いずれも300 mg/回投与例でのみ認められた。

Grade 3 以上の有害事象は，「好中球数減少」が2例（20.0%），「口内炎」，「十二指腸狭窄」，「末梢性浮腫」，「疼痛」，「急性扁桃炎」，「胆管炎」，「胆管狭窄」，「播種性血管内凝固」，「発熱性好中球減少症」，「未分化大細胞型リンパ腫，T細胞およびヌル細胞型」，「高トリグリセリド血症」，「腫瘍崩壊症候群」，「食欲減退」，「血小板数減少」，「血中アミラーゼ増加」及び「白血球数減少」が各1例（10.0%）であった。

これらの内，「末梢性浮腫」，「急性扁桃炎」，「腫瘍崩壊症候群」及び「好中球数減少」各1例は本剤との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.1.2-1　有害事象の重症度別の集計（ALC-ALCL 試験）

器官別大分類 基本語	全体 （N=10）		300 mg/回 （N=8）		150 mg/回 （N=2）	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
有害事象発現例数 (%)	10 (100.0%)	5 (50.0%)	8 (100.0%)	5 (62.5%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	8 (80.0%)	2 (20.0%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
下痢	4 (40.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
口内炎	3 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
便秘	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
悪心	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
口唇炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
歯周病	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
十二指腸狭窄	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肛門出血	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (60.0%)	1 (10.0%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
疼痛	2 (20.0%)	1 (10.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ様疾患	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注入部位血管外漏出	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	6 (60.0%)	1 (10.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
上気道感染	4 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性扁桃炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇感染	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆管炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胆管狭窄	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	3 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
開口障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
軟部組織障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
播種性血管内凝固	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱性好中球減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

器官別大分類 基本語	全体 （N=10）		300 mg/回 （N=8）		150 mg/回 （N=2）	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
血管障害	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
咳嗽	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭の炎症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	4 (40.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	3 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
味覚異常	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
不眠症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	4 (40.0%)	3 (30.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高尿酸血症	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高トリグリセリド血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腫瘍崩壊症候群	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	6 (60.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
斑状丘疹状皮疹	4 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ケロイド瘢痕	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脱毛症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚色素過剰	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	7 (70.0%)	2 (20.0%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (40.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球数減少	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中コレステロール増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血小板数減少	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中アミラーゼ増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球数減少	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J ver. 14.0

［5.3.5.2-1 表12-4，表12-6及び5.3.5.2-2 aelst から作成］

表 2.7.4.2.1.1.2-2　副作用の重症度別の集計（ALC-ALCL 試験）

器官別大分類 基本語	全体 (N=10)		300 mg/回 (N=8)		150 mg/回 (N=2)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
副作用発現例数 (%)	10 (100.0%)	3 (30.0%)	8 (100.0%)	3 (37.5%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
下痢	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
口内炎	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
便秘	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
歯周病	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	5 (50.0%)	1 (10.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
上気道感染	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
急性扁桃炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇感染	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
軟部組織障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
咳嗽	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭の炎症	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経痛	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
味覚異常	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血尿	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	3 (30.0%)	1 (10.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高尿酸血症	2 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腫瘍崩壊症候群	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	5 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
斑状丘疹状皮疹	4 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
発疹	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚色素過剰	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	6 (60.0%)	1 (10.0%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (30.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

器官別大分類 基本語	全体 (N=10)		300 mg/回 (N=8)		150 mg/回 (N=2)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
加						
好中球数減少	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中クレアチニン増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血中ビリルビン増加	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J ver. 14.0
［5.3.5.2-1 表12-5及び5.3.5.2-2 aelst 及び aet04r_se から作成］

2.7.4.2.1.2　死亡

(1) ALC-ALCL 試験

1) すべての死亡

ALC-ALCL 試験の試験期間中（治験薬初回投与日からデータカットオフ日まで）の死亡例は3/10例（30.0%）であり，死亡理由は病勢進行が2例，有害事象（未分化大細胞型リンパ腫，T細胞およびヌル細胞型）が1例であった。なお，5.3.5.2-1 表16.2.6-2では，死亡例3例の死因はいずれも原病死となっているが，「未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型」（5.3.5.2-1では「未分化大細胞型リンパ腫」）が Grade 5の有害事象として取り扱われていることから，本申請資料では1例は有害事象による死亡例として取り扱った。死亡例の一覧を表2.7.4.7-1に示した。

2) 有害事象による死亡

ALC-ALCL 試験での有害事象及び副作用による死亡の集計を表 2.7.4.2.1.2-1に示す。

有害事象による死亡例は1/10例（10.0%）に認められた。死因の内訳は，300 mg/回投与例で認められた「未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型」が1例であった。死亡の原因は原疾患の悪化と判断され，本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.2-1　有害事象及び副作用による死亡（ALC-ALCL 試験）

器官別大分類 基本語	全体 (N=10)		300 mg/回 (N=8)		150 mg/回 (N=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象発現例数 (%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J ver. 14.0
因果関係の判断基準：治験薬との因果関係は，「因果関係が否定できる」，「因果関係が否定できない」，「不明」の3段階で評価され，「因果関係が否定できる」以外を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。
［5.3.5.2-1 表12-4，表12-5及び表12-8，5.3.5.2-2 aelst から作成］

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

ALC-ALCL 試験で認められた，死亡例以外の重篤な有害事象及び重篤な副作用を表2.7.4.2.1.3-1に示す。また，重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.4.7-2に示した。

ALC-ALCL 試験では，死亡例以外の重篤な有害事象は，全体で1/10例（10.0%）に認められた。内訳は，300 mg/回投与例で認められた「急性扁桃炎」が1例であった。「急性扁桃炎」は，本剤との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.3-1　死亡例以外の重篤な有害事象及び重篤な副作用（ALC-ALCL 試験）

器官別大分類 基本語	全体 （N=10）		300 mg/回 （N=8）		150 mg/回 （N=2）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象発現例数 (%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
急性扁桃炎	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

事象名：MedDRA/J ver. 14.0
［5.3.5.2-1 表12-4，表12-5及び表12-9，5.3.5.2-2 aelst から作成］

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

ALC-ALCL 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象

ALC-ALCL 試験では，治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象の情報は収集しなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，本剤の過去の臨床試験等の結果から，本剤のリスクと考えられる間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少，徐脈，QT 間隔延長，視覚障害，消化管穿孔及び血栓塞栓症を特に注目すべき有害事象として集計した。集計には以下の MedDRA 標準検索式（SMQ）及び器官別大分類（SOC）を用いた。

- 間質性肺疾患：MedDRA SMQ「間質性肺疾患（広域）」
- 肝機能障害：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」
- 好中球減少及び白血球減少：MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症（広域）」
- 徐脈：MedDRA SMQ「不整脈（広域）」
- QT 間隔延長：MedDRA SMQ「トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長（広域）」
- 視覚障害：MedDRA SOC「眼障害」
- 消化管穿孔：MedDRA SMQ「消化管の穿孔（広域）」
- 血栓塞栓症：MedDRA SMQ「塞栓および血栓（広域）」

特に注目すべき有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.4.7-3に示す。間質性肺疾患，徐脈，QT 間隔延長，消化管穿孔に該当する有害事象は ALC-ALCL 試験では認められなかった。

肝機能障害に該当する有害事象は6例（60.0%）に認められた。内訳は「血中アルカリホスファターゼ増加」が4例，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が2例，「血中ビリルビン増加」，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」が各1例であった。Grade 3以上の肝機能障害に該当する有害事象は認められなかった。

好中球減少及び白血球減少に該当する有害事象は2例（20.0%）に認められた。内訳は「好中球数減少」が2例，「白血球数減少」，「血小板数減少」及び「発熱性好中球減少症」が各1例であった。Grade 3以上の好中球減少及び白血球減少に該当する有害事象は2例に認められ，その内訳は Grade 4の「白血球数減少」，「好中球数減少」及び「血小板数減少」が各1例，Grade 3の「発熱性好中球減少症」及び「好中球数減少」が各1例であった。

血栓塞栓症に該当する有害事象は1例（10.0%）に認められた。内訳は「播種性血管内凝固」が1例であった。「播種性血管内凝固」の重症度は Grade 3であった。

視覚障害に該当する有害事象は，3例（30.0%）に認められた。内訳は「結膜炎」が2例，「眼瞼浮腫」が1例であった。Grade 3以上の視覚障害に該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

ALC-ALCL 試験の死亡例及びその他の重篤な有害事象の叙述は5.3.5.2-1 表12-10及び表12-11に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

ALC-ALCL 試験の臨床検査値の推移を5.3.5.2-1 表14.3-1～表14.3-6に示した。

ALC-ALCL 試験では，患者ごとの個々の臨床検査値異常値に関しては，CTCAE ver. 4.03を用いて，主治医が臨床的に有意であると判定した臨床検査値の異常変動を有害事象とした。

有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は，全体で「血中アルカリホスファターゼ増加」が4例，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「好中球数減少」が各2例，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」，「血中クレアチニン増加」，「血中コレステロール増加」，「血小板数減少」，「血中アミラーゼ増加」，「血中ビリルビン増加」，「体重増加」及び「白血球数減少」が各1例であった。

重症度が Grade 3 以上に該当した臨床検査に関する有害事象は，全体で「好中球数減少」が2例，「高トリグリセリド血症」，「血小板数減少」，「血中アミラーゼ増加」及び「白血球数減少」が各1例に発現した。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

ALC-ALCL 試験の脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の変化を5.3.5.2-1 表14.3-8～表14.3-10に，心電図検査値の推移を5.3.5.2-1 表14.3-7に示す。ALC-ALCL 試験で本剤が投与された患者の脈拍数，血圧及び心電図検査について，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

ALC-ALCL 試験では，症例数が10例と限られているため，安全性に関して，内因性要因（年齢，性別等）で分類した部分集団解析は実施していない。

2.7.4.5.2　外因性要因

ALC-ALCL 試験では安全性に関して，外因性要因（医療環境，他剤の使用状況，喫煙，飲酒，食事の習慣等）で分類した部分集団解析は実施していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

ALC-ALCL 試験では，薬物相互作用の検討は行っておらず，新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施されておらず，妊婦及び授乳中の女性に対する本剤の安全性に関して新たな情報は得られていない。

国内市販後安全性データのレビューの結果，現在までに1件の妊娠に関する情報が得られている。本患者は *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（腺癌）患者であり，最終月経から約2カ月後に治療的中絶（人工流産）を行った。

2.7.4.5.5　過量投与

ALC-ALCL 試験の本剤の最高用量は300 mg1日2回（体重35 kg 未満の場合は150 mg1日2回）であった。

ALC-ALCL 試験では，症例番号[redacted]の1例（150 mg1日2回投与）で，サイクル5の19日目（初回

投与日から103日目）の夕の過量投与が治験実施計画書からの逸脱として報告されているが，過量投与に関連した許容できない急性の有害事象は認められなかった。症例番号[redacted]の過量投与日以降に発現した有害事象を以下に示す。

表 2.7.4.5.5-1　過量投与日以降に発現した有害事象（ALC-ALCL 試験）

症例番号	有害事象	重症度（Grade）	発現時期 a)	転帰確認時期 b)	転帰	因果関係
[redacted]	ざ瘡様皮膚炎	1	122	26	回復	不明
	気管支炎	2	139	13	回復	不明
	下痢	1	159	3	回復	不明
	嘔吐	2	159	3	回復	不明
	倦怠感	1	165	3	回復	不明
	口内炎	1	211	8	回復	不明
	アレルギー性鼻炎	1	221	4	回復	不明
	カテーテル留置部位紅斑	2	245	4	回復	否定できる
	斑状丘疹状皮疹	1	267	18	回復	否定できない
	アレルギー性鼻炎	1	281	3	回復	不明
	発熱	2	292	13	回復	不明
	下痢	1	300	5	未回復	否定できる
	そう痒症	1	302	3	回復	否定できる

事象名：MedDRA/J ver. 14.0
a) 初回投与日からの日数
b) 発現日からの日数
［5.3.5.2-1 表16.2.7-1，5.3.5.2-2 aelst から作成］

2.7.4.5.6　薬物乱用

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。

2.7.4.6　市販後データ

本剤は，「*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」の適応で，2014年7月4日に本邦で初めて承認された。推奨用量は300 mg1日2回経口投与である。

米国では，2015年12月11日に「クリゾチニブに不応又は不耐容の ALK 陽性の転移性非小細胞肺癌」の適応で承認され，2017年11月6日に「ALK 陽性の転移性非小細胞肺癌」に適応拡大された。推奨用量は600 mg1日2回経口投与である。

欧州連合では，2017年2月16日に「単剤療法としてのアレクチニブは，クリゾチニブによる治療歴のある ALK 陽性進行非小細胞肺癌の成人患者の治療を適応とする」と記述された適応について承認され，2017年12月18日に「単剤療法としてのアレクチニブは，ALK 陽性進行非小細胞肺癌の成人患者の一次治療を適応とする」と記述された適応についても承認された。推奨用量は600 mg 1日2回経口投与である。

2018年7月3日現在，二次治療を適応として世界約68カ国，一次治療を適応として世界57カ国で承認されている。

2.7.4.6.1 国内の市販後安全性定期報告

本剤が国内で初めて承認された2014年7月4日から2018年7月3日までのデータに基づき，本剤の安全性定期報告書を6回作成している。なお，使用成績調査の最終解析結果を記載した第5回安全性定期報告書を5.3.6-1に添付した。

2.7.4.6.1.1 使用成績調査

承認条件及び医薬品リスク管理計画に基づき，2014年9月5日より本剤投与予定症例全例を対象とした使用成績調査を開始し，2017年3月31日まで実施した。登録症例1251例のうち，1229例が調査票回収症例であり，その内，1221例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例の患者背景として，性別は男性が46.10%（563/1221例），女性が53.80%（657/1221例），年齢は Median が62.0歳で，75歳以上が12.94%（158/1221例）であった。使用理由は *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌が99.59%（1216/1221例）であった。組織型は腺癌が95.74%（1169/1221例），performance status（PS）は PS2以上が16.13%（197/1221例），PS3以上が7.28%（89/1221例）であった。*ALK* 融合遺伝子検査結果は FISH+かつ IHC+が63.06%（770/1221例）であった。クリゾチニブの前治療歴（有）が62.98%（769/1221例）であった。治療ラインは一次治療が18.26%（223/1221例），二次治療が31.61%（386/1221例），三次治療が22.76%（278/1221例），四次治療以降が26.78%（327/1221例）であった。

実投与期間の Median が449.0日で，総投与期間の Median が473.0日であった。また平均1日投与量の Mean±SD（標準偏差）は583.4±62.8 mg であり，平均1日投与量が600 mg 投与であった症例は86.65% （1058/1221例）であった。

安全性解析対象症例1221例における副作用等発現症例率は53.56%（654/1221例），発現件数は1512件であり，主な副作用（副作用発現症例率5%以上）は，血中クレアチニン増加8.19%（100/1221例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7.12%（87/1221例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加7.12%（87/1221例），血中ビリルビン増加6.30%（77/1221例），便秘5.89%（72/1221例）であった。重篤な副作用発現症例率は9.99%（122/1221例），発現件数は158件であった。主な重篤な副作用発現症例率（副作用発現症例5例以上）の内訳は，間質性肺疾患3.11%（38/1221例），貧血0.90%（11/1221例），肺臓炎0.49%（6/1221例），好中球数減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各0.40%（5/1221例）であった。

重点調査項目及びその他の安全性検討事項の副作用発現症例率は以下のとおりであった。間質性肺疾患は3.84%（47/1221例）（95%信頼区間：2.84-5.08），発現件数は48件であり，その内重篤は46例47件であった。非重篤は1例1件であり，肺線維症であった。肝機能障害は19.81%（242/1221例）（95%信頼区間：17.61-22.16），発現件数は390件であり，その内重篤は4例5件であった。重篤な肝機能障害の転帰は，すべて回復又は軽快であった。好中球減少及び白血球減少は7.61%（93/1221例）（95%信頼区間：6.19-9.24），発現件数は163件であり，その内重篤は5例10件であった。重篤な好中球減少及び白血球減少の転帰は，すべて回復であった。

QT 間隔延長は0.24%（3/1221例），発現件数は3件であり，すべて非重篤であった。転帰は回復が2件，未回復が1件であった。徐脈は0.65%（8/1221例），発現件数は8件であり，重篤4件，非重篤4件であった。転帰は回復が3件，軽快が3件，未回復が2件であった。視覚障害は0.73%（9/1221例），発現件数は10件であり，すべて非重篤であった。転帰は回復が3件，軽快が4件，未回復が3件であった。消化管穿孔は0.24%（3/1221例），発現件数は3件であり，すべて重篤であった。転帰は回復が1件，軽快が1件，未回復が1件であった。動脈血栓塞栓症は0.08%（1/1221例），発現件数は1件であり，重篤であった。転帰は未回復であった。静脈血栓塞栓症は0.57%（7/1221例），発現件数は7件であり，その内重篤は5例5件であった。転帰は回復が2件，軽快が5件であった。

以上，本集計結果について，特段の対応が必要となるような新たな安全性上の問題点は認められず，更に国内臨床試験と比べた結果，安全性プロファイルに大きな相違はないものと考えられた。本結果に基づき，2018年11月8日に開催された医薬品第二部会で本剤の承認条件の解

除が報告されており，本剤の国内市販後における安全性は確保されていると考える。

2.7.4.6.1.2　副作用，感染症報告

第1回～第6回安全性定期報告において，国内で集積された副作用・感染症例報告からの検討において，添付文書改訂等の新たな安全確保措置が必要なものはなく，本剤の国内市販後における安全性は確保されていると考える。

2.7.4.6.1.3　研究，措置報告

第1回～第6回安全性定期報告において，添付文書改訂を行った研究・措置報告は2件あった。1件は CYP3A4阻害剤である posaconazole と本剤を併用した際の，本剤の薬物動態に与える影響を検討した海外臨床薬物相互作用試験の総括報告書，もう1件は肝機能障害患者に本剤を投与した際の，本剤の薬物動態に与える影響を検討した海外臨床薬理試験結果による Core Data Sheet の改訂であった。いずれも添付文書改訂は完了しており，本剤の国内市販後における安全性は確保されていると考える。

2.7.4.6.2　海外の定期報告（PBRER）

本剤が海外で初めて承認された2015年12月11日から2018年7月3日までのデータに基づき，Roche 社によって本剤の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）が，5回作成されている。なお，直近の PBRER（調査期間：2018年1月4日～2018年7月3日）を5.3.6-2に添付した。以降では，直近の PBRER を基に記載した。

2.7.4.6.2.1　市販後推定使用患者数

国際誕生日（IBD）である2014年7月4日から2018年7月3日までの本剤の市販後推定使用患者数は，[redacted]例と推定された（日本：[redacted]例，米国：[redacted]例，欧州経済地域（EEA）：[redacted]例，その他：[redacted]例）。各地域の市販後推定使用患者数及びその算出方法は以下のとおりである。地域ごとに算出時の区分が異なるため，異なる表で示した。

(1)　日本

日本における市販後推定使用患者数を表 2.7.4.6.2.1-1に示す。本剤の使用患者数は，[redacted]に基づいて推定した。

表 2.7.4.6.2.1-1　日本の市販後推定使用患者数

Indication	Sex		Age (years)			Dose reduction		Region
	M	F	< 15	≥ 15 to <75	≥ 75	Dose reduction(-)	Dose reduction(+)	Japan
First-line patients	[redacted]							
Second-line patients	[redacted]							
Third-line patients	[redacted]							
Total	[redacted]							

F = female; M = male.
Note: Rounding errors may be introduced during aggregation/calculations

(2)　米国

米国における市販後推定使用患者数を表 2.7.4.6.2.1-2に示す。本剤の使用患者数は，[redacted]に基づいて推定した。患者の区分に応じた[redacted]

[redacted]を考慮した[redacted]に基づき，患者1例あたりの[redacted]を算出した。

各治療ラインの割合は，[redacted]のほか，[redacted]及び[redacted]に基づき推定した。

性別及び年齢の割合は，非小細胞肺癌に対する本剤の使用に関する[redacted]に基づいて推定した。標本数が少ないことからデータの信頼区間が広くなっているが，これらは現時点での最良推定値である。この[redacted]における現在の標本数は，本剤が投与された ALK 陽性の非小細胞肺癌患者の約[redacted]%に相当する。

平均1日量

- ALK 陽性の転移性非小細胞肺癌患者に対する本剤の推奨用量は，600 mg 1日2回経口投与である。ALK 陽性非小細胞肺癌に対して実際に用いられた平均1日量は，計算により[redacted] mg と推定されており，患者の[redacted]%で開始用量が600 mg 1日2回であったことを反映していた（[redacted]社による非小細胞肺癌 本剤[redacted]）。
- 用量は米国市場調査に基づき推定した（非小細胞肺癌 本剤[redacted]，[redacted] 社）。

投与期間

- 一次治療及び二次治療の投与期間は，米国内外の臨床試験で認められた[redacted]，米国の[redacted]による[redacted]，[redacted]に対する調整に基づいている。
- 三次治療の投与期間は，二次治療の約[redacted]%になると推定した。
- 服薬遵守率は[redacted]%と推定した。

表 2.7.4.6.2.1-2　米国の市販後推定使用患者数

Indication	Sex[a]		Age (years)			Dose		Formulation[b]	Region
	M	F	< 16	≥ 16 to 65	> 65	< 1200 mg	≥ 1200 mg	Capsule	U.S.
First-line ALK+ NSCLC	[redacted]								
Second-line ALK+ NSCLC	[redacted]								
Third-line ALK+ NSCLC	[redacted]								
Total	[redacted]								

ALK = anaplastic lymphoma kinase; F = female; M = male; NSCLC = non-small cell lung cancer; U.S. = United States.
Note: Rounding errors may be introduced during aggregation/calculations.
[a] U.S. gender, age, and dose estimated percentages based on data collected in [redacted] NSCLC Alecensa ATU and Chart Audit, collecting [redacted] patient records in the ALK+ NSCLC from [redacted] to [redacted].
[b] Alectinib is only available in 150 mg capsules in the U.S.

(3) EEA 及びその他

EEA 及びその他の市販後推定使用患者数を表 2.7.4.6.2.1-3に示す。本剤の使用患者数は，[redacted]に基づいて推定した。Roche 社による[redacted]は，Roche 社の[redacted]及び[redacted]から得た。[redacted]は毎月報告されるため，IBD からデータロックポイントの直前（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの使用患者数が得られている。

表 2.7.4.6.2.1-3　EEA 及びその他の市販後推定使用患者数

Indication	EEA	RoW	Total
First-line	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Second-line	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]

EEA = European Economic Area; RoW = Rest of World.
Note: Rounding off errors may be introduced in the total figures.
For EEA and RoW, there is currently no information available by split of age, sex, dose and formulations.

2.7.4.6.2.2　有害事象

IBD から2018年7月3日までの市販後情報源からの累積有害事象報告を表 2.7.4.6.2.2-1に示す。報告数の多かった SOC は，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」，「胃腸障害」であった。これらのデータから，新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

表 2.7.4.6.2.2-1 市販後情報源からの累積有害事象報告*

	Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources**
	serious	non-serious	Total	serious
SOC	**cum.**	**cum.**	**cum.**	**cum.**
Infections and infestations	47	30	77	102
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	35	7	42	55
Blood and lymphatic system disorders	22	28	50	33
Immune system disorders	0	2	2	0
Endocrine disorders	1	1	2	3
Metabolism and nutrition disorders	15	31	46	21
Psychiatric disorders	9	19	28	23
Nervous system disorders	38	87	125	70
Eye disorders	5	21	26	8
Ear and labyrinth disorders	4	4	8	5
Cardiac disorders	37	12	49	40
Vascular disorders	13	5	18	29
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	118	69	187	142
Gastrointestinal disorders	54	186	240	71
Hepatobiliary disorders	37	40	77	31
Skin and subcutaneous tissue disorders	34	172	206	17
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15	167	182	30
Renal and urinary disorders	20	23	43	23
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	2	2	0
Reproductive system and breast disorders	1	5	6	2
General disorders and administration site conditions	100	441	541	167
Investigations	59	331	390	69
Injury, poisoning and procedural complications	25	259	284	26
Social circumstances	0	1	1	0
Product issues	1	5	6	0
Total	**690**	**1948**	**2638**	**967**

*Non-interventional studies (including post-authorisation safety studies), reports from other solicited sources, and spontaneous ICSRs (i.e., reports from healthcare professionals, consumers, health authorities [worldwide], and scientific literature)
**This does not include interventional clinical trials.

2.7.4.7 付録

本項では，ALC-ALCL 試験の死亡例の一覧，重篤な有害事象を発現した症例一覧及び特に注目すべき有害事象を発現した症例の一覧を示す。

表 2.7.4.7-1　死亡例の一覧（ALC-ALCL 試験）

症例番号	初回投与日	初回投与量(mg/回)	年齢(歳)	性別	体重(kg)	有害事象名(CTCAE)	有害事象名（PT）	重症度(Grade)	重篤度	発現日	発現時期(投与開始日からの日数)	転帰	転帰日	転帰確認時期(発現時期からの日数)	治験薬に対する処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	300	2[redacted]	男性	[redacted]	10005329-5(血液およびリンパ系障害,未分化大細胞型リンパ腫)	未分化大細胞型リンパ腫，T細胞およびヌル細胞型	5	重篤	[redacted]	15	死亡	[redacted]	1	該当せず	否定できる

［5.3.5.2-1 表16.2.7-3，5.3.5.2-2 aelst から作成］

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した症例一覧（ALC-ALCL 試験）

症例番号	初回投与日	初回投与量(mg/回)	年齢(歳)	性別	体重(kg)	有害事象名(CTCAE)	有害事象名（PT）	重症度(Grade)	重篤度	発現日	発現時期(投与開始日からの日数)	転帰	転帰日	転帰確認時期(発現時期からの日数)	治験薬に対する処置	因果関係
[redacted]	[redacted]	300	1[redacted]	男性	[redacted]	10021881-3(感染症および寄生虫症,急性扁桃炎)	急性扁桃炎	3	重篤	[redacted]	608	回復	[redacted]	12	変更せず	不明
[redacted]	[redacted]	300	2[redacted]	男性	[redacted]	10005329-5(血液およびリンパ系障害,未分化大細胞型リンパ腫)	未分化大細胞型リンパ腫，T細胞およびヌル細胞型	5	重篤	[redacted]	15	死亡	[redacted]	1	該当せず	否定できる

［5.3.5.2-1 表16.2.7-2，5.3.5.2-2 aelst から作成］

表 2.7.4.7-3　特に注目すべき有害事象を発現した症例の一覧（ALC-ALCL 試験）

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 肝機能障害

Subject No. / Treatment / Dose / Age / Sex / Weight / Adverse Event (CTCAE)	Start Date	Preferred term	Lower Level Term	Other Details	Grade	Seriousness	Onset Date	Study Day of Onset	Outcome	End Date
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted]	300mg	2[redacted]	M [redacted]						
10005364-2(臨床検査, 血中ビリルビン増加)	[redacted]/[redacted]/[redacted]	血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加		2	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	105	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10005364-2(臨床検査, 血中ビリルビン増加)	[redacted]/[redacted]/[redacted]	血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加		2	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	295	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted]	150mg	1[redacted]	M [redacted]						
10001675-2(臨床検査, アルカリホスファターゼ増加)		血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		2	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	42	未回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted]	300mg	2[redacted]	M [redacted]						
10003481-1(臨床検査, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	2	未回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted]	300mg	3[redacted]	M [redacted]						
10001675-1(臨床検査, アルカリホスファターゼ増加)		血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	144	不明	[redacted]/[redacted]/[redacted]

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Program : $PROD/cdp70190/alcl/aesilst.sas / Output : $PROD/cdp70190/alcl/reports/aesilst.out
30NOV2018 15:26

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 肝機能障害

Duration in days	Action for Study Treatment	Causality
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	2[redacted] M [redacted]
127	変更せず	否定できない
40	変更せず	否定できない
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 150mg	1[redacted] M [redacted]
673	変更せず	否定できない
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	2[redacted] M [redacted]
6	変更せず	否定できない
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	3[redacted] M [redacted]
2	変更せず	否定できる

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 肝機能障害

Subject No. Treatment Dose Age Sex Weight Start Date Adverse Event (CTCAE)	Preferred term	Lower Level Term	Other Details	Grade	Seriousness	Onset Date	Study Day of Onset	Outcome	End Date
[redacted] [redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg 1[redacted] F [redacted]									
10001675-2(臨床検査,アルカリホスファターゼ増加)	血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		2	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	15	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10001675-2(臨床検査,アルカリホスファターゼ増加)	血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		2	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	189	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10003481-1(臨床検査,アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	233	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10001551-1(臨床検査,アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	233	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10001551-1(臨床検査,アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	242	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
[redacted] [redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg 7[redacted] M [redacted]									
10001675-1(臨床検査,アルカリホスファターゼ増加)	血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	8	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10001675-1(臨床検査,アルカリホスファターゼ増加)	血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	64	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10001675-1(臨床検査,アルカリホスファターゼ増加)	血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	105	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10001675-1(臨床検査,アルカリホスファターゼ増加)	血中アルカリホスファターゼ増加	アルカリホスファターゼ増加		1	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	168	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 肝機能障害

Duration in days	Action for Study Treatment	Causality
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	1[redacted] F [redacted]
152	変更せず	否定できない
32	変更せず	否定できない
6	該当せず	否定できる
8	該当せず	否定できる
3	該当せず	否定できる
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	7[redacted] M [redacted]
6	変更せず	否定できない
21	変更せず	否定できない
22	変更せず	否定できない
43	変更せず	否定できない

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 好中球減少及び白血球減少

Subject No. Treatment Start Date / Adverse Event (CTCAE)	Dose	Age	Sex	Weight	Preferred term	Lower Level Term	Other Details	Grade	Seriousness	Onset Date	Study Day of Onset	Outcome	End Date
[redacted] [redacted]/[redacted]/[redacted]	300mg	1[redacted]	F	[redacted]									
10049182-4(臨床検査, 白血球減少)					白血球数減少	白血球減少		4	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	226	未回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10029366-4(臨床検査, 好中球数減少)					好中球数減少	好中球数減少		4	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	227	未回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10035528-4(臨床検査, 血小板数減少)					血小板数減少	血小板数減少		4	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	228	未回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
10016288-3(血液およびリンパ系障害, 発熱性好中球減少症)					発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症		3	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	239	回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]
[redacted] [redacted]/[redacted]/[redacted]	300mg	7[redacted]	M	[redacted]									
10029366-3(臨床検査, 好中球数減少)					好中球数減少	好中球数減少		3	非重篤	[redacted]/01/[redacted]	84	回復	2017/02/[redacted]

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 好中球減少及び白血球減少

		Duration in days	Action for Study Treatment	Causality
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg 1[redacted] F [redacted]			
		22	該当せず	否定できる
		21	該当せず	否定できる
		20	該当せず	否定できる
		8	該当せず	否定できる
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg 7[redacted] M [redacted]			
		22	変更せず	否定できない

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 血栓塞栓症

Subject No. Treatment Start Date Adverse Event (CTCAE)	Dose	Age	Sex	Weight	Preferred term	Lower Level Term	Other Details	Grade	Seriousness	Onset Date	Study Day of Onset	Outcome	End Date
[redacted] [redacted]/[redacted]/[redacted]	300mg	2[redacted]	M	[redacted]									
10013442-3(血液およびリンパ系障害, 播種性血管内凝固)					播種性血管内凝固	播種性血管内凝固		3	非重篤	[redacted]/[redacted]/[redacted]	13	未回復	[redacted]/[redacted]/[redacted]

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 血栓塞栓症

		Duration in days	Action for Study Treatment	Causality
[redacted]	[redacted]/[redacted]/[redacted]	300mg	2[redacted]	M [redacted]
	3	変更せず		否定できる

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 視覚障害

Subject No. / Adverse Event (CTCAE)	Treatment Start Date	Dose	Age	Sex	Weight	Preferred term	Lower Level Term	Other Details	Grade	Seriousness	Onset Date	Study Day of Onset	Outcome	End Date
[redacted]	[redacted]	300mg	1[redacted]	M	[redacted]									
10010741-2(眼障害, 結膜炎)						結膜炎	結膜炎		2	非重篤	[redacted]	318	回復	[redacted]
[redacted]	[redacted]	300mg	1[redacted]	F	[redacted]									
10010741-1(眼障害, 結膜炎)						結膜炎	結膜炎		1	非重篤	[redacted]	270	回復	[redacted]
[redacted]	[redacted]	300mg	1[redacted]	F	[redacted]									
10015919-1(眼障害, 眼瞼浮腫)						眼瞼浮腫	眼瞼浮腫	眼瞼浮腫	1	非重篤	[redacted]	234	回復	[redacted]

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Program : $PROD/cdp70190/alcl/aesilst.sas / Output : $PROD/cdp70190/alcl/reports/aesilst.out
30NOV2018 15:26

Listing of Adverse Events of Special Interest
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Adverse Event Special Interest: 視覚障害

	Duration in days	Action for Study Treatment	Causality
[redacted]		[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	1[redacted] M [redacted]
	64	変更せず	否定できる
[redacted]		[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	1[redacted] F [redacted]
	2	変更せず	不明
[redacted]		[redacted]/[redacted]/[redacted] 300mg	1[redacted] F [redacted]
	2	該当せず	否定できる

MedDRA version 14.0
NCI-CTCAE ver. 4.03

Program : $PROD/cdp70190/alcl/aesilst.sas / Output : $PROD/cdp70190/alcl/reports/aesilst.out
30NOV2018 15:26

［5.3.5.2-2 aesilst を再掲］

アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

中外製薬株式会社

目次

頁

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1で引用した文献
該当なし。

(2) 2.7.2で引用した文献
「2.7.2.6 参考文献」参照。

(3) 2.7.3で引用した文献
該当なし。

(4) 2.7.4で引用した文献
該当なし。

(5) 2.7.6で引用した文献
該当なし。

アレセンサカプセル150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

［再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete remission	完全寛解
EFS	Event free survival	無イベント生存期間
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HBs 抗体	—	B 型肝炎ウイルス表面抗原抗体
Kel	—	消失速度定数
MDD	Minimal disseminated disease	微小播種病変
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial remission	部分寛解
R	—	累積係数
$t_{1/2}$	—	半減期
T_{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	施設基準値上限
Vd/F	—	分布容積

目次

頁
2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　概要 5
2.7.6.1.1　ALC-ALCL 試験 5
2.7.6.2　付録 11
2.7.6.2.1　有害事象の集計表 11
2.7.6.2.1.1　ALC-ALCL 試験 11
2.7.6.2.2　個別症例の詳細 18
2.7.6.2.2.1　ALC-ALCL 試験 18

図一覧

該当なし。

表一覧

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 4
表 2.7.6.2.1.1-1　因果関係を問わないすべての有害事象（ALC-ALCL 試験） 11
表 2.7.6.2.1.1-2　因果関係が否定できないすべての有害事象（ALC-ALCL 試験） 16

添付資料一覧

該当なし。

2.7.6　個々の試験のまとめ

本項では，アレセンサカプセル150 mg（以下，本剤又は CH5424802）に関する臨床試験一覧表（表 2.7.6-1）及び個々の試験の概要（2.7.6.1）を記載した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

地域	試験番号	相	試験デザイン	対象	登録例数	用法・用量	主要評価項目	治験実施期間	CTD 番号 <資料区分>
国内	ALC-ALCL	II	非盲検単群	再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者	10	本剤300 mg 1日2回（体重35 kg 未満では150 mg 1日2回）経口投与	奏効率	2015年5月29日～継続中	5.3.5.2-1 <評価>

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，ALCL：未分化大細胞リンパ腫

2.7.6.1　概要

2.7.6.1.1　ALC-ALCL 試験

(1) 試験の標題

再発又は難治性 ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした CH5424802の第 II 相試験（医師主導治験）

(2) フェーズ

第 II 相

(3) 治験依頼者及び治験実施施設

自ら治験を実施する者

- 永井 宏和　独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 血液・腫瘍研究部
- 森 鉄也　聖マリアンナ医科大学病院 小児科
- 崔 日承　独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター 血液内科部

上記，国内3施設で実施した。

(4) 公表

なし

(5) 治験実施期間

2015年5月29日～2017年12月10日

（最初の被験者の同意取得日～1次解析用カットオフを目的とした最後の被験者の最終観察日，試験は継続中）

(6) 目的

＜主目的＞再発又は難治性未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）患者（6歳以上）における CH5424802の有効性を検討する。

＜副次目的＞再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL 患者（6歳以上）における CH5424802の安全性及び薬物動態を検討する。

(7) 治験方法

本剤1回300 mg を1日2回，朝・夕食後に経口投与した。ただし，体重35 kg 未満の被験者には，本剤1回150 mg を1日2回，朝・夕食後に投与した。21日間反復投与を1サイクルとした。原則として，最大16サイクルまでとして，17サイクル以降も投与継続が必要と主治医が判断した被験者は，継続投与を可とした。

(8) 被験者数

計画時：10例

治験薬投与例数：10例

有効性解析対象［最大の解析対象集団（FAS）］例数：10例

安全性解析対象例数：10例

薬物動態解析対象例数：10例

(9) 診断及び主な組入れ基準

選択基準

1) 同意取得時の年齢が6歳以上であり，カプセルの服用が可能であると主治医が判断した患者。

2) ALK 陽性の ALCL であることが組織学的に確定診断されている。
注）初回診断時又は再発時に採取された組織のいずれかで免疫組織化学染色法により判定。
3) 中央診断のための組織が提供できる。
4) 標準的化学療法中に病勢進行（PD）若しくは治療後完全寛解（CR）／部分寛解（PR）が得られなかった，又は標準化学療法後に再発若しくは再増悪した。
5) 実施医療機関の評価に基づき，Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma に規定される測定可能病変を有する。
6) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status が0～2である。
7) 同意取得時，3カ月以上の生存が期待できる。
8) スクリーニング検査時の臨床検査値が以下の基準をすべて満たしている。なお，好中球数及び血小板数の検査前1週間に遺伝子組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子製剤又は輸血を実施しておらず主要臓器機能が保たれている。
   ① 好中球数：1,500 /μL 以上
   ② 血小板数：75,000 /μL 以上
   ③ 血清ビリルビン値：施設基準値上限（ULN）の1.5倍以下
   ④ 血清クレアチニン値：ULN の1.5倍以下
   ⑤ アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ULN の2.5倍以下
9) 本治験への参加について，被験者本人又は代諾者（同意取得時の年齢が20歳未満の場合）からの同意が文書で得られている。

除外基準

1) 最新の診断が原発性皮膚 ALCL である（他臓器へ浸潤し，全身性 ALCL と同様の病態に進展した患者は適格とする）。
2) 本剤の初回投与前2週間以内に活動性のウイルス，細菌又は真菌感染症が認められた。
3) コントロール不良な糖尿病（スクリーニング検査においてヘモグロビン A1c 7.0%以上）を有する。
4) 3年以上治癒状態にないその他の悪性腫瘍の既往及び合併を有する。ただし，以下を除く。
   ① 非黒色腫皮膚癌
   ② 根治的治療が行われた限局性前立腺癌
   ③ 子宮頸部上皮内癌
5) 中枢神経病変を有する。
6) 進行性多巣性白質脳症を示唆する徴候や症状を有する。
7) 重度の過敏症又はアレルギーの既往がある。
8) スクリーニング検査時のヒト免疫不全ウイルス抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原，B 型肝炎ウイルス表面抗原抗体（HBs 抗体），B 型肝炎ウイルスコア抗原抗体又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性である。なお，HBs 抗体のみ陽性であり，B 型肝炎ワクチン接種歴が明らかである場合は除外しない。
9) 肝硬変を有する。
10) 本剤の初回投与前12週間以内に自家造血幹細胞移植が施行された。
11) 同種造血幹細胞移植が施行された。
12) 本剤の初回投与前4週間以内に悪性腫瘍に対する治療［放射線療法，化学療法（抗体療法を除く）及びホルモン療法を含む］を受けた。ただし，直近の化学療法（抗体療法を除く）終了から2週間経過し，PD である症例は4週間以内でも登録可能とする。
13) 本剤の初回投与前7日以内にリンパ腫に対する治療目的で副腎皮質ステロイド剤が投与されている患者。ただし，発熱などの合併症に対するヒドロコルチゾン2.5 mg/kg（最大100 mg）の投与は，本剤初回投与48時間前まで可とする。

14) 本剤の初回投与前4週間以内に他の治験薬が投与された，又は治験機器が使用された。
15) 過去に，ALK を特異的に標的とする治療を受けたことがある。
16) 治験薬の組成に含まれる添加剤（乳糖水和物，結晶セルロース，ラウリル硫酸ナトリウム等）に対して過敏症を有することが判明している。
17) 妊娠中，授乳中，妊娠の可能性がある，又は同意取得から治験薬の最終投与6カ月後までの避妊に同意しない。
18) 文書による同意又は試験手順を遵守する能力を損なうような障害を有する。
19) その他，主治医が本治験への参加は不適当と判断している。

(10) 被験薬，用量及び投与方法，製造番号

被験薬（製造番号）：アレクチニブ塩酸塩［[redacted]（使用期限：[redacted]年[redacted]月），[redacted]（使用期限：[redacted]年[redacted]月），[redacted]（使用期限：[redacted]年[redacted]月）］

用量：1カプセル中，アレクチニブ塩酸塩を150 mg 含有

投与方法：1回300 mg を1日2回，朝・夕食後に経口投与した。ただし，体重35 kg 未満の被験者には，本剤1回150 mg 1日2回，朝・夕食後に投与とした。

(11) 治療期間

21日間反復投与を1サイクルとし，原則として，最大16サイクルまでとして，17サイクル以降も投与継続が必要と主治医が判断した被験者は，継続投与を可とした。

(12) 評価基準

有効性：

1) 主要評価項目：

中央判定委員会の判定による奏効率（Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma）

解析対象集団の被験者のうち，最良総合効果が CR 又は PR である被験者の割合

2) 副次評価項目：

① 完全寛解率

解析対象集団の被験者のうち，最良総合効果が CR である被験者の割合

② 奏効期間

最初に CR 又は PR と判定された日から，最初に PD と判定された日又は何らかの原因による死亡日のうち早い方までの期間。PD に至らないまま解析の時点まで試験参加を継続した被験者，試験治療及び幹細胞移植以外の抗腫瘍治療を受けた被験者，並びに CR 又は PR と判定される前に試験から除外された被験者における奏効期間のデータについては，測定対象の病変について PD が否定された最後の画像評価日を打切日とした。

③ 無増悪生存期間（PFS）

初回投与日から，最初に PD と判定された日又は何らかの原因による死亡日のうち早い方までの期間。PD に至らないまま解析の時点まで試験参加を継続した被験者，試験治療及び幹細胞移植以外の抗腫瘍治療を受けた被験者，並びに CR 又は PR と判定される前に試験から除外された被験者における PFS のデータについては，測定対象の病変について PD が否定された最後の画像評価日を打切日とした。また初回投与後の画像評価が実施されなかった被験者では，PFS は1日で打切りとすることとした。

④ 無イベント生存期間（EFS）

初回投与日から，PD を含む治療の失敗又は何らかの理由（PD，毒性，被験者の意向，進行が証明されないまま幹細胞移植以外の新たな治療を開始した場合，死亡等）による治療中止までの期間。

⑤ 全生存期間（OS）

初回投与日から何らかの原因による死亡日までの期間。死亡を確認できない被験者について

は，生存が確認されている最後の日付で打切りとすることとした。初回投与日以降のデータが欠如している被験者の生存期間は1日で打切りとすることとした。

3) 探索的評価項目

① 微小播種病変（MDD）：中央検査機関において，骨髄又は末梢血中の MDD を逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応法にて検出した。

② 血中抗 ALK 抗体価：中央検査機関において，抗 ALK 抗体価を免疫組織化学染色法にて測定した。

安全性：

1) 有害事象及び副作用

2) 初期安全性評価項目：6歳以上，15歳未満の被験者のみで評価

治験薬初回投与から，2サイクルの初回投与当日の投与前までに発現した本剤との関連性が否定できない有害事象のうち，治験実施計画書に規定する項目

薬物動態：

＜15歳未満の被験者＞

初回投与日：初回投与前，初回投与1，4，6，10時間後

初回投与翌日：初回投与24時間後

初回投与後8日目，15日目：トラフ値を測定

初回投与後21日目：投与前，投与1，4，6，10時間後

3，7サイクル21日目：トラフ値を測定

＜15歳以上の被験者＞

初回投与日：初回投与前，初回投与0.5，1，2，4，6，8，10時間後

初回投与翌日：初回投与24時間後

初回投与後8日目，15日目：トラフ値を測定

初回投与後21日目：投与前，投与0.5，1，2，4，6，8，10時間後

3，7サイクル21日目：トラフ値を測定

(13) 統計手法

有効性：

1) 奏効率

FAS を対象として，奏効率及びその両側90%信頼区間（CI）（片側95%CI と等価）を逆正弦変換により算出した。

2) 完全寛解率

FAS を対象として，完全寛解率及びその両側90%CI を逆正弦変換により算出した。

3) 奏効期間

FAS を対象として，奏効期間を評価した。年次奏効割合の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。Greenwood の公式を用いて，年次奏効割合の両側90%CI を求めた。

4) PFS

FAS を対象として，PFS を評価した。年次無増悪生存割合の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。Greenwood の公式を用いて，年次無増悪生存割合の両側90%CI を求めた。

5) EFS

FAS を対象として，全 EFS を評価した。年次無イベント生存割合の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。Greenwood の公式を用いて，年次無イベント生存割合の両側90%CI を求めた。

6) OS

FAS を対象として，OS を評価した。年次全生存割合の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。Greenwood の公式を用いて，年次全生存割合の両側90%CI を求めた。

薬物動態解析：

薬物動態の解析対象集団を対象として，本剤の血中濃度についてモデルによらない解析を行い，薬物動態学的パラメータ（C_{max}，AUC 等）を算出した。各パラメータの要約統計量も投与量別に算出した。また，治験実施計画書規定の採血時間ごとに本剤の血中濃度の要約統計量を投与量別に算出するとともに，推移図（個別及び平均濃度）を投与量別に作成した。

＜薬物動態パラメータ＞

- C_{max}　：最高血漿中濃度
- T_{max}　：最高血漿中濃度到達時間
- AUC_{0-10}　：血漿中濃度－時間曲線下面積（0～10時間）
- $AUC_{0-\infty}$　：血漿中濃度－時間曲線下面積（無限大時間まで）
- Kel　：消失速度定数
- CL/F　：見かけのクリアランス
- Vd/F　：分布容積
- $t_{1/2}$　：半減期
- R　：累積係数

安全性：

有害事象及び副作用について，発生頻度及び発生割合を事象別，重症度別に算出した。区間推定には，二項分布に基づく正確な方法を用いて両側95%CI を求めた。

(14) 結果の要約

1) 有効性の結果

中央判定委員会の判定による10例の最良総合効果は，CR が6例，PR が2例で，奏効率（CR + PR）は80.0%（8/10例）（両側90%CI：56.15～95.91）であった。なお，CR の6例は，いずれも「再発・難治性の状況」が第1又は第2再発の症例であった。

副次評価項目では，中央判定委員会の判定による完全寛解率は，60.0%（6/10例）であった。CR 又は PR と判定された日から1年時点の Kaplan-Meier 法による累積奏効割合の推定値は75.0%，初回投与日から1年時点の Kaplan-Meier 法による無増悪生存割合，無イベント生存割合及び全生存割合の推定値は，各々58.3，70.0及び70.0%であった。

15歳未満の初回300 mg/回及び150 mg/回投与例は各2例，15歳以上の初回300 mg/回投与例は6例であった。15歳未満の初回300 mg/回，150 mg/回及び15歳以上の初回300 mg/回の投与例において，CH5424802の C_{max} の幾何平均値は，1日目では各々84.177，197.311及び62.648 ng/mL，21日目では各々676.734，479.494及び395.727 ng/mL であった。同様に，CH5424802の AUC_{0-10} の幾何平均値は，1日目では各々538.7332，765.2601及び333.3505 h•ng/mL，21日目では各々5597.5752，3288.2215及び2991.8001 h•ng/mL であった。以上のように，15歳未満の初回300 mg/回，150 mg/回及び15歳以上の初回300 mg/回の投与例のいずれの場合も，21日目の C_{max} 及び AUC_{0-10}の幾何平均値は，1日目に比べ，増大した。

T_{max} の平均値は，いずれの場合も約4～8時間であった。

15歳以上の初回300 mg/回投与例では，Vd/F の1日目の幾何平均値は，3750.291 L であった。CH5424802の $t_{1/2}$の幾何平均値は，1日目で4.721時間，21日目で11.572時間であった。初回投与の Kel から推定される R の平均値±標準偏差は1.222±0.1249であった。

15歳未満の初回300 mg/回，150 mg/回及び15歳以上の初回300 mg/回の投与例のトラフ値は，投与8日目以降はほぼ同程度で推移したことから，いずれの場合も，血漿中 CH5424802濃度は，反復投与開始から8日目までにほぼ定常状態に達することが示された。

2) 安全性の結果

初期安全性評価項目に該当する有害事象の発現は，3例の1サイクル投与が終了した段階（中間評価）及び最終的にも認められなかった。

死亡に至った有害事象は，300 mg/回投与で1例に1件（未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型）認められた。死亡の原因は，原疾患の悪化によるもので，主治医は，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した。重篤な有害事象及び副作用は，ともに300 mg/回投与で1例に1件（急性扁桃炎）認められた。

治験薬投与の中止に至った有害事象は，認められなかった。

有害事象の発現割合は，全体で100.0%（10/10例），300 mg/回投与で100.0%（8/8例），150 mg/回投与で100.0%（2/2例）であった。全体で20%以上に認められた有害事象は，「下痢」，「上気道感染」，「斑状丘疹状皮疹」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」が各40.0%，「口内炎」，「便秘」，「気管支炎」及び「頭痛」が各30.0%，「悪心」，「嘔吐」，「口唇炎」，「倦怠感」，「末梢性浮腫」，「発熱」，「疼痛」，「結膜炎」，「アレルギー性鼻炎」，「咳嗽」，「高尿酸血症」，「そう痒症」，「皮膚乾燥」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「好中球数減少」が各20.0%であった。

副作用の発現割合は，全体で100.0%（10/10例），300 mg/回投与で100.0%（8/8例），150 mg/回投与で100.0%（2/2例）であった。全体で20%以上に認められた副作用は，「斑状丘疹状皮疹」が40.0%，「上気道感染」，「気管支炎」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」が各30.0%，「下痢」，「口内炎」，「便秘」，「頭痛」及び「高尿酸血症」が各20.0%であった。

Grade 3以上の有害事象は，全体で「好中球数減少」が2例，「口内炎」，「十二指腸狭窄」，「末梢性浮腫」，「疼痛」，「急性扁桃炎」，「胆管炎」，「胆管狭窄」，「播種性血管内凝固」，「発熱性好中球減少症」，「未分化大細胞型リンパ腫、T細胞およびヌル細胞型」，「高トリグリセリド血症」，「腫瘍崩壊症候群」，「食欲減退」，「血小板数減少」，「血中アミラーゼ増加」及び「白血球数減少」が各1例認められた。Grade 3の副作用は，「末梢性浮腫」，「急性扁桃炎」，「腫瘍崩壊症候群」及び「好中球数減少」が各1例認められた。Grade 4及び5の副作用は認められなかった。

(15) 結論

結論として，CH5424802は，再発又は難治性 ALK 陽性 ALCL に対して有効であり，忍容性も良好であることが示唆された。

(16) 報告書作成日

2018年11月2日

2.7.6.2　付録
2.7.6.2.1　有害事象の集計表
2.7.6.2.1.1　ALC-ALCL 試験

表 2.7.6.2.1.1-1　因果関係を問わないすべての有害事象（ALC-ALCL 試験）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
- Any adverse events -	- Any Grade -	10 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)
	2	5 (50.0%)	3 (37.5%)	2 (100.0%)
	3	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
	4	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	5	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
胃腸障害				
- Overall -	- Any Grade -	8 (80.0%)	6 (75.0%)	2 (100.0%)
	1	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	2	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	3	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
下痢	- Any Grade -	4 (40.0%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)
	1	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
口内炎	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
便秘	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
悪心	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
口唇炎	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
嘔吐	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
歯周病	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
十二指腸狭窄	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
腹痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
肛門出血	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
齲歯	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
臨床検査				
- Overall -	- Any Grade -	7 (70.0%)	6 (75.0%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	2	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	4	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	4 (40.0%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	2	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04_se.out
29NOV2018 20:56　Page 1 of 5

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
好中球数減少	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	4	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血小板数減少	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	4	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中アミラーゼ増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	4	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中コレステロール増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
体重増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
白血球数減少	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	4	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
- Overall -	- Any Grade -	6 (60.0%)	5 (62.5%)	1 (50.0%)
	1	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
	2	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
倦怠感	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
発熱	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
疼痛	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
インフルエンザ様疾患	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
注入部位血管外漏出	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
感染症および寄生虫症				
- Overall -	- Any Grade -	6 (60.0%)	4 (50.0%)	2 (100.0%)
	2	5 (50.0%)	3 (37.5%)	2 (100.0%)
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
上気道感染	- Any Grade -	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)
	2	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04_se.out
29NOV2018 20:56 Page 2 of 5

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
気管支炎	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	2	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
インフルエンザ	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
咽頭炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
急性扁桃炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
口唇感染	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
中耳炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
皮膚および皮下組織障害				
- Overall -	- Any Grade -	6 (60.0%)	4 (50.0%)	2 (100.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	2	4 (40.0%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)
	1	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)
そう痒症	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
皮膚乾燥	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
ざ瘡様皮膚炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
カテーテル留置部位紅斑	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
ケロイド瘢痕	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
脱毛症	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
発疹	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
皮膚色素過剰	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
- Overall -	- Any Grade -	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)
	1	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
アレルギー性鼻炎	- Any Grade -	2 (20.0%)	0	2 (100.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
咳嗽	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
咽頭の炎症	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04_se.out
29NOV2018 20:56

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
神経系障害				
- Overall -	- Any Grade -	4 (40.0%)	4 (50.0%)	0
	1	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
頭痛	- Any Grade -	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
傾眠	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
神経痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
味覚異常	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
代謝および栄養障害				
- Overall -	- Any Grade -	4 (40.0%)	4 (50.0%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
高尿酸血症	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
高トリグリセリド血症	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
食欲減退	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
眼障害				
- Overall -	- Any Grade -	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
結膜炎	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
眼瞼浮腫	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
- Overall -	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	1	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
開口障害	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
関節痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
筋肉痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
軟部組織障害	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
背部痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04_se.out
29NOV2018 20:56

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
血液およびリンパ系障害				
- Overall -	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	5	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
播種性血管内凝固	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	5	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血管障害				
- Overall -	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血管炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
高血圧	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
肝胆道系障害				
- Overall -	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
胆管炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
胆管狭窄	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
腎および尿路障害				
- Overall -	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血尿	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
精神障害				
- Overall -	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
不眠症	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04_se.out
29NOV2018 20:56　Page 5 of 5
［5.3.5.2-2 aet04_se を再掲］

表 2.7.6.2.1.1-2　因果関係が否定できないすべての有害事象（ALC-ALCL 試験）

Related Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
- Any adverse events -	- Any Grade -	10 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	6 (60.0%)	4 (50.0%)	2 (100.0%)
	3	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
臨床検査				
- Overall -	- Any Grade -	6 (60.0%)	5 (62.5%)	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	4 (40.0%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
好中球数減少	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
感染症および寄生虫症				
- Overall -	- Any Grade -	5 (50.0%)	4 (50.0%)	1 (50.0%)
	2	4 (40.0%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
気管支炎	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	2	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
上気道感染	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	2	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
急性扁桃炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
口唇感染	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
皮膚および皮下組織障害				
- Overall -	- Any Grade -	5 (50.0%)	3 (37.5%)	2 (100.0%)
	1	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)
	1	4 (40.0%)	2 (25.0%)	2 (100.0%)
ざ瘡様皮膚炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
発疹	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
皮膚乾燥	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04r_se.out
29NOV2018 20:57　Page 1 of 3

Related Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
皮膚色素過剰	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
胃腸障害				
- Overall -	- Any Grade -	3 (30.0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
下痢	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
口内炎	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
便秘	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
歯周病	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
嘔吐	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
代謝および栄養障害				
- Overall -	- Any Grade -	3 (30.0%)	3 (37.5%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
高尿酸血症	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
- Overall -	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
倦怠感	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
発熱	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	2	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	3	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
- Overall -	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
関節痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
筋肉痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
軟部組織障害	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
背部痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04r_se.out
29NOV2018 20:57

Related Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Total (N=10)	300mg/回 (N=8)	150mg/回 (N=2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
- Overall -	- Any Grade -	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
	1	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
アレルギー性鼻炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
	1	1 (10.0%)	0	1 (50.0%)
咽頭の炎症	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
咳嗽	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
神経系障害				
- Overall -	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
頭痛	- Any Grade -	2 (20.0%)	2 (25.0%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	2	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
神経痛	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
味覚異常	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
眼障害				
- Overall -	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
結膜炎	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
腎および尿路障害				
- Overall -	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
血尿	- Any Grade -	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
	1	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 14.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this subject.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the highest grade within the SOC.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/aet04r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70190/alcl/reports/aet04r_se.out
29NOV2018 20:57　Page 3 of 3

［5.3.5.2-2 aet04r_se を再掲］

2.7.6.2.2　個別症例の詳細

2.7.6.2.2.1　ALC-ALCL 試験

ALC-ALCL 試験で発現した，因果関係を問わない死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は，ALC-ALCL 試験の総括報告書（5.3.5.2-1 表12-10及び表12-11）に示した。