

審議結果報告書

令和2年12月9日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アルンブリグ錠30 mg、同錠90 mg
[一般名] ブリグチニブ
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日

[審議結果]

令和2年12月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

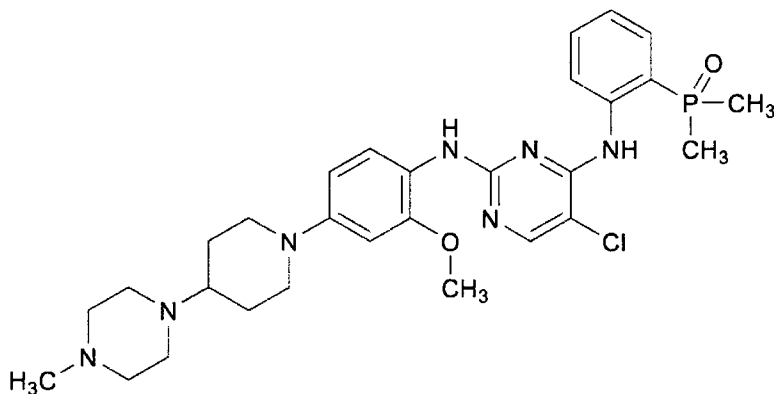
審査報告書

令和2年11月17日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] アルンブリグ錠 30 mg、同錠 90 mg
[一般名] ブリグチニブ
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日
[剤形・含量] 1錠中にブリグチニブ 30 mg 又は 90 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: C₂₉H₃₉ClN₇O₂P

分子量: 584.09

化学名:

(日本名) {2-[(5-クロロ-2-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]フェニル}ジメチル-λ⁵-ホスファノン

(英名) {2-[(5-Chloro-2-{2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]phenyl}dimethyl-λ⁵-phosphanone

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、肺炎（膵酵素増加を含む）、肝機能障害、徐脈、QT 間隔延長及び視覚障害について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法及び用量]

通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回 90 mg を7日間経口投与する。その後、1日1回 180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和2年9月30日

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

申請品目

[販売名]	アルンブリグ錠 30 mg、同錠 90 mg
[一般名]	ブリグチニブ
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和2年2月28日
[剤形・含量]	1錠中にブリグチニブ 30 mg 又は 90 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはブリグチニブとして1日1回 90 mg を7日間経口投与により開始し、その後、維持量として1日1回 180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	32
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	70
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	70

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

NSCLCでは、*ALK* 遺伝子の再編成により、*EML4* 等との融合タンパク (*EML4-ALK* 等) が産生され、これが癌細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (*Nature* 2007; 448: 561-6 等)。なお、NSCLC 患者のうち、*ALK* 融合遺伝子陽性例の割合は2~5%と報告されている (肺癌患者における *ALK* 融合遺伝子検査の手引き 第3.1版 (日本肺癌学会バイオマーカー委員会編))。

本薬は、米国 *ARIAD* 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、*ALK* のリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 *ARIAD* 社により、2011年9月から進行固形癌患者を対象とした第I/II相試験 (101試験) が実施された。

クリゾチニブによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する本薬の臨床開発として、海外において、米国 *ARIAD* 社により、2014年6月からクリゾチニブによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第II相試験 (*ALTA* 試験) が実施された。

ALK-TKI による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する本薬の臨床開発として、海外において、米国 *ARIAD* 社により、2016年5月から *ALK-TKI* による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第III相試験 (*ALTA-IL* 試験) が実施された。

米国及びEUでは、*ALTA* 試験を主要な臨床試験成績として、それぞれ2016年8月及び2017年2月に本薬の承認申請が行われ、米国では2017年4月に「*ALUNBRIG* is indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.」、EUでは2018年11月に「*Alunbrig* is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with *ALK*-positive advanced NSCLC previously treated with crizotinib.」を効能・効果として承認された。その後、*ALTA-IL* 試験を主要な臨床試験成績として、それぞれ2019年12月及び2019年6月に本薬の承認申請が行われ、米国では2020年5月に「*ALUNBRIG* is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA-approved test」に効能・効果に変更され、EUでは2020年4月に「*Alunbrig* is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously not treated with an *ALK* inhibitor.」を効能・効果として承認された。

なお、2020年8月時点において、本薬は、クリゾチニブによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する効能・効果にて51の国又は地域で、*ALK-TKI* による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する効能・効果にて34の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、2018年1月から ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（2001 試験）が実施された。

今般、2001 試験及び ALTA-1L 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬はオフホワイト～ベージュの固体であり、性状、溶解性、吸湿性、旋光性、融点、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、無水物、水和物及び溶媒和物を含む、計 10 種類の結晶形の存在が確認されているものの、実生産においては Form A（無水物）が生成されること及び安定性試験において Form A は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、IR、NMR（¹H-、¹³C-及び³¹P-NMR）及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

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

- CQAの特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づくCPPの特定。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
結晶形	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED]の [REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程が設定され、いずれの工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、融点、純度試験（類縁物質（LC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、粒子径、結晶形及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 7ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) + 高密度ポリ エチレンドラム	36 カ月
加速試験	実生産スケール： 7ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬30又は90mgを含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、疎水性コロイド状シリカ、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライIIホワイト()が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

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

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

- CQAの特定。
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
()	()、()
()	()、()
()	()、()
()	()、()
()	()、()
()	()、()

重要工程は、()、()、()及び()工程とされ、()、()、()及び()工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR及びLC)、純度試験(類縁物質(LC))、水分、製剤均一性(含量均一性試験(LC))、溶出性(LC)及び定量法(LC)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
30 mg	長期保存試験	実生産スケール：	30℃	75%RH	PTP ()	36 カ月
	加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	()	6 カ月
90 mg	長期保存試験	実生産スケール：	30℃	75%RH	() 及び	36 カ月
	加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	アルミニウム箔)	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP () 及びアルミニウム箔) に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与において使用前例のない新添加剤である疎水性コロイド状シリカが含まれる。

機構は、以下に示す検討の結果、申請された製剤における疎水性コロイド状シリカの使用は許容可能と判断した。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、疎水性コロイド状シリカについて、提出された資料に基づき、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、疎水性コロイド状シリカについて、提出された資料に基づき、申請された製剤の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ALK に対する本薬の結合部位 (CTD 4.2.1.1-2)

ALK に対する本薬の結合部位が、ALK (組換えタンパク) 及び本薬の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、本薬は、ALK の ATP 結合部位に結合することが確認された。

3.1.2 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-4、4.2.1.1-6)

93 種類のキナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値が 100 nmol/L 未満であったキナーゼは、表5のとおりであった。

表5 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
ALK	0.6	FER	1.3	MNK1 ^{T385D*8}	88
ARK5	47	FES	3.5	PKD3	95
BRK	4.1	FGFR1 ^{V561M*6}	41	PTK2	3.9
CAMKII _d	29	FLT3	2.1	PYK2	24
CAMKII _g	48	FLT3 ^{D835Y*7}	1.5	RET	65
CAMKK2	82	FLT4	58	RET ^{V804L*9}	27
CHK1	30	FRK	52	RET ^{V804M*10}	22
CHK2	6.5	HER2	42	ROS1	1.9
CHK2 ^{I157T*1}	5.6	HER4	27	RSK1	30
c-Kit ^{D816V*2}	83	IGF-1R	73	RSK2	26
CLK1	23	IRR	45	RSK3	13
EGFR	67	LRRK2	51	RSK4	42
EGFR ^{L858R*3}	1.5	LTK	14	STK22D	4.4
EGFR ^{L858R/T790M*4}	29	MARK2	93	YES	19
EGFR ^{T790M*5}	56				

n=1 (個別値)、*1: 157 番目のイソロイシンがスレオニンに置換、*2: 816 番目のアスパラギン酸がバリンに置換、*3: 858 番目のロイシンがアルギニンに置換、*4: 858 番目のロイシン及び 790 番目のスレオニンがそれぞれアルギニン及びメチオニンに置換、*5: 790 番目のスレオニンがメチオニンに置換、*6: 561 番目のバリンがメチオニンに置換、*7: 835 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換、*8: 385 番目のスレオニンがアスパラギン酸に置換、*9: 804 番目のバリンがロイシンに置換、*10: 804 番目のバリンがメチオニンに置換

ALK 融合タンパク及び耐性変異¹⁾を有する ALK (組換えタンパク) の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表6 ALK 融合タンパク及び各種耐性変異を有する ALK の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
ALK-TPM3 ^{*1}	1.9	ALK ^{G1269S}	2.1
ALK-NPM1 ^{*2}	4.6	ALK ^{F1174L}	2.1
ALK ^{T1151M}	0.5	ALK ^{L1196M}	2.5
ALK ^{F1174S}	1.5	ALK ^{S1206R}	2.8
ALK ^{I1151Tins}	1.5	ALK ^{G1269A}	2.9
ALK ^{L1152R}	1.7	ALK ^{R1275Q}	4.8
ALK ^{C1156Y}	2.1	ALK ^{G1202R}	4.9

n=1 (個別値)、*1: ALK 遺伝子のエクソン 20 と TPM3 遺伝子のエクソン 8 が融合、*2: ALK 遺伝子のエクソン 20 と NPM1 遺伝子のエクソン 4 が融合

¹⁾ 既存の ALK-TKI が投与された患者で認められた ALK のチロシンキナーゼ領域に生じた二次的な遺伝子変異であり、以下の遺伝子変異等が報告されている (Clin Cancer Res 2015; 21: 2227-35 等)。
 T1151M: 1,151 番目のスレオニンがメチオニンに置換、F1174S: 1,174 番目のフェニルアラニンがセリンに置換、I1151Tins: 1,151 番目にスレオニンが挿入、L1152R: 1,152 番目のロイシンがアルギニンに置換、C1156Y: 1,156 番目のシステインがチロシンに置換、G1269S: 1,269 番目のグリシンがセリンに置換、F1174L: 1,174 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換、L1196M: 1,196 番目のロイシンがメチオニンに置換、S1206R: 1,206 番目のセリンがアルギニンに置換、G1269A: 1,269 番目のグリシンがアラニンに置換、R1275Q: 1,275 番目のアルギニンがグルタミンに置換、G1202R: 1,202 番目のグリシンがアルギニンに置換、L1152P: 1,152 番目のロイシンがプロリンに置換、I1171N: 1,171 番目のイソロイシンがアスパラギンに置換、F1174C: 1,174 番目のフェニルアラニンがシステインに置換、F1174V: 1,174 番目のフェニルアラニンがバリンに置換、V1180L: 1,180 番目のバリンがロイシンに置換、L1198F: 1,198 番目のロイシンがフェニルアラニンに置換、D1203N: 1,203 番目のアスパラギン酸がアスパラギンに置換、S1206F: 1,206 番目のセリンがフェニルアラニンに置換、S1206Y: 1,206 番目のセリンがチロシンに置換、E1210K: 1,210 番目のグルタミン酸がリジンに置換。

EML4-ALK を内在性に発現する 2 種類のヒト NSCLC 由来細胞株及び NPM-ALK を内在性に発現する 5 種類のヒト ALCL 由来細胞株を用いて、ALK のリン酸化に対する本薬及びクリゾチニブの阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 ヒト NSCLC 及び ALCL 由来細胞株における本薬及びクリゾチニブの阻害作用

細胞株	由来	ALK 融合タンパク	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
			n	本薬	n	クリゾチニブ
NCI-H3122	NSCLC	EML4-ALK* ¹	4	3.7±1.6	4	43±37
NCI-H2228		EML4-ALK* ²	2	2.94、6.1	2	52、58
KARPAS-299	ALCL	NPM-ALK* ³	4	3.2±2.8	3	33±15
SU-DHL-1			3	1.5±1.3	3	23±13
DEL			2	4.3、8.8	—	—
L-82			2	1.78、2.51	—	—
SUP-M2			2	3.5、20.4	—	—

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値、—：測定せず、*1：EML4 遺伝子のエクソン 13 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、*2：EML4 遺伝子のエクソン 6 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、*3：NPM 遺伝子のエクソン 4 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合

3.1.3 ALK シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-6)

NCI-H3122 及び NCI-H2228 細胞株を用いて、ALK、ERK、AKT 及び S6 に対する本薬及びクリゾチニブのリン酸化阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブは、ALK、ERK、AKT 及び S6 のリン酸化を阻害した。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-5、4.2.1.1-14、4.2.1.1-15)

4 種類のヒト NSCLC 由来細胞株及び 6 種類のヒト ALCL 由来細胞株を用いて、本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用が、細胞の DNA 量を指標に検討された。その結果、本薬及びクリゾチニブの GI₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種 NSCLC 及び ALCL 由来細胞株に対する本薬及びクリゾチニブの増殖抑制作用

細胞株	由来	ALK 融合タンパク	GI ₅₀ 値 (nmol/L)			
			n	本薬	n	クリゾチニブ
NCI-H3122	NSCLC	EML4-ALK	7	4.2±1.2	7	61.5±18.2
NCI-H2228		EML4-ALK	6	10.1±6.8	7	121±61
NCI-H23		なし	7	1,337±875	7	1,773±743
NCI-H838		なし	7	503±400	7	1,307±270
KARPAS-299	ALCL	NPM-ALK	13	10.5±1.5	4	119±22
SU-DHL-1		NPM-ALK	6	8.8±1.7	3	99±21
DEL		NPM-ALK	6	30.8±19.0	3	309±122
L-82		NPM-ALK	8	10.1±3.2	6	140±49
SUP-M2		NPM-ALK	6	15.0±5.1	3	139±3.8
U-937		なし	14	2,387±400	4	928±155

平均値±標準偏差

EML4-ALK 及び 17 種類の耐性変異¹⁾を有する EML4-ALK を発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、本薬、クリゾチニブ、セリチニブ及びアレクチニブの増殖抑制作用が生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬、クリゾチニブ、セリチニブ及びアレクチニブの IC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表9 ALK 融合遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株に対する
本薬、クリゾチニブ、セリチニブ及びアレクチニブの増殖抑制作用

耐性変異	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	本薬	クリゾチニブ	セリチニブ	アレクチニブ
なし	14±1	107±11	37±8	25±8
I151Tins	114±39	1,109±453	283±97	201±12
L1152R	11±2	844±100	437±216	62±9
L1152P	20±7	721±141	451±170	48±8
C1156Y	45±19	529±152	195±70	67±33
I1171N	124±36	532±122	119±42	724±130
F1174C	58±27	238±128	109±70	31±13
F1174L	55±21	253±90	117±53	44±10
F1174V	64±11	257±101	121±55	46±19
V1180L	11±3	170±47	16±6	597±172
L1196M	41±14	589±97	67±17	133±55
L1198F	82±41	17±6	697±167	84±45
G1202R	184±45	617±76	354±73	695±260
D1203N	79±31	459±176	159±76	42±19
S1206F	43±17	199±61	39±17	34±11
S1206Y	36±16	179±62	42±13	19±8
E1210K	107±38	240±79	80±27	59±27
G1269A	9±5	509±146	29±15	56±19

平均値±標準偏差、n=3

3.1.4.2 *in vivo*

3.1.4.2.1 NSCLC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-9, 4.2.1.1-11, 4.2.1.1-12)

NCI-H3122 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 320 mm³ に達した時点から、本薬 10、25、50 又は 75 mg/kg が QD で 35 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (溶媒²⁾) 群と比較してすべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

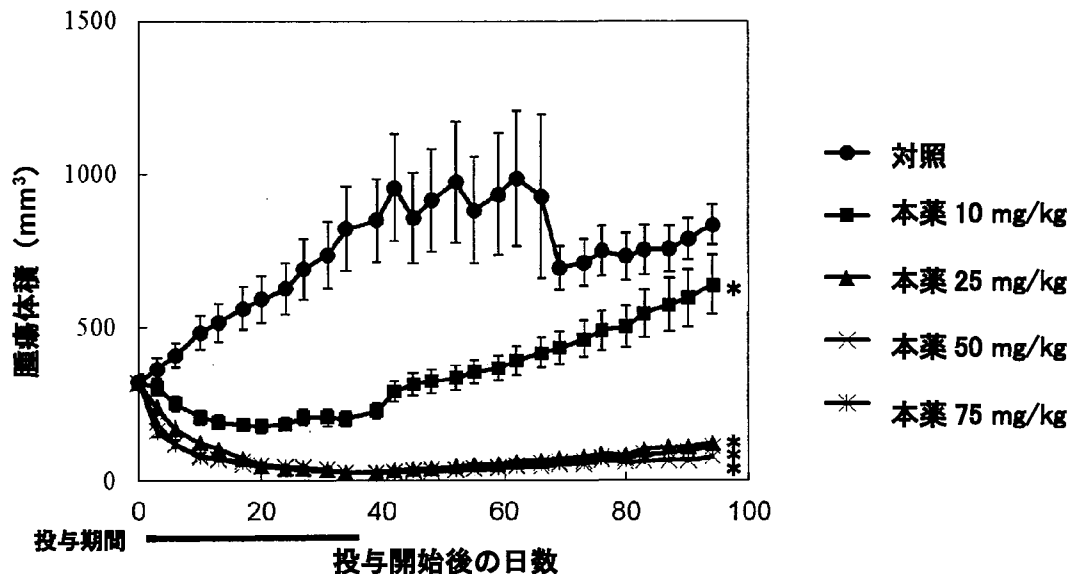


図1 NCI-H3122 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準偏差、*：対照群に対して p<0.01 (Dunnett 検定)

²⁾ N-メチル-2-ピロリドン及び PEG 400 の混合液 (混合比率は 1 : 9)。

NCI-H2228 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 300 mm³ に達した時点から、本薬 5、10、25 若しくは 50 mg/kg 又はクリゾチニブ 25、50 若しくは 100 mg/kg が QD で 21 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (溶媒³⁾) 群と比較して、すべての本薬群及びクリゾチニブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用⁴⁾ が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、Dunnett 検定)。クリゾチニブ 25 mg/kg 群の腫瘍増殖抑制率⁵⁾ は 80% であり、本薬 5、10、25 及び 50 mg/kg 群並びにクリゾチニブ 50 及び 100 mg/kg 群の腫瘍退縮率⁶⁾ は、それぞれ 66、82、85 及び 89%、並びに 34 及び 73% であった。

NCI-H2228 細胞株を脳内移植した SCID マウス (9~10 例/群) を用いて、移植後 7 日目から、本薬 25 若しくは 50 mg/kg 又はクリゾチニブ 100 mg/kg が QD で最大 64 日間経口投与され、生存期間が検討された。その結果、対照 (溶媒²⁾) 群と比較して、すべての本薬群及びクリゾチニブ群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、Mantel-Cox Log-rank 検定)。また、生存期間の中央値 (日) は、対照群、本薬 25 及び 50 mg/kg 群並びにクリゾチニブ 100 mg/kg 群でそれぞれ 28、62、64 超及び 47.5 であった。

3.1.4.2.2 NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-15、4.2.1.1-17)

KARPAS-299 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 180 mm³ に達した時点から、本薬 10、25 若しくは 50 mg/kg 又はクリゾチニブ 25、50 若しくは 100 mg/kg が QD で 14 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (溶媒³⁾) 群と比較してすべての本薬群及びクリゾチニブ群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (すべての本薬群及びクリゾチニブ 100 mg/kg 群: $p < 0.001$ 、クリゾチニブ 25 及び 50 mg/kg 群: $p < 0.01$ 、Dunnett 検定)。

①EML4-ALK、②EML4-ALK^{L1196M}、③EML4-ALK^{G1269S} 及び④EML4-ALK^{S1206R} をそれぞれ発現させた Ba/F3 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① 腫瘍体積が 150 mm³ に達した時点から、本薬 10、25、50 若しくは 75 mg/kg 又はクリゾチニブ 25、50、100 若しくは 200 mg/kg が QD で 14 日間経口投与された。その結果、対照 (溶媒³⁾) 群と比較して、本薬 25、50 及び 75 mg/kg 群並びにクリゾチニブ 200 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.01$ 、Dunnett 検定)。
- ② 腫瘍体積が 250 mm³ に達した時点から、本薬 25、50 若しくは 75 mg/kg 又はクリゾチニブ 100 若しくは 200 mg/kg が QD で 14 日間経口投与された。その結果、対照 (溶媒³⁾) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.01$ 、Dunnett 検定)。
- ③ 腫瘍体積が 220 mm³ に達した時点から、本薬 25、50 若しくは 75 mg/kg 又はクリゾチニブ 100 若しくは 200 mg/kg が QD で 14 日間経口投与された。その結果、対照 (溶媒³⁾) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.01$ 、Dunnett 検定)。

³⁾ 本薬: N-メチル-2-ピロリドン及び PEG 400 の混合液 (混合比率は 1:9)、クリゾチニブ: 蒸留水。

⁴⁾ 投与後第 21 日目における各群の腫瘍体積変化量が 0 より大きい場合には腫瘍増殖抑制率、腫瘍体積変化量が 0 未満の場合には腫瘍退縮率が、それぞれ算出された。

⁵⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = $\{1 - (\text{投与後 21 日目におけるクリゾチニブ群の平均腫瘍体積変化量} / \text{投与後 21 日目における対照 (蒸留水) 群の平均腫瘍体積変化量})\} \times 100$

⁶⁾ 腫瘍退縮率 (%) = $(\text{投与後 21 日目における各群の平均腫瘍体積変化量} / \text{投与前の各群の平均腫瘍体積}) \times 100$

- ④ 腫瘍体積が 170 mm³に達した時点から、本薬 25、50 若しくは 75 mg/kg 又はクリゾチニブ 100 若しくは 200 mg/kg が QD で 14 日間経口投与された。その結果、対照（溶媒³⁾）群と比較して、本薬 50 及び 75 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（本薬 50 mg/kg 群：p<0.05、本薬 75 mg/kg 群：p<0.01、Dunnett 検定）。

EML4-ALK^{G1202R} を発現させた Ba/F3 細胞株を皮下移植した SCID マウス（9 例/群）を用いて、本薬、クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 130 mm³に達した時点から、本薬 25 若しくは 50 mg/kg、クリゾチニブ 100 若しくは 200 mg/kg、アレクチニブ 60 mg/kg 又はセリチニブ 50 mg/kg が QD で 7 日間経口投与された。その結果、対照（溶媒⁷⁾）群と比較して、本薬 25 及び 50 mg/kg 群並びにクリゾチニブ 200 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（本薬群：p<0.001、クリゾチニブ群：p<0.01、Dunnett 検定）一方で、アレクチニブ及びセリチニブ群では統計学的に有意な増殖抑制作用は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2-3）

62 種類の受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに対する本薬 10 µmol/L の阻害作用が放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、本薬による 50%以上の阻害率が認められた受容体等は、σ 受容体及びナトリウムイオンチャンネルであった。

申請者は、上記の所見について、本薬 10 µmol/L は臨床での推奨用量（180 mg/日）における血漿中非結合形本薬の C_{max}（0.33 µmol/L⁸⁾）を上回る濃度であること等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-2）

ラット（8 例/群）に本薬 25、50 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、一般状態、行動及び体温に対する本薬の影響が機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1 [非 GLP 試験]）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.1、1 及び 10 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 10 µmol/L 超であった。

⁷⁾ 本薬：N-メチル-2-ピロリドン及び PEG 400 の混合液（混合比率は、1：9）、クリゾチニブ：蒸留水、アレクチニブ：ジメチルスルホキシド、ポリオキシル 35 ヒマシ油、PEG 400、23%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン含有 0.02 mol/L 塩酸の混合液（混合比率は、1：1：1.5：6.5）、セリチニブ：PEG 300 及び 5%ブドウ糖水溶液の混合液（混合比率は 7.5：2.5）。

⁸⁾ 日本人患者を対象とした 2001 試験において、本薬 90/180 mg QD を反復経口投与した際の第 22 日目における本薬の C_{max} の幾何平均値（2,119 ng/mL）及びヒトにおける ex vivo での血漿中非結合形分率（0.09）に基づき、算出された。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

カニクイザル (4 例) に本薬 10、20 又は 30 mg/kg が順次単回経口投与され、脈圧、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧)、心拍数及び心電図 (PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与前と比較して、投与後 1~6 時間において、①本薬 10 mg/kg 以上及び②本薬 20 mg/kg 以上の投与により、それぞれ①心拍数の低下及び②脈圧の低下が認められた。また、投与後 32~42 時間に、①本薬 10 mg/kg 以上、②本薬 20 mg/kg 以上及び③本薬 30 mg/kg 投与により、それぞれ①収縮期血圧の上昇、②心拍数の増加、並びに③拡張期血圧の上昇及び平均動脈圧の上昇が認められた。

申請者は、徐脈及び高血圧について、上記の結果に加えて、臨床試験においても徐脈、高血圧等の心血管系への影響が認められていること (7.R.3.5 及び 7.R.3.8 参照) 等から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である旨を説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

カニクイザル (4 例) に本薬 10、20 又は 30 mg/kg が順次単回経口投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 20 mg/kg 以上の投与により投与 19~42 時間後に、呼吸数の増加が認められた。

申請者は、呼吸困難、息切れ等について、上記の結果に加えて、臨床試験においても呼吸困難、息切れ等の呼吸系への影響が認められていること (7.R.3.2 参照) 等から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である旨を説明している。

3.3.4 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

ラット (8 例/群) に本薬 25、50 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、血液生化学検査、尿検査及び尿生化学検査により、腎臓系に対する本薬の影響が検討された。その結果、①本薬 25 mg/kg 以上の投与により、血中尿素窒素及びクレアチニンの上昇、②本薬 50 mg/kg 以上の投与により、血中グルコース及び CPK の上昇、血中トリグリセリド及びリン酸の低下、尿中リン排泄率の上昇、並びに尿中クレアチニンの低下、並びに③本薬 100 mg/kg 投与により、尿中ナトリウム排泄率の上昇が認められた。

申請者は、血中クレアチニン増加について、上記の結果に加えて、ラットを用いた反復投与毒性試験においても腎毒性が認められたこと (5.2 参照) 等から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である旨を説明している。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する有効性について、以下のよう

に説明している。
本薬は、チロシンキナーゼ阻害剤であり、*ALK* キナーゼドメイン内の ATP 結合部位に結合し (3.1.1 参照)、*ALK* のリン酸化を阻害することにより (3.1.2 及び 3.1.3 参照)、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

上記の作用機序に加え、本薬は *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 由来細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.4.2.1 参照) を考慮すると、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦において未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して承認されている *ALK*-TKI である、クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

いずれの *ALK*-TKI も *ALK* のリン酸化を阻害する点では同一であるが、獲得する耐性変異の種類 (表 10)、耐性変異を有する *ALK* 融合遺伝子に対する阻害活性 (3.1.4.1 参照) 等については、各 *ALK*-TKI 間で差異があることが報告されている (Cancer Discov 2016; 6: 1118-33、Cancers 2018; 10:62 等)。なお、本薬については、海外第 I / II 相試験 (101 試験) 及び海外第 II 相試験 (ALTA 試験) で本薬が投与された患者の組織を用いた検討において、*ALK* 遺伝子の増幅、*BRAF*、*MET* 等の遺伝子変異が認められ、*ALK* 融合タンパクとは異なるシグナル伝達の活性化が本薬の耐性獲得に関与することが示唆されている (J Clin Oncol 2017; 35: 9065)。

表 10 各 *ALK*-TKI 投与により獲得する *ALK* 融合遺伝子の耐性変異

	耐性変異
本薬	G1202R、D1203N、S1206Y、S1206C ^{*1} 、E1210K
クリゾチニブ	I151Tins、L1152R、C1156Y、I1171T ^{*2} 、I1171N、I1171S ^{*3} 、L1196M、L1196Q ^{*4} 、G1202R、D1203N、S1206Y、E1210K、G1269A
アレクチニブ	I1171T ^{*2} 、I1171S ^{*3} 、V1180L、L1196M、G1202R、S1206Y、E1210K
セリチニブ	C1156Y、I1171N、F1174C ^{*5} 、F1174V、V1180L、G1202del ^{*6} 、G1202R、D1203N

*1 : 1,206 番目のセリンがシステインに置換、*2 : 1,171 番目のイソロイシンがスレオニンに置換、*3 : 1,171 番目のイソロイシンがセリンに置換、*4 : 1,196 番目のロイシンがグルタミンに置換、*5 : 1,174 番目のフェニルアラニンがシステインに置換、*6 : 1,202 番目のグリシンが欠失

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、本薬の耐性獲得機序については情報が限られており、当該情報は、本薬の臨床使用時において、有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに絶食下で本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 11)。静脈内投与時に対する経口投与時における本薬の BA は 40.7%であった。

表 11 本薬の PK パラメータ (雄性ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
2 mg/kg (静脈内)	—	—	4,400±296	4.4±0.4	460±31	2,925±465
10 mg/kg (経口)	977±92	4 (2, 4)	8,936±833	4.0±0.6	—	—

平均値±標準偏差、n=3、*：中央値 (範囲)、—：算出せず

また、サルに絶食下で本薬 5 mg/kg を単回静脈内又は 15 mg/kg を単回経口投与⁹⁾ し、血漿中本薬濃度が検討された。静脈内投与時に対する経口投与時における本薬の BA は 46.4~52.9%であった。

4.1.2 反復投与

雌雄サルに非絶食下で本薬 5、10 及び 15 mg/kg を QD で 6 カ月間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 12)。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は、検討された用量において概ね用量に比例して増加した。

表 12 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、6 カ月間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
0*	5	248±97.2	555±187	2,060±648	3,140±1,240
	10	707±358	944±248	5,150±2,090	6,780±1,570
	15	999±616	1,310±352	8,350±2,320	9,910±1,240
29	5	452±521	535±135	4,050±2,880	3,390±999
	10	572±270	760±336	5,890±1,860	6,900±1,970
	15	1,710±1,670	844±169	24,200±23,300	9,100±1,770
89	5	429±126	446±140	4,560±1,280	3,780±1,110
	10	937±319	926±113	9,570±3,590	11,400±2,280
	15	—	1,400±296	—	15,900±3,060
181	5	301±229	291±83.3	3,730±2,690	2,820±932
	10	480±125	489±182	5,900±1,620	6,450±2,240
	15	—	805±236	—	8,430±1,060

平均値±標準偏差、n=5 (雄 5mg/kg 群の第 181 日目及び 15mg/kg 群の第 29 日目は n=4)、—：算出せず、*：初回投与日

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 C2BBel 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 (0.1~10 μmol/L) の P_{app A-B} は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、3.27~5.16×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、当該結果及びヒトにおいて膜透過性の高い薬剤の P_{app A-B} の値 (Biochem Biophys Res Comm 1991: 175: 880-5) を考慮すると、本薬の膜透過性は中等度以上であると考えられる旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに絶食下で ¹⁴C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 2 時間後までに最高値に達した。有色ラットにおいて、眼 (ブドウ膜)、甲状腺、肝臓、副腎髄質、胃粘膜、脾臓、下垂体、腎皮質、副腎皮質、唾液腺等における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ 178、88.0、79.8、72.6、62.3、58.6、

⁹⁾ 本薬は溶液 (25 mmol/L クエン酸緩衝液溶液) 又はカプセル剤として経口投与された。

58.0、55.2、54.5 及び 51.9 $\mu\text{g Eq./g}$) は、血液中放射能濃度の最大値 (3.57 $\mu\text{g Eq./g}$) と比較して特に高値を示した。アルビノラットにおける放射能の組織分布は、眼 (ブドウ膜) を除き、有色ラットと同様であった。

眼 (ブドウ膜) における組織中放射能濃度の最高値は、アルビノラット (7.55 $\mu\text{g Eq./g}$) と比較して有色ラット (178 $\mu\text{g Eq./g}$) で顕著に高かった。また、眼 (ブドウ膜) における放射能濃度は、アルビノラットでは投与 120 時間後に定量下限値 (0.048 $\mu\text{g Eq./g}$) 未満となった一方で、有色ラットでは投与 672 時間後においても放射能が検出された (108 $\mu\text{g Eq./g}$)。申請者は、以上の結果から、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、サル及びヒトの血漿と本薬 (0.2~5.0 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 8 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 71.1~74.4、69.1~72.1 及び 63.5~68.1% であった。また、本薬投与後の健康成人から採取した血漿を用いて本薬の血漿タンパク結合率を検討した結果、91.2%¹⁰⁾ であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、サル及びヒトの血液と本薬 (0.1~3.0 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトでの本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.74~0.90、1.12~1.23 及び 0.66~0.72 であった。申請者は、以上の結果から、本薬の血球移行性は低いことが示された旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。

申請者は、本薬の物理化学的性質 (分子量: 584.09 及び logD 値 (pH7.0): 3.02)、生殖発生毒性試験において胎児毒性及び催奇形性が認められていること (5.5 参照) を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝ミクロソームと ¹⁴C 標識体 (3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 45 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物として、①ラット、②サル及び③ヒトのいずれにおいても M36 (N-脱メチル化体) (試料中総放射能に対する割合は、それぞれ①2.5~3.0、②13.0~13.2 及び③6.8~7.6%) が検出され、その他にラットでは M25 (N-酸化体)、サル及びヒトでは M22 (N-酸化体) 及び M27 (酸化体) が検出された¹¹⁾。なお、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

¹⁰⁾ 107 試験と 108 試験の結果 (それぞれ 91.5±2.29% (n=9) 及び 90.8±2.22% (n=8)) の平均値。

¹¹⁾ ラットにおける M25、並びにサル及びヒトにおける M22 及び M27 の試料中総放射能に対する割合は、0.9~2.1% であった。

ラット、サル及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 (3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 120 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物として、①ラット、②サル及び③ヒトのいずれにおいても M36 (試料中総放射能に対する割合は、それぞれ①7.2~9.6、②11.0~11.7 及び③5.5~8.4%) 及び M21 (グルタチオン抱合体) (試料中総放射能に対する割合は、それぞれ①9.3~14.8、②28.4~40.2 及び③1.7%) が検出された¹²⁾。なお、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

申請者は、以下の結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP2C8 及び CYP3A が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP2C8 及び CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 ゲムフィブロジル、リファンピシン又はイトラコナゾールとの薬物相互作用試験」及び「6.R.2 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種選択的阻害剤¹³⁾ の存在下又は非存在下において、37°C で 10 分間インキュベートした。その結果、主な代謝物である M36 の生成に対する阻害率は、①CYP2C8 阻害剤及び②CYP3A 阻害剤存在下でそれぞれ①58.1 及び②47.7~54.6%であり、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下では 9%以下であった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J1、3A4、3A5 及び 4F2) と ^{14}C 標識体 (3 又は 30 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 45 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP2C8、3A4 及び 3A5 存在下でそれぞれ 61.4~63.1、82.4~84.8 及び 87.5~93.1%であり、その他の CYP 分子種存在下では 95.2%以上であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M36 が検出された (試料中放射能に対する割合は、それぞれ 84.1 及び 3.66%、以下、同様)。また、投与 120 時間後までの①尿中及び②糞中には、主に①未変化体、M36 及び M25 (それぞれ 73.5、7.61 及び 3.15%)、並びに②未変化体、M36 及び M28 (システイン抱合体) (それぞれ 63.6、8.75 及び 3.98%) がそれぞれ検出された。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 72 時間後までの胆汁中には、主に M21、M36、未変化体及び M25 が検出された (22.0、21.3、9.11 及び 7.65%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

¹²⁾ ラット及びサルでは微量の代謝物として、グルタチオン抱合体 (M4、M5、M21a)、M13、M22 及び M25 が検出された。

¹³⁾ CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害剤として、それぞれフラフィリン、モンテルカスト、スルファフェナゾール、ベンジルニルパノール及びキニジンが用いられた。また、CYP3A の阻害剤として、ケトコナゾール及びトロレアンドマイシンが用いられた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 7.05 及び 87.6%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 21.2、18.6 及び 31.7%であった。
- 雄性サルに ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 9.75 及び 66.5%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。

申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量 584.09、Log D 値（pH7.0）：3.02）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性があると考える旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{\max} ($0.33 \mu\text{mol/L}$ ⁸⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬又は M36 による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬又は M36 ($0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の各基質¹⁴⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M36 の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び M36 は CYP3A の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値はそれぞれ 72.9 及び $63.8 \mu\text{mol/L}$)。一方、検討された CYP3A 以外の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び M36 は明確な阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 超)。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の各基質¹⁴⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 超)。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{\max} ($0.33 \mu\text{mol/L}$ ⁸⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2B6 及び CYP1A2 の誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えるものの、CYP3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える旨を説明している。

¹⁴⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェトイン及びデキストロメトルフアンが用いられた。また、CYP3A の基質として、テストステロン及びミダゾラムが用いられた。

- ヒト肝細胞を本薬 (0.25~20 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) は最大の誘導作用を示した (誘導率はそれぞれ陽性対照¹⁵⁾ の 28.5 及び 35.4%)。また、CYP2B6 及び 3A の酵素活性に対して、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) は最大の誘導作用を示した (誘導率はそれぞれ陽性対照の 1.55 及び 5.05%)。なお、CYP2B6 及び 3A の酵素活性に対する陰性対照¹⁶⁾ の誘導率は、それぞれ陽性対照の 1.11 及び 2.99%であり、CYP2B6 の酵素活性は本薬と陰性対照で同程度であった。一方、CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、以下の検討結果から、本薬は P-gp、BCRP 及び OATP1A2 の基質であることが示された旨を説明している。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した ¹⁴C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 非発現細胞株に対する P-gp 発現細胞株における ¹⁴C 標識体の efflux ratio の比は、P-gp 阻害剤 (valspodar 1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下でそれぞれ 0.94 及び 40 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞株を用いて、BCRP を介した ¹⁴C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における ¹⁴C 標識体の efflux ratio の比は、BCRP 阻害剤 (Ko143 10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下及び非存在下でそれぞれ 2.3 及び 6.0 であった。
- ヒト OATP1A2、OATP2B1 及び NTCP を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OATP1A2 非発現細胞株に対する OATP1A2 発現細胞株における本薬の取り込み速度の比は 2.9~5.8 であった。一方、OATP2B1 及び NTCP 発現細胞株における本薬の取り込み速度は、OATP2B1 及び NTCP 非発現細胞株と同程度であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP を発現させた HEK293 細胞株又は膜小胞を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、いずれのトランスポーターにおいても、トランスポーター発現細胞株における本薬の取り込み速度は、トランスポーター非発現細胞株と同程度であった。

申請者は、上記の結果を踏まえ、P-gp、BCRP 又は OATP1A2 を阻害する薬剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬は高い溶解度と中程度以上の膜透過性を示すことから、上記のトランスポーターの阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響は限定的である。また、海外第Ⅲ相試験 (ALTA-1L 試験) 等において P-gp 及び BCRP 阻害剤との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかった。なお、OATP1A2 阻害剤に関して現時点で十分な知見は得られていないものの、临床上問題となる旨の報告も認められていない。以上より、現時点において、P-gp、BCRP 又は OATP1A2 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は

¹⁵⁾ CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$)、フェノバルビタール (750 $\mu\text{mol/L}$) 及びリファンピシン (20 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁶⁾ CYP2B6 及び 3A の陰性対照として、いずれもフルマゼニル (25 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

低いと考えるものの、本薬が当該トランスポーターの基質になることについては重要な知見であるため、添付文書を用いて情報提供する。

また、申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で反復経口投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max} ($0.33 \mu\text{mol/L}$ ¹⁷⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える旨を説明している。

- ヒト P-gp 又は BCRP が発現する C2BBel 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した各トランスポーターの基質¹⁷⁾ の輸送に対する本薬 ($0.267\sim 65 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値はそれぞれ 1.76 及び $10.1 \mu\text{mol/L}$)。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾ の輸送に対する本薬¹⁹⁾ の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1、MATE1 及び MATE2-K の基質に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値はそれぞれ 6.49 、 0.832 及び $5.19 \mu\text{mol/L}$) 一方で、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP を介した ³H 標識したタウロコール酸 ($1 \mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 ($0.3\sim 120 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

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

4.R.1 組織分布について

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

有色ラットを用いた組織分布試験の結果から、本薬を申請用法・用量で反復投与した場合に、メラニン含有組織に本薬が蓄積する可能性はあると考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、網膜及び皮膚における毒性所見は認められなかったこと (5.2 参照)。

¹⁷⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれジゴキシシン ($10 \mu\text{mol/L}$) 及びクラドリピン ($10 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁸⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてアトルバスタチン ($0.15 \mu\text{mol/L}$)、OAT1 及び OAT3 の基質としてそれぞれパラミノ馬尿酸 ($10 \mu\text{mol/L}$) 及びフロセミド ($5 \mu\text{mol/L}$)、OCT1 及び OCT2 の基質として 1-メチル-4-フェニルピリジニウム ($5 \mu\text{mol/L}$)、MATE1 及び MATE2-K の基質としてそれぞれメトホルミン ($50 \mu\text{mol/L}$) 及び 4-(4-dimethylaminostyryl)-N-methylpyridinium ($1 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁹⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の検討は $120 \mu\text{mol/L}$ 、OAT1、OAT3 及び OCT2 の検討は $65 \mu\text{mol/L}$ 、OCT1 の検討は $0.267\sim 65 \mu\text{mol/L}$ 、MATE1 及び MATE2-K の検討は $0.0823\sim 20 \mu\text{mol/L}$ で行われた。

- 国内第Ⅱ相試験（2001 試験）、海外第Ⅱ相試験（ALTA 試験の B 群）及び海外第Ⅲ相試験（ALTA-1L 試験）において、①視覚障害及び②皮膚障害に関連する有害事象の発現率は、それぞれ①9.7%（7/72 例）、20.0%（22/110 例）及び 11.8%（16/136 例）²⁰⁾並びに②40.3%（29/72 例）、54.5%（60/110 例）及び 53.7%（73/136 例）であったものの、有害事象の多くは Grade2 以下であり、安全性上の特段の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、臨床試験における視覚障害の発現状況を踏まえた本薬投与による視覚障害に関する機構の判断は、「7.R.3.7 視覚障害」の項に記載する。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬を介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、本薬は P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示唆された（4.5.3 参照）ものの、海外第Ⅲ相試験（ALTA-1L 試験）等において、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K の基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、当該併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

また、*in vitro* 試験の結果から、本薬は CYP3A4 を誘導することが示唆されており、CYP3A 基質との薬物相互作用を起こす可能性があることから、本薬とミダゾラム（CYP3A 基質）との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験（Brigatinib-1001 試験）が実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、Brigatinib-1001 試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験では 25 mmol/L クエン酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）、*in vitro* 試験ではメタノールが溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 13）。なお、カニクイザルについて、単回投与毒性試験は実施されていないものの、2 及び 4 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）の成績を基に、本薬の急性毒性が評価され、カニクイザルにおける経口投与時の概略の致死量は 45 mg/kg と判断された。

²⁰⁾ ATLA-1L 試験の対照群であるクリゾチニブ群は 55.5%（76/137 例）。

表 13 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	LD ₅₀ (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	0、50、75、125、250、400	死亡：125 (雄 1/5 例、雌 3/5 例)、250 (雄 5/5 例、雌 4/5 例)、400 (雄 5/5 例、雌 5/5 例)、自発運動減少、腹臥位、痙攣 生存例において、毒性変化なし	149	4.2.3.1-1 参考
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0、50、75、125、250、400	死亡：250 (雄 4/5 例、雌 5/5 例)、400 (雄 5/5 例、雌 5/5 例)、自発運動減少、鎮静、被毛の汚れ、斜視 ≥ 75：体重減少	174	4.2.3.1-2 参考

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルをそれぞれ用いた 2、4 及び 26 週間反復投与毒性試験が実施された (表 14)。本薬投与により、主に①免疫系、消化器系、造血系、肝臓、腎臓及び精巣 (ラット及びカニクイザル)、②心臓、膵臓、眼及び骨 (ラット)、③肺 (カニクイザル) 等に対する影響が認められた。

ラット (26 週間) 及びカニクイザル (26 週間) を用いた反復投与毒性試験の無毒性量 (ラットで 7.5 mg/kg/日未満、カニクイザルで 5 mg/kg/日未満) における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、ラットでそれぞれ 1.15 µg/mL 及び 18.6 µg·h/mL、カニクイザルでそれぞれ 0.296 µg/mL 及び 3.275 µg·h/mL であり、臨床曝露量²¹⁾ と比較して、ラットでそれぞれ 0.5 及び 0.6 倍未満、カニクイザルでそれぞれ 0.1 及び 0.1 倍未満であった。

表 14 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌ラット (Sprague Dawley)	経口	2 週間 (QD)	0、3、10、30、100	死亡・切迫安楽死：100 (9/9 例)、腹部硬化、自発運動減少、被毛の汚れ、胃内容物充満、卵巣・子宮の縮小 ≥ 10：白血球・リンパ球・好酸球減少、血中インスリン増加 ≥ 30：体重減少、血小板減少、血中 ALT・AST・ALP・尿素窒素増加、胸腺・脾臓小型化	3	4.2.3.2-1 参考
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	4 週間 (QD) + 休薬 4 週間	0、15、30、60 ^{a)}	死亡・切迫安楽死：60 (雄 8/15 例、雌 11/15 例)、30 (雌 2/15 例 ^{b)})、振戦、消化管内容物の黒色化 (雄)、副腎の暗調化・暗色巣、ハーダー腺の暗調化、唾液腺の腫脹 (雌)、盲腸の暗色巣、大腿骨の骨芽細胞壊死・出血、胸骨の骨端軟骨の肥厚、結腸・十二指腸・空腸・回腸の上皮壊死、副腎・肺・盲腸の出血、乳腺の出血 (雌)、副腎の壊死 (雌)、舌の炎症 (雌) ≥ 15 ^{c)} ：腹部硬化・膨満、流涎、体重増加量・摂餌量減少、好中球比増加、リンパ球比減少、血小板・網状赤血球減少、フィブリノーゲン増加、血中インスリン増加、胸腺・脾臓の重量減少、脾臓小型化、大腿骨の骨端軟骨の肥厚、胸腺のリンパ組織の萎縮・壊死 ≥ 30：自発運動減少、脱水、削瘦、衰弱、半眼、体温低下、円背位、血中 AST・ALT・グルコース増加、血中コレステロール増加 (雄)、前立腺・子宮の重量減少、胸腺小型化、消化管内容物の硬調化、水様便 (雌)、前立腺・精嚢小型化、胃の暗色部・暗色巣・陥凹・膨隆巣 (雌)、直腸の暗色部・暗色巣、大腿骨の骨幹端線維化・過骨症、脾臓の白脾髄及び赤脾髄の萎縮・壊死、腸管関連リンパ組織・下顎リンパ節・腸間膜リンパ節のリンパ組織の萎縮・壊死、十二指腸・空腸・回腸の絨毛萎縮、涙腺・唾液腺・膀胱の上皮壊死、前立腺・精嚢・子宮の萎縮、乳腺の萎縮 (雄)、胸腺・直腸の出血、心臓の心筋変性・出血、喉頭の炎症、食道の炎症 (雌)、胃のびらん・潰瘍、腎臓の壊死性腎盂炎・腎盂腎炎 (雌) 回復性：あり	15	4.2.3.2-2

²¹⁾ 日本人患者を対象とした 2001 試験において、本薬 90/180 mgQD を反復経口投与した際の第 22 日目における本薬の C_{max} (2.119 µg/mL) 及び AUC_{0-24h} (31.13 µg·h/mL)。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague-Dawley)	経口	26週間 (QD) + 休薬 8週間	0, 7.5, 15, 25 ^{d)}	死亡・切迫安楽死: 25 (雄 4/25 例、雌 2/25 例)、15 (雄 5/25 例 ^{e)} 、雌 4/25 例)、7.5 (雄 2/25 例 ^{f)} 、雌 1/25 例 ^{f)})、皮膚弛緩、削瘦、痙攣、呼吸数増加、努力呼吸、浅呼吸、糞量の減少、赤色尿、心臓の急性出血 ≥7.5: 四肢の蒼白、鼻・口周囲の汚れ、体重増加量・摂餌量減少、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血小板増加、白血球・リンパ球・好酸球減少、血中 ALP・ALT・AST・SDH・コレステロール・尿素窒素・クレアチニン・カルシウム・グロブリン・総タンパク・グルコース・インスリン増加、血中カリウム・クロール減少、尿中カリウム・クロール増加、タンパク円柱を伴うタンパク尿、白内障、腎臓の暗赤色化、精巣の軟化・縮小、胸腺小型化、脾臓・胸腺・下垂体・精巣・精囊・前立腺・精巣上体の重量減少、腎臓の尿細管拡張・尿管上皮の褐色顆粒状色素、肝臓の多葉性肝細胞壊死、膵臓の腺房萎縮・膵島線維化、脾臓の細胞密度低下・大型単核球の褐色色素、胸腺・腋窩リンパ節・腸間膜リンパ節の細胞密度低下、精巣の精細管変性 ≥15: 体部の蒼白、四肢の体温低下、網状赤血球増加、平均赤血球容積・赤血球容積分布幅・ヘモグロビン濃度分布幅増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少 (雌)、平均血小板容積増加、好中球増加 (雄)、血中 GGT・リン増加、血中総ビリルビン量増加 (雌)、尿量増加 (雄)、尿比重減少、尿中ナトリウム増加 (雌)、網膜変性 (雌)、肝臓の暗赤色巣、精巣上体の細胞残屑・精子減少、心臓の心筋変性 25: 尿 pH 低下、尿中グルコース陽性 回復性: 白内障、網膜変性、精巣の重量減少及び精細管変性を除き、回復性あり	<7.5	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	経口	2週間 (QD)	0, 3, 10, 30	死亡・切迫安楽死: 30 (雄 1/30 例、雌 0/30 例)、10 (雄 1/10 例、雌 0/10 例)、3 (雄 0/3 例、雌 0/3 例) ≥3: 胸腺・脾臓の重量減少、肺の泡沫状マクロファージ増加 30: リンパ球減少、血中 ALT・インスリン・グルコース増加、胸腺の皮質及び髄質のリンパ球減少、胸腺の泡沫状マクロファージ増加 (雄)、脾臓の赤髄質の泡沫状マクロファージ増加 (雌)	10	4.2.3.2-4 参考
雌雄 カニクイザル	経口	4週間 (QD) + 休薬 4週間	0, 7.5, 15, 45 ^{h)}	死亡・切迫安楽死: 45 (雄 4/45 例、雌 1/45 例)、食欲減退、腹部膨満、嘔吐、脱水、筋緊張低下、衰弱、削瘦、半眼、流涎、体温低下、血中尿素窒素・クレアチニン・グルコース増加、消化管の暗色・褐色内容物、消化管の粘膜壊死・出血・びらん・潰瘍、脾臓・腸管関連リンパ組織・腸間膜リンパ節・下顎リンパ節のリンパ組織の萎縮・壊死 ≥7.5: 血中インスリン増加 ≥15: 自発運動減少、円背位、軟便、液状便、血中 ALT・AST 増加、血中リン減少、胸腺の重量減少、胸腺小型化、胸腺のリンパ組織の萎縮・壊死、骨髄の造血細胞密度低下 回復性: あり	7.5	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル	経口	26週間 (QD) + 休薬 8週間	0, 5, 10, 15	死亡・切迫安楽死: 15 (雄 4/15 例)、5 (雄 1/5 例 ⁱ⁾)、自発運動減少、円背位、蒼白、体温低下、浅呼吸、半眼、脾臓の細胞密度低下、十二指腸・空腸の出血、腎臓の糸球体腎炎・尿細管変性 ≥5: 白血球・リンパ球・赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、腎臓の暗赤色化、胸腺小型化、脾臓・精巣・胸腺・下垂体の重量減少、腎臓の尿細管上皮の褐色顆粒状色素、胸腺・腋窩リンパ節の細胞密度低下 ≥10: 網状赤血球減少、血中クロール減少 (雄)、血中リン減少、脾臓の収縮、肺の泡沫状マクロファージ増加 (雌) 15: 血中総タンパク・Alb・グロブリン・カルシウム減少 (雄)、血中グルコース増加 (雄)、尿中グルコース増加 (雄) 回復性: あり	<5	4.2.3.2-6

a) 60 mg/kg/日群では、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、雄及び雌でそれぞれ 5 及び 6 日間投与後に投与中止となり、計画された剖検日まで休薬された、b) 1 例は、腋窩部に出血が認められたことから、採血手技に伴う出血に関連した死亡と判断された、c) 本薬投与に関連する変化と判断されているものの、所見の発現率、重篤性又は関連変化の有無等を踏まえ、毒性とは判断されなかった、d) 25 mg/kg/日群では、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、雄及び雌で①53 日間投与後に各 15 例並びに②8 週間休薬後にそれぞれ 6 及び 8 例が剖検された、e) 1 例は、投与過誤に関連した死亡と判断された、f) 1 例は、本薬投与と関連のない急性敗血症による死亡と判断された。1 例は、死亡に関連する病理組織学的変化は認められなかったこと等から、本薬投与と関連のない死亡と判断された、g) 本薬投与と関連のない急性肺出血による死亡と判断された、h) 45 mg/kg/日群では、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、雄及び雌でそれぞれ 8 及び 7 日間投与後に投与中止となり、計画された剖検日まで休薬された、i) 本薬投与と関連のない右後肢の腫脹等が認められたため、安楽死された

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された（表 15）。げっ歯類を用いる小核試験において陽性結果が認められたことから、本薬は染色体異常誘発性を有することが示された。げっ歯類を用いる小核試験で小核誘発作用が認められなかった最大用量(50 mg/kg)における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-4} は、臨床曝露量²¹⁾と比較してそれぞれ 1.0 及び 1.1 倍と考えられる、と申請者は説明している。

表 15 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$) 又は用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 大腸菌：WP2 $uvrA$	S9-	0、5、15.8、50、158、 500、1,581 ^a 、5,000 ^a	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9+	0、50、158、500、 1,581、5,000		
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4時間)	0、8、16、32、64	陰性	4.2.3.3.1-2
		S9+ (4時間)	0、8、16、32、64			
			S9- (21時間)	0、4、8、16、32、64		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット (Sprague Dawley)		0、10、25、50、125 (経口、2日間)	125： 陽性	4.2.3.3.2-1

a) TA100 株で増殖抑制が認められた

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

申請者は、①ラット及びカニクイザルにおいて、臨床曝露量²¹⁾の1倍未満の曝露量で精巣毒性が認められたこと（5.2 参照）、②ラットにおいて、当該所見の回復性が認められなかったこと（5.2 参照）等を考慮すると、本薬は雄の受胎能に影響を及ぼす可能性があり、本薬投与による精巣毒性について添付文書等で注意喚起する旨を説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 16）。当該試験において、胚・胎児毒性（胎児体重の減少、生存胎児数の減少等）、外表・内臓・骨格異常等が認められた。ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量（5 mg/kg/日）における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-4} は、それぞれ 508 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 5,290 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、臨床曝露量²¹⁾と比較して、それぞれ 0.2 及び 0.2 倍であった。

表 16 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0、5、10、15、25	母動物： 25：体重増加量・摂餌量の減少 胚・胎児： ≥10：吸収胚数・着床後死亡率の増加 25：全胚吸収、生存胎児数の減少、胎児体重減少、外表異常（頸胸部・胸部の浮腫、口蓋裂、小下顎）	母動物（一般毒性及び生殖能）：15 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2-1 参考
	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0、5、12.5、25	母動物： 25：体重増加量・摂餌量の減少、膣からの分泌液 胚・胎児： ≥12.5：胎児体重の減少、骨格変異（頭頂骨・頭頂間骨・前頭骨の不完全骨化） 25：全胚吸収、吸収胚数・着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、外表・内臓・骨格異常（全身性浮腫、無眼球、前肢の過屈曲、四肢の小型化・短縮・湾曲、多発性肋骨癒合、肩甲骨湾曲、臍帯ヘルニア、腹壁裂）、外表・内臓変異（両側脳室の拡張）、骨格変異（切歯小型化、頸椎及び胸椎の椎体及び椎弓の不完全骨化、波状肋骨、肋骨の切痕、肋骨欠損、骨盤骨の不完全骨化等）	母動物（一般毒性及び生殖能）：12.5 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2-2

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施された（表 17）。その結果、本薬が光毒性を有することを示唆する所見は認められなかった。

表 17 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vivo</i> 光毒性試験	雌有色ラット (Long-Evans)	本薬 0、15、30 及び 60 mg/kg を単回経口投与後に紫外線を照射し、皮膚反応の評価、眼科検査、眼球の病理組織学的検査等を実施。	なし	4.2.3.7.7-1

5.6.2 不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を上回る不純物 (AP26123) について、カニクイザルを用いた本薬の 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) が実施された。その結果、本薬の代謝物として AP26123 の全身曝露が認められたことから、当該試験成績に基づき安全性が評価され、原薬及び製剤の規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

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

5.R.1 眼に対する影響について

申請者は、本薬の反復投与毒性試験で認められた眼毒性について、以下のように説明している。

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、投与期間終了時及び回復期間終了時の眼科学的検査で、白内障及び網膜変性が認められた (5.2 参照) もの、下記の点を考慮すると、現時点において、当該所見の発現機序は不明であると考え。ただし、①白内障及び網膜変性の回復性が認められていないことから、同様の所見がヒトで発現した場合には不可逆的な視力障害を引き起こす可能性があること、②当該所見は臨床曝露量²¹⁾の 1 倍未満の曝露量で発現していること等を考慮し、当該内容について添付文書で注意喚起する。

- 糖尿病の合併症として白内障及び網膜症が知られていることに加え、上記の毒性試験において、インスリン増加を伴う高血糖が認められたものの、本薬投与による血糖値の変動と白内障及び網膜変性の発現との関連はそれぞれ明確ではなかったこと。
- 上記の毒性試験において、眼科学的検査で白内障及び網膜変性が認められたものの、病理組織学的な水晶体及び網膜の所見が認められず、当該所見の病理学的な特徴は明らかになっていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められていること (5.5 参照) 等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されない。しかしながら、進行・再発の NSCLC は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を慎重に投与することは許容されると考える。以上より、当該内容について添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された。101 試験では臨床試験製剤 (30 mg カプセル及び 30 mg 錠) が用いられ、その他の試験²²⁾では市販予定製剤 (30 及び 90 mg 錠²³⁾) が用いられた。

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬及び M36 の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 0.1 及び 0.02 ng/mL であった。

²²⁾ 102 試験、103 試験、105 試験、106 試験、107 試験、108 試験、109 試験、110 試験、ALTA 試験、ALTA-1L 試験及び 2001 試験。なお、101 試験では市販予定製剤 (30 mg 錠) も用いられた。

²³⁾ 110 試験及び 2001 試験では、米国等における市販製剤である 180 mg 錠も用いられた (本邦では未申請)。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : 106 試験<20 年 11 月~20 年 1 月>)

健康成人 36 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、市販予定製剤を用いて、30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠との間の生物学的同等性を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 90 mg を空腹時 (投与前 10 時間から投与後 4 時間まで絶食) に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 16 日間以上とされた。

その結果、30 mg 錠 3 錠投与時に対する 90 mg 錠 1 錠投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.02 [0.949, 1.09] 及び 1.02 [0.977, 1.07] であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。以上より、申請者は、30 mg 錠と 90 mg 錠は生物学的に同等であることが示された旨を説明している。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 109 試験<20 年 3 月~20 年 4 月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、市販予定製剤を用いて、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 180 mg を空腹時 (投与前 10 時間から投与後 4 時間まで絶食) 又は高脂肪食 (総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質約 50%) の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 16 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.870 [0.783, 0.968] 及び 0.980 [0.894, 1.07] であった²⁴⁾。以上より、申請者は、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考える旨を説明している。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、以下の点を考慮すると、予定されている臨床用量の範囲内において、pH の変動は本薬の溶解に影響を及ぼさないと考えることから、プロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- 本薬の溶解度は、検討された pH の範囲 (1.5~7.5) において、2.4 mg/mL 以上であること。
- 本薬の最高用量である 1 回 180 mg 投与時において、消化管内で本薬が水 250 mL に溶解するために必要な溶解度は 0.7 mg/mL 以上であること。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とゲムフィブロジル、リファンピシン又はイトラコナゾールとの併用投与時について検討された。

²⁴⁾ 本薬 180 mg 単回投与時における $t_{1/2}$ は、空腹時及び食後でそれぞれ 31.0 ± 4.2 及び 31.1 ± 3.9 時間 (平均値 \pm 標準偏差) であった。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 2001 試験<2018年1月～実施中 [データカットオフ日 : 2019年9月26日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 9 例 (安全性評価パート、PK 解析対象は 9 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 90/180 mg QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本薬の PK パラメータ

投与日 (日)	投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
1	90	9	463.2±247.0	3.98 (1.02, 7.88)	5,526±2,518*2
22	180	9	2,501±1,717	2.08 (1.12, 6.03)	36,010±22,228

平均値±標準偏差、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=8

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 104 試験<2019年11月～12月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 180 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M36 が検出された (血漿中総放射能濃度の AUC_{24h} に対する割合は、それぞれ 91.5 及び 3.5%)。

投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 25.0 及び 64.8% であった。投与 240 時間後までの尿中には、主に未変化体及び M36 が検出された (それぞれ 21.4 及び 1.54%)。投与 240 時間後までの糞中には、主に未変化体、M36 及び M28 (システイン抱合体) が検出された (それぞれ 26.5、25.3 及び 9.09%)。

6.2.2.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 101 試験<2011年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2016年5月31日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等 137 例 (PK 解析対象は 137 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増パートでは、本薬 30~300 mg を QD 又は 60~120 mg を BID²⁵⁾ で反復経口投与、拡大パートでは、本薬 90、180 mg を QD 又は 90/180 mg QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

QD 投与時における本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。QD 投与で検討された 60~240 mg の用量範囲において、本薬の曝露量は概ね線形性を示した。

²⁵⁾ BID 投与の PK パラメータについては、一部欠測データがあるため算出されていない。

表19 本薬のPKパラメータ

投与日 (日)	用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
1	30	3	126±41	3.9 (3.8, 4.0)	1,321±576
	60	3	406±102	1.0 (0.48, 4.0)	3,900±430
	90	50	493±290	2.0 (0.48, 24)	5,710±3,268
	120	11	794±829	2.0 (0.98, 6.0)	9,896±11,772
	180	44	1,185±608	2.0 (0.6, 25)	13,204±6,307
	240	10	1,515±674	2.0 (1.0, 4.0)	16,800±7,571
	300	2	550, 1,240	4.0, 4.1	8,201, 16,510
29	30	2	131, 368	0.98, 4.0	1,879, 3,499
	60	3	492±224	1.0 (0.5, 1.8)	5,069±1,665
	90	15	634±310	2.0 (0.98, 8.0)	9,142±4,077
	120	10	942±472	3.0 (0.5, 6.1)	13,888±7,011
	180	63	1,694±1,014	2.1 (0.5, 6.2)	23,478±14,463
	240	7	2,280±1,309	2.0 (1.0, 4.0)	30,117±19,921

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*: 中央値 (範囲)

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 ゲムフィブロジル、リファンピシン又はイトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3: 105 試験<2019年6月~9月>)

健康成人 60 例 (PK 解析対象は 60 例)²⁶⁾ を対象に、ゲムフィブロジル (強い CYP2C8 阻害剤)、リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) 及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 16 日間以上とされた。

パート 1: 第 1 期では第 1 日目に本薬 90 mg を単回経口投与、第 2 期では第 17~25 日目にゲムフィブロジル 600 mg を BID で反復経口投与し、第 21 日目に本薬 90 mg を単回経口投与する。

パート 2: 第 1 期では第 1 日目に本薬 180 mg を単回経口投与、第 2 期では第 17~27 日目にリファンピシン 600 mg を QD で反復経口投与し、第 23 日目に本薬 180 mg を単回経口投与する。

パート 3: 第 1 期では第 1 日目に本薬 90 mg を単回経口投与、第 2 期では第 17~25 日目にイトラコナゾール 200 mg を BID で反復経口投与し、第 21 日目に本薬 90 mg を単回経口投与する。

本薬単独投与時に対する①ゲムフィブロジル、②リファンピシン及び③イトラコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.591 [0.538, 0.648] 及び 0.885 [0.832, 0.941]、②0.405 [0.368, 0.445] 及び 0.196 [0.182, 0.211]、並びに③1.21 [1.13, 1.30] 及び 2.01 [1.84, 2.20] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、CYP2C8 阻害剤との併用により薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いことから、本薬と CYP2C8 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与については、「6.R.2 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

²⁶⁾ パート 1、2 及び 3 で各 20 例 (PK 解析対象は各 20 例) が対象とされた。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2: 107 試験<20 年 5 月~12 月>)

健康成人 9 例 (PK 解析対象は 9 例)、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 18 例 (各 6 例、PK 解析対象は各 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 90 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。健康成人に対する①軽度、②中等度又は③重度の肝機能障害を有する患者における非結合形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.947 [0.754, 1.19] 及び 0.893 [0.698, 1.14]、②0.920 [0.732, 1.16] 及び 0.995 [0.778, 1.27]、並びに③1.65 [1.31, 2.08] 及び 1.37 [1.07, 1.76] であった。

表 20 肝機能障害の重症度別の非結合形本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
正常	9	31.3±8.7	620±161	153±35.4	10,680±3,319
軽度	6	28.8±2.6	553±143	171±40.0	12,193±4,649
中等度	6	28.5±6.9	634±209	160±70.8	10,916±3,371
重度	6	52.7±20.4	842±159	110±22.6	8,385±3,139

平均値±標準偏差

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

軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考えることから、軽度及び中
等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。一方、重度の肝機能障害を有す
る患者では本薬の曝露量が増加したことから、当該患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の減量
を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起する。

6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-3: 108 試験<20 年 5 月~11 月>)

健康成人及び重度の腎機能障害²⁷⁾を有する患者 16 例 (各 8 例、うち PK 解析対象は各 8 例) を対象
に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。
用法・用量は、本薬 90 mg を単回経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。健康成人に対する重度の腎機能障害を有する患者に
おける非結合形本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.14 [0.901, 1.44] 及
び 1.92 [1.52, 2.42] であった。

表 21 腎機能障害重症度別の非結合形本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)
正常	8	33.2±8.3	655±138	143±32.7	8,675±2,808
重度	8	38.1±11.1	1,280±393	76.0±22.1	5,761±1,751

平均値±標準偏差

²⁷⁾ eGFR (mL/分/1.73 m²) が 30 未満。

6.2.6 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関連

海外第I/II相試験（101試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった108例のデータに基づき、血漿中本薬濃度と Δ QTcFとの関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と Δ QTcFとの間に明確な関連は認められなかった。

申請者は、上記の結果等から、本薬を申請用法・用量で投与した際にQT/QTc間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 PPK解析

海外臨床試験（101試験、102試験、103試験、105試験及びALTA試験）で得られた本薬のPKデータ（442例、5,731測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いてPPK解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2）。なお、本薬のPKは、トランジットコンパートメントを組み込んだ一次吸収過程及び線形消失過程を伴う3-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F、及び②V1/Fに対する共変量として、それぞれ①性別、健康状態（癌患者又は健康成人）、人種、年齢、体重、体表面積、ビリルビン、AST、ALT、血清Alb及びeGFR、並びに②性別、健康状態（癌患者又は健康成人）、人種、体重、体表面積及び血清Albが検討された。その結果、CL/Fに対する有意な共変量として血清Albが選択され、V1/Fに対する有意な共変量は選択されなかった。

申請者は、血清Albが本薬の曝露量（定常状態におけるAUC）に及ぼす影響は限定的であったこと等から、当該共変量が本薬のPKに臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第III相試験（ALTA-1L試験）から得られたデータ²⁸⁾に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（AUC²⁹⁾）と奏効率及びPFSとの関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（AUC³⁰⁾）と有害事象（Grade 2以上の高血糖、高血圧、徐脈、発疹、AST増加、ALT増加、アミラーゼ増加及び肺関連有害事象、並びにGrade 3以上の全有害事象、CPK増加、AST増加、ALT増加、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加）の発現率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、Grade 2以上の高血糖及びアミラーゼ増加、並びにGrade 3以上のリパーゼ増加の発現率が増加することが示唆された。一方、本薬の曝露量とGrade 2以上の高血圧、徐脈、発疹、AST増加、ALT増加及び肺関連有害事象、並びにGrade 3以上の全有害事象、CPK増加、AST増加、ALT増加及びアミラーゼ増加の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

²⁸⁾ 本薬群に組み入れられた137例のうち、本薬が投与され血漿中本薬濃度データが得られた123例のデータ。

²⁹⁾ ①奏効率及び②PFSに対して、それぞれ①最良効果が得られる前の最後の2回の疾患評価の評価期間における時間平均AUC、及び②疾患進行又は打ち切りより前の連続した疾患評価期間における動的AUCが用いられた。

³⁰⁾ 有害事象が最初に発現するまでの時間平均AUC、又は投与第8日目から14日目までの平均一日AUC。

6.2.9 本薬の PK の国内外差を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : 102 試験<20 年 7 月~9 月 >)

日本人及び外国人の健康成人 48 例 (各 24 例、PK 解析対象は 36 例) を対象に、本薬の PK を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬 90、120 及び 180 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。申請者は、当該結果に基づき、検討された用量範囲において、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える旨を説明している。

表 22 日本人及び外国人健康成人における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	n	日本人			外国人		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
90	6	401.8±112.0	3,946±1,200	22.4±4.7	451.3±201.2	4,531±1,235	22.7±3.3
120	6	515.7±185.3	5,215±1,551	22.2±3.9	487.7±240.2	5,656±2,726	26.6±6.6
180	6	640.3±183.4	6,870±1,091	20.4±3.9	712.3±290.0	7,571±3,298	23.4±2.0

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

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

下記の点等を考慮すると、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。

- 本薬のマスバランスを検討した海外第 I 相試験 (104 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること (6.2.2.1 参照)。
- PPK 解析に基づく、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に本薬 180 mg を QD で反復投与した際の推定曝露量は、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと。
- 海外第 III 相試験 (ALTA-1L 試験) において、腎機能が正常な患者 (71 例)、並びに軽度 (55 例) 及び中等度 (10 例) の腎機能障害を有する患者³¹⁾に本薬を申請用法・用量で投与した際の①全 Grade 及び②Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ①98.6、100 及び 100%、並びに②64.8、81.8 及び 80.0%であり、腎機能の重症度と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

一方、海外第 I 相試験 (108 試験) の結果から、健康成人と比較して重度の腎機能障害を有する患者で本薬の AUC_{inf}が増加したこと (6.2.5 参照) から、重度の腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起する。

³¹⁾ eGFR (mL/分/1.73 m²) が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度と分類された。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

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

海外第 I 相試験（105 試験）において、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.3.1 参照）から、PBPK モデルを用いて、中程度の CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 15 を使用した。吸収モデルには First order adsorption モデルが、分布モデルには single adjusting compartment を有する minimal PBPK モデルが選択された。代謝における CYP3A の寄与率は、海外第 I 相試験（105 試験）の結果（6.2.3.1 参照）等から 51.06% と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連する化合物パラメータは Simcyp の初期設定値を用いた³²⁾。また、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考えられる。

- 本薬 90 mg を単回経口投与した際の本薬の曝露量について、海外第 I 相試験（106 試験）で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと。
- 本薬単独投与時に対するイトラコナゾール及びリファンピシンとの併用投与時における本薬の曝露量の比について、海外第 I 相試験（105 試験）で得られた実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。
- ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比について、実測値（Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等）と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデルを用いて、①ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）60 mg を TID、②ベラパミル（中程度の CYP3A 阻害剤）120 mg を TID、及び③エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）600 mg を QD でそれぞれ 15 日間反復経口投与するとともに、第 8 日目に本薬 90 mg を単回経口投与した際の本薬の曝露量を推定した。その結果、本薬単独投与時に対する上記の薬剤との併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ①1.13 及び 1.43、②1.15 及び 1.38、並びに③0.83 及び 0.53 であった。以上の結果及び薬物相互作用試験の結果（6.2.3.1 参照）を考慮すると、中程度以上の CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

³²⁾ CYP3A 誘導剤（リファンピシン）については、Yamashita らの値（PLoS ONE: 2013; 8: e70330）が用いられた。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 23 に示す国内第Ⅱ相試験、海外第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験各 1 試験の計 5 試験が提出された。また、参考資料として、表 23 に示す海外第Ⅰ相試験 8 試験が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量*	主な評価項目
評価	国内	2001 試験	Ⅱ	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 <安全性評価パート> ①ALK-TKI による治療歴の有無にかかわらず患者 <拡大パート> ②メインコホート：アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブによる治療後に増悪した患者 ③サブコホート：2つ以下の ALK-TKI による治療後に増悪した患者	72 ① 9 ②47 ③16	本薬 90/180 mg QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	102 試験	Ⅰ	健康成人	48	本薬 90～180 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与	PK
		101 試験	Ⅰ / Ⅱ	<用量漸増パート> 進行固形癌患者 <用量拡大パート> ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等	137 ①66 ②71	①用量漸増パート： 本薬 30～300 mg を QD 又は 60～120 mg を BID で経口投与 ②用量拡大パート： 本薬 90、180 mg を QD 又は 90/180 mg QD で経口投与	有効性 安全性 PK
		ALTA 試験	Ⅱ	クリゾチニブによる治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	222 ①112 ②110	①本薬 90 mg を QD で経口投与 ②本薬 90/180 mg QD で経口投与	有効性 安全性
		ALTA-1L 試験	Ⅲ	ALK-TKI による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	275 ①137 ②138	①本薬 90/180 mg QD で経口投与 ②クリゾチニブ 250 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
参考	海外	103 試験	Ⅰ	健康成人	10	本薬 180 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与後、第 10 日目以降にクロスオーバー投与	PK
		104 試験	Ⅰ	健康成人	6	¹⁴ C 標識体 180 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		105 試験	Ⅰ	健康成人	60 ①20 ②20 ③20	第 1、21 及び 23 日目に本薬①90、②180 及び③90 mg をそれぞれ空腹時に QD で経口投与するとともに、第 21 及び 23 日目に①ゲムフィブロジル 600 mg を BID、②リファンピシン 600 mg を QD 及び③イトラコナゾール 200 mg を BID でそれぞれ経口投与	安全性 PK
		106 試験	Ⅰ	健康成人	36	本薬 90 mg (30 mg 錠を 3 錠又は 90 mg 錠を 1 錠) を空腹時に単回経口投与後、第 16 日目以降にクロスオーバー投与	PK
		107 試験	Ⅰ	健康成人又は肝機能障害を有する患者	27	本薬 90 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		108 試験	Ⅰ	健康成人又は腎機能障害を有する患者	16	本薬 90 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		109 試験	Ⅰ	健康成人	24	本薬 90 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与後、第 16 日目以降にクロスオーバー投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量*	主な評価項目
		110試験	I	健康成人	36	本薬 180 mg (30 mg 錠を 6 錠又は 180 mg 錠を 1 錠) を空腹時に単回経口投与後、第 16 日目以降にクロスオーバー投与	PK

*：本薬について、101 試験では臨床試験製剤及び市販予定製剤、101 試験及び 104 試験以外の試験では市販予定製剤が使用された (6.1 参照)。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され (6.2 参照)、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 9 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : 102 試験 <2018 年 7 月 ~ 2019 年 9 月 >)

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 2001 試験 <2018 年 1 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 1 月 22 日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者³³⁾ (目標症例数は、安全性評価パート 9 例、拡大パート : 99 例 (メインコホート 47 例、サブコホート 20 例、未治療コホート 32 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 28 施設で実施された (以下、本審査報告書では、2001 試験については安全性評価パート及び拡大パート (メインコホート及びサブコホート) について記載する)。

用法・用量は、本薬 90/180 mg QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験のメインコホートに登録された 47 例全例が有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 72 例 (安全性評価パート 9 例、拡大パート 63 例 (メインコホート 47 例、サブコホート 16 例)) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

³³⁾ 2001 試験ではパート・コホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、①安全性評価パート及び②拡大パートでは、①ALK-TKI を除く 4 つ以上の化学療法歴のある患者、及び②ALK-TKI を除く 2 つ以上の化学療法歴のある患者はそれぞれ除外された。

- 安全性評価パート : ALK-TKI による治療歴の有無にかかわらず患者
- 拡大パート (以下の 3 つのコホートから構成された)
 - メインコホート : アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブによる治療後に増悪した患者
 - サブコホート : アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ又はロルラチニブのうち、(i) アレクチニブを除くいずれか 1 剤、又は (ii) セリチニブ若しくはロルラチニブを含むいずれか 2 剤による治療後に増悪した患者
 - 未治療コホート : ALK-TKI を含むすべての TKI による治療歴のない患者

安全性評価パートにおいて、本薬の投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、1/9 例（Grade 3 のリパーゼ増加）に DLT が認められた。

本試験のメインコホートにおける主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 15%³⁴⁾ と設定された。また、Englert と Keiser により提案された 2 段階デザイン（Biometrics 2012; 68: 886-92）に基づき、メインコホートに最初に登録された患者 29 例の結果に基づいて有効性の評価を目的とした中間解析を実施することとされ、奏効例が①29 例中 3 例以下の場合は無効中止、②29 例中 10 例以上の場合には有効性が示されたと判断、及び③それ以外の場合には有効性の評価を継続することとされた。試験が継続された場合の主要解析は 47 例の結果に基づいて実施することとされ、奏効例が①中間解析時点で 29 例中 4~8 例、かつ主要解析時点で 47 例中 13 例以上、又は②中間解析時点で 29 例中 9 例、かつ主要解析時点で 47 例中 12 例以上である場合に有効と判断することとされた³⁵⁾。

有効性について、中間解析時点でメインコホートに登録された患者 29 例のうち、7 例に奏効が認められたことから、当該コホートに登録された 47 例の結果に基づいて主要解析が実施された。主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）の結果は、表 24 のとおりであった。

表 24 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、メインコホート、IRC 判定、2019 年 9 月 26 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	47 例
CR	0
PR	14 (29.8)
SD	23 (48.9)
PD	8 (17.0)
評価不能	2 (4.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	14 (29.8 [16.5, 44.2])

* : 2 段階デザインを考慮した正確な信頼区間

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、サブコホートで 1/16 例 (6.3%) に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

³⁴⁾ 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として PEM と DTX の有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験等における PEM 等の奏効率が 5.5~20%であったこと (J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97 等)、白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象としてセリチニブと PEM 又は DTX の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験における PEM 及び DTX の奏効率が 6.9%であったこと (Lancet Oncol 2017; 18: 874-86) 等を参考として設定された。

³⁵⁾ 当該基準に従った場合の試験全体の第一種の過誤確率は、2.48%であった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 101 試験<2011 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 5 月 31 日] >)

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等³⁶⁾ (目標症例数は、用量漸増パート : 30~70 例、拡大パート : 135 例 (コホート 1 : 20 例、コホート 2 : 50 例、コホート 3 : 20 例、コホート 4 : 20 例、コホート 5 : 25 例)) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは、本薬 30、60、90、120、180、240 若しくは 300 mg を QD 又は 60、90 若しくは 120 mg を BID で経口投与、拡大パートでは本薬 180 mg を QD で経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 137 例 (用量漸増パート 66 例、拡大パート 71 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートの本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、240 mg QD 群の 1/6 例 (Grade 3 の ALT 増加)、300 mg QD 群の 1/2 例 (Grade 4 の呼吸困難) に DLT が認められた。その後、90、120、180 及び 240 mg QD 並びに 120、180 及び 240 mg BID 群への患者登録を追加し安全性等に基づいて検討した結果、本薬の RP2D は 180 mg QD 投与とされた。しかしながら、拡大パートにおいて、本薬の投与開始から 7 日以内に発症する肺関連有害事象³⁷⁾ が認められたことに加え、以下の点を踏まえ、180 mg QD 群の組入れが中止された上で、90 mg QD 群及び 90/180 mg QD (本薬 90 mg を第 1~7 日目に QD 経口投与した後に、本薬 180 mg を第 8 日目以降 QD 経口投与する) 群が追加された。なお、90/180 mg QD 群では、本薬を 180 mg に増量後 7 日以内に発現する肺関連有害事象は認められなかった。

- 用量漸増パート及び拡大パートで①90 mg QD 群及び 90/180 mg QD 群、並びに②180 mg QD 群における投与開始後早期の肺関連有害事象の発現率はそれぞれ①2.0% (1/50 例) 及び②13.6% (6/44 例) であり、90 mg QD で開始した群において当該事象の発現率が低かったこと。
- 肺関連有害事象は初回投与から 24~48 時間以内に発現することが多く、本薬の曝露量と当該事象の発現に関連は認められなかったこと。

有効性について、有効性の解析対象のうち、90/180 mg QD 群における①クリゾチニブによる治療歴のない及び②クリゾチニブによる治療歴のある ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患

³⁶⁾ 101 試験ではパート及びコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、いずれのパート及びコホートにおいてもクリゾチニブ以外の ALK-TKI による治療歴のある患者は除外された。

- 用量漸増パート : 進行固形癌患者
- 拡大パート (以下の 5 つのコホートから構成された)
 - コホート 1 : ALK-TKI による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
 - コホート 2 : クリゾチニブによる治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
 - コホート 3 : 1 つの EGFR-TKI による治療後に増悪した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
 - コホート 4 : ALK 融合遺伝子、ROSI 融合遺伝子等を有する進行悪性腫瘍患者
 - コホート 5 : 脳転移を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者

³⁷⁾ ①本薬の投与開始から 7 日以内、又は②本薬を 7 日以上休薬した後に投与再開してから 7 日以内に Grade 2~5 の本薬との因果関係が否定されない呼吸困難、低酸素症、咳嗽、肺炎等が認められた。

者³⁸⁾における奏効率 [95%CI] (%) の結果 (2016 年 5 月 31 日データカットオフ) は、それぞれ①100 [29.2, 100.0] (3/3 例) 及び②80.0 [59.3, 93.2] (20/25 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、90 mg QD 群で 5/18 例 (27.8%)、90/180 mg QD 群で 2/32 例 (6.3%)、120 mg QD 群で 2/11 例 (18.2%)、180 mg QD 群で 9/44 例 (20.5%)、240 mg QD 群で 1/10 例 (10.0%) に認められた。疾患進行による死亡例 (90 mg QD 群の 4 例、90/180 mg QD 群の 1 例、120 mg QD 群の 1 例、180 mg QD 群の 4 例) を除く患者の死因は、90 mg QD 群で死亡 1 例、90/180 mg QD 群で敗血症 1 例、120 mg QD 群の肺炎 1 例、180 mg QD 群の低酸素症、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、突然死及び錯乱状態各 1 例、240 mg QD 群で呼吸困難 1 例であり、うち、90 mg QD 群の死亡 1 例、90/180 mg QD 群の敗血症 1 例、180 mg QD 群の低酸素症及び突然死各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2: ALTA 試験<2014 年 6 月～実施中 [データカットオフ日: 2017 年 9 月 29 日] >)

クリゾチニブによる治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者³⁹⁾ (目標症例数 218 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 71 施設で実施された。

用法・用量は、A 群では本薬 90 mg を QD で経口投与、B 群では本薬 90/180 mg QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 222 例 (A 群 112 例、B 群 110 例) 全例が有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 222 例のうち、本薬が投与されなかった A 群の 3 例を除く 219 例 (A 群 109 例、B 群 110 例) が、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率とされ、試験全体の第一種の過誤確率を制御するために A 群及び B 群へ割り当てられる有意水準 (両側) はいずれも 2.5% とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率 (2016 年 5 月 31 日データカットオフ) の結果は表 25 のとおりであり、A 群及び B 群いずれにおいても、97.5% CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (20%)⁴⁰⁾ を上回った。

38) 用量漸増パート及び拡大パートに登録された有効性の解析対象において、本薬の用法・用量ごとの併合解析が実施された。

39) クリゾチニブ以外の ALK-TKI による治療歴のある患者は除外された。

40) 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として PEM と DTX の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験等における PEM 等の奏効率が 5.5~20%であったこと (J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97 等) を参考として設定された。

表 25 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験責任医師判定、2016年5月31日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	A 群 112 例	B 群 110 例
CR	2 (1.8)	5 (4.5)
PR	48 (42.9)	55 (50.0)
SD	41 (36.6)	35 (31.8)
PD	13 (11.6)	7 (6.4)
評価不能	8 (7.1)	8 (7.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [97.5%CI] * (%))	50 (44.6 [34.0, 55.6])	60 (54.5 [43.5, 65.3])

*: 二項分布に基づく正確な信頼区間

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、A 群 21/109 例 (19.3%)、B 群 11/110 例 (10.0%) に認められた。疾患進行による死亡例 (A 群 12 例、B 群 8 例) を除く患者の死因は、A 群で肺炎 2 例、呼吸不全、尿路性敗血症、悪性胸水、細菌性髄膜炎、肺塞栓症、腹膜炎及び誤嚥性肺炎各 1 例、B 群で肺炎、突然死及び認知障害各 1 例であり、うち B 群の突然死 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : ALTA-1L 試験<2016年5月~実施中 [データカットオフ日 : 2019年6月28日] >)

ALK-TKI による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者⁴¹⁾ (目標症例数 270 例) を対象に、本薬とクリゾチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が海外 92 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 90/180 mg QD で経口投与、クリゾチニブ群ではクリゾチニブ 250 mg を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 275 例 (本薬群 137 例、クリゾチニブ群 138 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (本薬群 1 例、クリゾチニブ群 1 例) を除く 273 例 (本薬群 136 例、クリゾチニブ群 137 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS とされた。有効性評価を目的とした 2 回の中間解析が計画され、1 回目及び 2 回目の中間解析はそれぞれ 99 及び 149 件、最終解析は 198 件のイベントが発生した時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、PFS の 1 回目の中間解析 (2018 年 2 月 19 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 26 及び図 2 のとおりであり、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された。

⁴¹⁾ 2 つ以上の化学療法歴のある患者は除外された。

表 26 PFS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、BIRC 判定、2018 年 2 月 19 日データカットオフ)

	本薬群	クリゾチニブ群
例数	137	138
イベント数 (%)	36 (26.3)	63 (45.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	9.8 [9.0, 12.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.49 [0.33, 0.74]	
p 値 (両側) *2	0.0007	

*1: 脳転移 (あり、なし) 及び化学療法歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 脳転移 (あり、なし) 及び化学療法歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0031

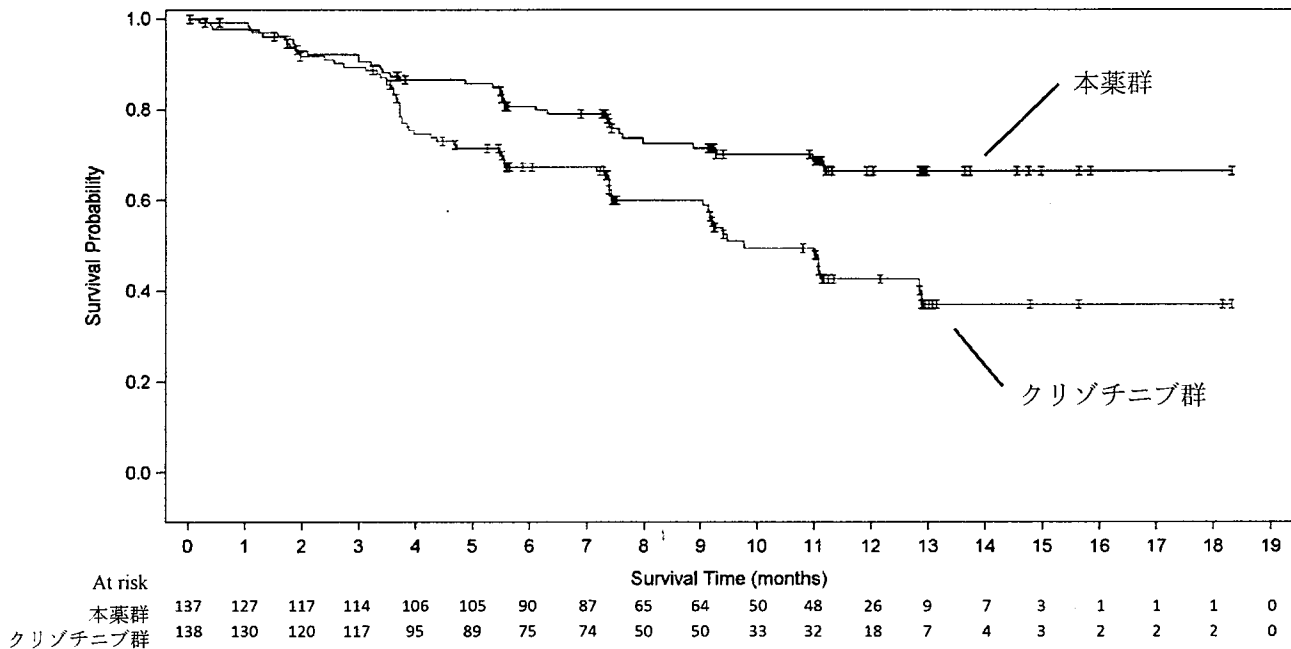


図 2 PFS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2018 年 2 月 19 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 9/136 例 (6.6%)、クリゾチニブ群 10/137 例 (7.3%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬群 5 例、クリゾチニブ群 3 例) を除く患者の死因は、本薬群で肺炎 2 例、脳血管発作及び多臓器機能不全症候群各 1 例、クリゾチニブ群で肺炎、全身健康状態悪化、呼吸不全、呼吸困難、肺塞栓症、胸水及び虚血性脳卒中各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者等を対象とした以下の臨床薬理試験 8 試験が提出された (6.1 及び 6.2 参照)。治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

- 7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 103 試験<20●●年 12 月~20●●年 1 月>)
- 7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 104 試験<20●●年 11 月~20●●年 12 月>)
- 7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-3 : 105 試験<20●●年 6 月~20●●年 9 月>)
- 7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : 106 試験<20●●年 11 月~20●●年 1 月>)
- 7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 107 試験<20●●年 5 月~20●●年 12 月>)
- 7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-3 : 108 試験<20●●年 5 月~20●●年 11 月>)
- 7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 109 試験<20●●年 3 月~20●●年 4 月>)
- 7.2.1.8 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : 110 試験<20●●年 5 月~20●●年 7 月>)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、ALK-TKI による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 III 相試験 (ALTA-1L 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、機構は、現時点において、日本人の ALK-TKI による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした本薬の臨床試験成績は提出されていないものの、以下に示す検討の結果、ALK-TKI による治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国内第 II 相試験 (2001 試験) を基に日本人患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断とした。

7.R.1.1 2001 試験の利用可能性について

機構は、日本人の ALK-TKI による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性及び安全性について、2001 試験の成績に基づき評価することが可能かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点から、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の診断・治療体系に明確な国内外差は認められていないこと、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照) 等を考慮すると、本薬の有効性及び安全性に国内外差が生じる可能性は低いと考える。加えて、①本薬は癌細胞の増殖の本体 (oncogene driver) である *ALK* 融合遺伝子を標的とした薬剤であること、②本薬の用法・用量は ALK-TKI による治療歴を問わず同じであること等を考慮すると、ALTA-1L 試験の成績を主要な試験成績と位置付けた上で、2001 試験の成績に基づき、日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

- *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の診断・治療体系について、海外の代表的な診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.6.2020) 及び ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2018; 29 (Supplement 4) : iv192-iv237)) では、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬、アレクチニブ、クリゾチニブ及びセリチニブが推奨されていること。また、国内診療ガイドラインにおいて、当該患者に対する一次治療の選択肢の一つとして、アレクチニブ、クリゾチニブ及びセリチニブが推奨されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、日本人の ALK-TKI による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないものの、上記の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、2001 試験の成績を基に本薬の有効性及び安全性の国内外差の有無を確認した上で、日本人の ALK-TKI による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、ALTA-1L 試験の対照群としてクリゾチニブ群を設定した理由について、以下のように説明している。

ALTA-1L 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.6.2015) 等において、ALTA-1L 試験の対象患者に対して、クリゾチニブの有効性が認められた旨の報告 (N Engl J Med 2014; 371: 2167-77) に基づき、クリゾチニブが推奨されていたことから、ALTA-1L 試験の対照群としてクリゾチニブ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、ALTA-1L 試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、PFS が延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、ALTA-1L 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、ALTA-1L 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において PFS が延長することは、効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考えことから、本薬の有効性については、ALTA-1L 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

ALTA-1L 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS について、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.3.3 参照)。

ALTA-1L 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目について、①RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率、②頭蓋内奏効率、③頭蓋内 PFS 及び④OS の順で階層的に仮説検定を実施する計画とされた。上記①の解析では、統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目とされた OS について、2 回目の中間解析（2019 年 6 月 28 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 27 及び図 3 のとおりであった。

表 27 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2019 年 6 月 28 日データカットオフ)

	本薬群	クリゾチニブ群
例数	137	138
イベント数 (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *1		0.92 [0.57, 1.47]
p 値 (両側) *2		0.7134

*1: 脳転移 (あり、なし) 及び化学療法歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 脳転移 (あり、なし) 及び化学療法歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定

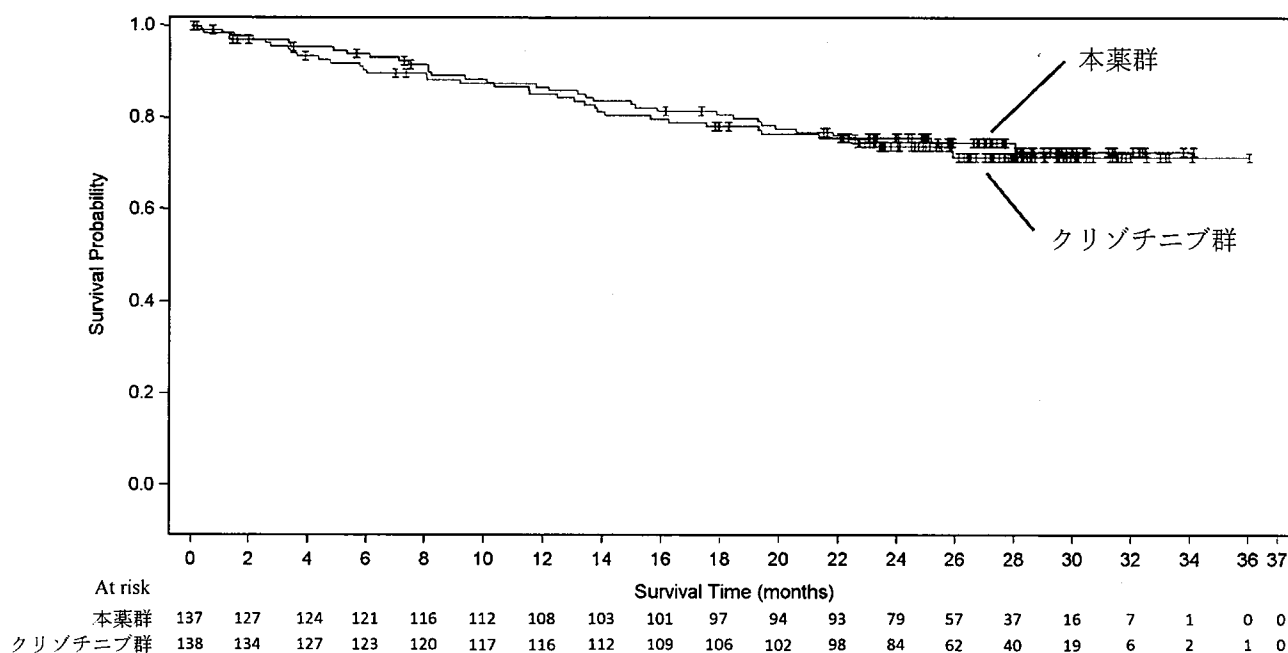


図 3 OS の 2 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2019 年 6 月 28 日データカットオフ)

申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブによる治療後に増悪した日本人患者を対象とした 2001 試験のメインコホートにおいて、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 29.8 [16.5, 44.2] (14/47 例) であり、事前に規定された有効性の判断基準を満たした (7.1.2.1 参照)。なお、クリゾチニブによる治療後に増悪した患者を対象とした ALTA 試験の B 群における奏効率 [95%CI] (%) の結果は、54.5 [43.5, 65.3] (60/110 例) であった (7.1.3.2 参照)。

①2001 試験で検討された日本人症例数は限られていること、②2001 試験と ALTA 試験との間で患者の前治療歴の種類 (2001 試験ではアレクチニブ、ALTA 試験ではクリゾチニブ) が異なること等から、両試験の結果に基づき本薬の有効性の国内外差を評価することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の有効性に明確な国内外差が生じる可能性は低いと考える。

- アレクチニブ等による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する海外第 II 相試験において、本薬の奏効率は 40%であった旨が報告されており (J Clin Oncol 2019; 37: 9027)、2001 試験の奏効率と比較して明確な差異は認められなかったこと。

- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照)。

以上に加えて、本薬は癌細胞の増殖の本体 (oncogene driver) である *ALK* 融合遺伝子を標的とした薬剤であることも考慮すると、治療歴に関わらず、日本人の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ALTA-1L 試験において、主要評価項目とされた PFS について、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされた OS について、クリゾチニブ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人患者に対する本薬の有効性の評価には限界があるものの、上記の申請者の説明に加えて、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと等も考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は理解可能であること。

ただし、日本人の *ALK*-TKI による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性については、現在実施中の 2001 試験の未治療コホートの結果を踏まえて、より明確にされるものと考えることから、当該試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、肺炎 (腓酵素増加を含む)、肝機能障害、徐脈、QT 間隔延長及び視覚障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に加えて、高血圧、高血糖・糖尿病及び筋関連事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験の概要は、表 28 のとおりであった。

表 28 安全性の概要 (ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験)

	例数 (%)			
	ALTA-1L 試験		ALTA 試験	2001 試験
	本薬群 136 例	クリゾチニブ群 137 例	B 群 110 例	72 例
全有害事象	135 (99.3)	137 (100)	110 (100)	72 (100)
Grade 3 以上の有害事象	99 (72.8)	84 (61.3)	78 (70.9)	46 (63.9)
死亡に至った有害事象	9 (6.6)	10 (7.3)	11 (10.0)	1 (1.4)
重篤な有害事象	45 (33.1)	51 (37.2)	62 (56.4)	24 (33.3)
投与中止に至った有害事象	17 (12.5)	12 (8.8)	12 (10.9)	5 (6.9)
休薬に至った有害事象	90 (66.2)	64 (46.7)	68 (61.8)	45 (62.5)
減量に至った有害事象	52 (38.2)	34 (24.8)	32 (29.1)	22 (30.6)

ALTA-1L 試験において、クリゾチニブ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中 CPK 増加 (本薬群: 63 例 (46.3%)、クリゾチニブ群: 23 例 (16.8%)、以下、同順)、咳嗽 (47 例 (34.6%)、27 例 (19.7%))、高血圧 (43 例 (31.6%)、11 例 (8.0%))、リパーゼ増加 (31 例 (22.8%)、21 例 (15.3%))、そう痒症 (25 例 (18.4%)、7 例 (5.1%))、アミラーゼ増加 (24 例 (17.6%)、12 例 (8.8%))、発疹 (20 例 (14.7%)、4 例 (2.9%))、ざ瘡様皮膚炎 (12 例 (8.8%)、3 例 (2.2%))、鼻出血 (9 例 (6.6%)、0 例)、血中コレステロール増加 (9 例 (6.6%)、1 例 (0.7%))、高コレステロール血症 (8 例 (5.9%)、0 例) 及び低カリウム血症 (8 例 (5.9%)、1 例 (0.7%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血中 CPK 増加 (33 例 (24.3%)、2 例 (1.5%))、リパーゼ増加 (19 例 (14.0%)、9 例 (6.6%))、高血圧 (16 例 (11.8%)、4 例 (2.9%))、アミラーゼ増加 (8 例 (5.9%)、2 例 (1.5%))、貧血 (4 例 (2.9%)、1 例 (0.7%))、血中 ALP 増加 (4 例 (2.9%)、1 例 (0.7%)) 及び頭痛 (3 例 (2.2%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (4 例 (2.9%)、0 例)、無力症 (3 例 (2.2%)、0 例) 及びILD (3 例 (2.2%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺炎 (3 例 (2.2%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (34 例 (25.0%)、6 例 (4.4%))、リパーゼ増加 (18 例 (13.2%)、6 例 (4.4%))、アミラーゼ増加 (9 例 (6.6%)、2 例 (1.5%))、高血圧 (8 例 (5.9%)、0 例)、発熱 (5 例 (3.7%)、1 例 (0.7%))、頭痛 (4 例 (2.9%)、0 例) 及び背部痛 (3 例 (2.2%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (21 例 (15.4%)、2 例 (1.5%))、リパーゼ増加 (9 例 (6.6%)、1 例 (0.7%))、アミラーゼ増加 (6 例 (4.4%)、0 例) 及び高血圧 (3 例 (2.2%)、0 例) であった。疾患進行を除いて、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、悪心 55 例 (50.0%)、下痢 50 例 (45.5%)、咳嗽 45 例 (40.9%)、頭痛 43 例 (39.1%)、血中 CPK 増加 39 例 (35.5%)、嘔吐及び疲労各 38 例 (34.5%)、高血圧及び呼吸困難各 30 例 (27.3%)、食欲減退 27 例 (24.5%)、筋痙縮及び背部痛各 26 例 (23.6%)、便秘 25 例 (22.7%)、AST 増加 22 例 (20.0%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、血中 CPK 増加 16 例 (14.5%)、高血圧 10 例 (9.1%)、新生物進行 9 例 (8.2%)、リパーゼ増加及び肺炎各 6 例 (5.5%)、悪性胸水、肺臓炎及び ALT 増加各 4 例 (3.6%)、低ナトリウム血症、低酸素症、肺塞栓症、AST 増加、インフルエンザ様疾患及び認知障害各 3 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 10 例 (9.1%)、新生物進行及び肺臓炎各 9 例 (8.2%)、悪性胸水 4 例 (3.6%)、呼吸困難 3 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、血中 CPK

増加 10 例 (9.1%)、肺臓炎 8 例 (7.3%)、心電図 QT 延長 5 例 (4.5%)、嘔吐及びリパーゼ増加各 4 例 (3.6%)、新生物進行、肺炎、アミラーゼ増加、悪心、紅斑性皮疹及び高血圧各 3 例 (2.7%) であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加 7 例 (6.4%) であった。疾患進行を除いて、発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

以上の結果より、本薬の安全性プロファイルについて、ALK-TKI による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした ALTA-1L 試験と、クリゾチニブによる治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした ALTA 試験との間で明確な差異はないと考える。

また、申請者は、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験の成績を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者 (ALTA 試験の B 群) と比較して日本人患者 (2001 試験) で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中 CPK 増加 (日本人患者 55 例 (76.4%)、外国人患者 39 例 (35.5%)、以下、同順)、高血圧 (29 例 (40.3%)、30 例 (27.3%))、リパーゼ増加 (24 例 (33.3%)、20 例 (18.2%))、アミラーゼ増加 (22 例 (30.6%)、20 例 (18.2%))、口内炎 (20 例 (27.8%)、9 例 (8.2%)) 及び発疹 (13 例 (18.1%)、2 例 (1.8%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加 (10 例 (13.9%)、6 例 (5.5%))、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (12 例 (16.7%)、10 例 (9.1%))、リパーゼ増加 (8 例 (11.1%)、4 例 (3.6%)) 及び高血圧 (7 例 (9.7%)、3 例 (2.7%)) であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、減量に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALTA-1L 試験において、クリゾチニブ群と比較して本薬群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象が認められたものの、本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。ALTA-1L 試験において、クリゾチニブ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象に関しては、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、2001 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、現時点において本薬の安全性に明確な国内外差は認められておらず、休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。以上を踏まえ、本薬の安全性について、前治療歴の有無で明確な差異はないと判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められていないこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は Grade 2 以下であったこと。

機構は、以下の項では、ALTA-1L 試験、ALTA 試験及び 2001 試験における安全性の結果を基に、ALTA-1L 試験においてクリゾチニブ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、ALTA 試験と比較して

2001 試験で発現率が高かった有害事象、並びに本薬と同様の作用機序を有する ALK-TKI（アレクチニブ、ロルラチニブ等）で注意が必要とされている有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.2 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における ILD の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 ILD の発現状況（ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験		2001 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例		72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	7 (5.1)	4 (2.9)	3 (2.2)	1 (0.7)	12 (10.9)	5 (4.5)	6 (8.3)	1 (1.4)
肺臓炎	5 (3.7)	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.7)	10 (9.1)	4 (3.6)	5 (6.9)	1 (1.4)
ILD	3 (2.2)	2 (1.5)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.4)	0
放射線性肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

ALTA-1L 試験において、重篤な ILD は本薬群で 5/136 例 (3.7% : ILD 3 例、肺臓炎 2 例)、クリゾチニブ群で 2/137 例 (1.5% : 肺臓炎 2 例) に認められ、うち、本薬群の 5 例 (ILD 3 例及び肺臓炎 2 例)、クリゾチニブ群の 1 例 (肺臓炎 1 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は本薬群で 5/136 例 (3.7% : 肺臓炎 3 例、ILD 2 例)、クリゾチニブ群で 1/137 例 (0.7% : 肺臓炎 1 例) に認められた。休薬に至った ILD は本薬群で 5/136 例 (3.7% : 肺臓炎 3 例、ILD 2 例)、クリゾチニブ群で 1/137 例 (0.7% : 肺臓炎 1 例) に認められた。減量に至った ILD は本薬群で 3/136 例 (2.2% : 肺臓炎 2 例、ILD 1 例)、クリゾチニブ群で 1/137 例 (0.7% : 肺臓炎 1 例) に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、重篤な ILD は 10/110 例 (9.1% : 肺臓炎 9 例、放射線肺臓炎 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は 4/110 例 (3.6% : 肺臓炎 3 例、放射線肺臓炎 1 例) に認められた。休薬に至った ILD は 10/110 例 (9.1% : 肺臓炎 8 例、ILD 及び放射線肺臓炎各 1 例) に認められた。減量に至った ILD は 2/110 例 (1.8% : 肺臓炎 2 例) に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。

2001 試験において、重篤な ILD は 6/72 例 (8.3% : 肺臓炎 5 例、ILD 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は 2/72 例 (2.8% : 肺臓炎 2 例) に認められた。休薬に至った ILD は 6/72 例 (8.3% : 肺臓炎 5 例、ILD 1 例) に認められた。減量に至った ILD は 2/72 例 (2.8% : 肺臓炎 2 例) に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 8 (3~417)、3.5 (2~393) 及び 93 (12~220) であった。

また、ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験において、本薬投与により、重篤な ILD (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は

表 30 のとおりであった。

表 30 重篤なILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ALTA-1L 試験	男	7●	ILD	3	3	12	休薬	回復
	男	5●	ILD	4	3	30	中止	未回復
	男	8●	肺臓炎	2	8	15	休薬/減量	回復
			肺臓炎	3	27	3	中止	回復
	男	7●	ILD	2	417	27	休薬/減量	回復
	女	5●	肺臓炎	3	8	8	中止	回復
	女	6●	放射線肺臓炎	4	2	6	休薬	回復
	男	4●	肺臓炎	3	3	7	中止	回復
	男	6●	肺臓炎	3	4	8	中止	回復
	女	7●	肺臓炎	2	2	7	休薬	回復
女	4●	肺臓炎	2	56	26	休薬	回復	
ALTA 試験	女	2●	肺臓炎	1	165	22	休薬	回復
			肺臓炎	1	205	13	休薬/減量	回復
	女	5●	肺臓炎	2	2	11	不明	回復
	女	6●	肺臓炎	2	2	3	不明	回復
	男	7●	肺臓炎	3	6	15	休薬	回復*2
	男	6●	肺臓炎	3	412*1	8	不明	回復
	男	5●	肺臓炎	2	72	8	休薬/減量	回復
	男	5●	肺臓炎	1	114	12	休薬	回復
			肺臓炎	2	127	6	中止	回復
	女	3●	ILD	1	220	19	休薬	回復
ILD			2	239	不明	休薬	未回復	
女	6●	肺臓炎	2	35	8	休薬/減量	回復	
女	3●	肺臓炎	1	169	不明	休薬	未回復	
女	6●	肺臓炎	3	15	不明	中止	回復	

*1：本薬投与開始後第 393 日目に肺臓炎（Grade2）が認められ、当該事象は軽快したものの、その後肺臓炎（Grade 3）が認められた。*2：後遺症あり。

機構は、本薬投与によるILDの発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ALTA-1Lの本薬群及びALTA試験のB群において、本薬投与による肺関連有害事象⁴²⁾がそれぞれ4/136例（2.9%）及び9/110例（8.2%）に認められ、本薬投与によるILDは投与開始後9日以内に発現する割合が高い傾向が認められた。また、当該肺関連有害事象⁴²⁾のリスク因子について、ALTA試験での安全性の評価対象（219例）の情報に基づき検討した結果⁴³⁾、①年齢及び②前治療であるクリゾチニブの最終投与から本薬の初回投与までの期間（7日間以上、7日間未満）がリスク因子として同定された。当該リス

42) ①本薬の投与開始から14日以内、②本薬を増量してから14日以内、又は③本薬を7日以上休薬した後に投与再開してから14日以内に発現した呼吸困難、低酸素症、咳嗽、肺炎等の肺関連有害事象と定義された。

43) リスク因子の候補として、年齢、前治療であるクリゾチニブの最終投与から本薬の投与開始までの期間、過去の化学療法歴、初回診断から本薬投与開始までの期間、進行・再発の診断からの本薬投与開始までの期間、本薬投与開始時における測定可能な標的病変の長径の和及び本薬投与開始時における測定可能な肺の標的病変の長径の和の7項目が設定され、多変量ロジスティック回帰モデルによる変数選択等に基づき、各項目と当該肺関連有害事象との関連について検討された。

ク因子について、①10歳上昇についてのオッズ比 [95%CI] 及び②7日間以上に対する7日間未満のオッズ比 [95%CI] はそれぞれ①2.10 [1.21, 3.64] 及び②3.88 [1.10, 13.68] であり、高齢者又は前治療であるクリゾチニブとの治療間隔が7日未満であった場合においてILDが発現しやすい傾向が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①ILD は ALK-TKI の投与により発現することが知られている有害事象であること、②提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが認められていること、③他のALK-TKIによるILDと比較して早期に発現する例が多い傾向であること等を考慮すると、本薬の投与に際してILDの発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際しては、併存疾患及び既往歴の有無等を確認し適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中における臨床症状や画像検査等のモニタリングを継続的に行い、当該事象が発現した場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 肺炎（膵酵素増加を含む）

申請者は、本薬投与による肺炎（膵酵素増加を含む、以下、同様）について、以下のように説明している。

肺炎として、MedDRA SMQの「急性肺炎」のカテゴリA及びB⁴⁴⁾に該当する事象を集計した。

ALTA-1L試験、ALTA試験のB群及び2001試験における肺炎の発現状況は表31のとおりであった。

表31 肺炎の発現状況（ALTA-1L試験、ALTA試験のB群及び2001試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L試験				ALTA試験		2001試験	
	本薬群 136例		クリゾチニブ群 137例		B群 110例		72例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肺炎	36 (26.5)	23 (16.9)	26 (19.0)	10 (7.3)	28 (25.5)	8 (7.3)	36 (50.0)	11 (15.3)
リパーゼ増加	31 (22.8)	19 (14.0)	21 (15.3)	9 (6.6)	20 (18.2)	6 (5.5)	24 (33.3)	10 (13.9)
アミラーゼ増加	24 (17.6)	8 (5.9)	12 (8.8)	2 (1.5)	20 (18.2)	2 (1.8)	22 (30.6)	3 (4.2)
高アミラーゼ血症	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0

ALTA-1L試験において、重篤な肺炎は本薬群で1/136例（0.7%：リパーゼ増加1例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った肺炎は本薬群で21/136例（15.4%：リパーゼ増加18例、アミラーゼ増加9例、高アミラーゼ血症2例（重複あり））、クリゾチニブ群で8/137例（5.8%：リパーゼ増加6例、アミラーゼ増加2例）に認められた。減量に至った肺炎は本薬群で13/136例（9.6%：リパーゼ増加9例、アミラーゼ増加6例（重複あり））、クリゾチニブ群で1/137例（0.7%：リパーゼ増加1例）に認められた。死亡に至った肺炎及び投与中止に至った肺炎は認められなかった。

ALTA試験のB群において、休薬に至った肺炎は6/110例（5.5%：リパーゼ増加4例、アミラーゼ増加3例（重複あり））に認められた。減量に至った肺炎は4/110例（3.6%：リパーゼ増加2例、アミラー

⁴⁴⁾ 「カレン徴候」、「グレイ・ターナー徴候」、「遺伝性肺炎」、「膵嚢胞ドレナージ」、「膵フレグモーネ」、「膵仮性動脈瘤」、「膵仮性嚢胞」、「膵仮性嚢胞ドレナージ」、「膵腎症候群」、「アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常」、「抱合ビリルビン異常」、「血中ビリルビン増加」、「血中トリプシン増加」、「高ビリルビン血症」、「尿中リパーゼ増加」及び「膵核磁気共鳴画像」は除外した。

ゼ増加及び高リパーゼ血症各 1 例) に認められた。死亡に至った膵炎、重篤な膵炎及び投与中止に至った膵炎は認められなかった。

2001 試験において、重篤な膵炎は 1/72 例 (1.4% : アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った膵炎は 9/72 例 (12.5% : リパーゼ増加 8 例、アミラーゼ増加 3 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った膵炎は 3/72 例 (4.2% : リパーゼ増加及びアミラーゼ増加各 2 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った膵炎及び投与中止に至った膵炎は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における膵炎の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 43.5 (8~808)、37.5 (15~729) 及び 15 (7~198) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な膵炎 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表 32 重篤な膵炎 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ALTA-1L 試験	女	60	NSCLC	リパーゼ増加	3	16	11	休薬	回復
				アミラーゼ増加	4	44	7	休薬/ 減量	回復
2001 試験	女	50	NSCLC	リパーゼ増加	4	44	12	休薬/ 減量	回復
				膵炎	3	539	不明	中止	未回復
101 試験	女	50	NSCLC	膵炎	不明	不明	1	休薬	回復
	女	40	NSCLC	アミラーゼ増加	3	107	17	休薬	回復
compassionate use	男	60	NSCLC	急性膵炎	不明	67	不明	中止	不明
	女	50	肺癌	リパーゼ増加	4	36	28	中止	回復
				リパーゼ増加	不明	不明	不明	減量	回復
	女	50	NSCLC	アミラーゼ増加	3	462	不明	減量	不明
	男	60	NSCLC	リパーゼ増加	不明	不明	不明	中止	不明
海外製造販売後	女	60	不明	膵炎	5	不明	不明	中止	死亡
	女	50	肺腺癌	高リパーゼ血症	不明	133	5	中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った膵炎及び重篤な膵炎を発現した患者は限られているものの、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で膵酵素増加が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては膵炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況等について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.4 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のよう説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQの「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」に該当する事象⁴⁵⁾を集計した。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における肝機能障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で1%以上に認められた肝機能障害の発現状況
(ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験		2001 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例		72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	46 (33.8)	12 (8.8)	60 (43.8)	21 (15.3)	27 (24.5)	6 (5.5)	30 (41.7)	3 (4.2)
ALT 増加	29 (21.3)	5 (3.7)	48 (35.0)	14 (10.2)	18 (16.4)	4 (3.6)	13 (18.1)	0
AST 増加	35 (25.7)	5 (3.7)	36 (26.3)	9 (6.6)	22 (20.0)	3 (2.7)	21 (29.2)	1 (1.4)
血中 ALP 増加	16 (11.8)	4 (2.9)	17 (12.4)	1 (0.7)	6 (5.5)	1 (0.9)	10 (13.9)	1 (1.4)
GGT 増加	3 (2.2)	2 (1.5)	8 (5.8)	3 (2.2)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (2.8)	1 (1.4)
低アルブミン血症	1 (0.7)	0	10 (7.3)	1 (0.7)	2 (1.8)	0	2 (2.8)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.5)	0	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.5)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.8)	2 (1.8)	6 (8.3)	1 (1.4)

ALTA-1L 試験において、重篤な肝機能障害は本薬群で 3/136 例 (2.2% : ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ異常、肝細胞損傷及び胆汁うっ滞各 1 例 (重複あり))、クリゾチニブ群で 2/137 例 (1.5% : ALT 増加、腹水及び薬物性肝障害各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 2 例 (トランスアミナーゼ異常及び肝細胞損傷各 1 例)、クリゾチニブ群の 1 例 (ALT 増加及び薬物性肝障害各 1 例 (重複あり)) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は、本薬群 1/136 例 (0.7% : ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、クリゾチニブ群で 3/137 例 (2.2% : ALT 増加 3 例、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った肝機能障害は本薬群で 13/136 例 (9.6% : ALT 増加 7 例、AST 増加 5 例、血中 ALP 増加 2 例、GGT 増加、トランスアミナーゼ上昇、トランスアミナーゼ異常、肝毒性、肝細胞損傷、胆汁うっ滞及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例 (重複あり))、クリゾチニブ群で 18/137 例 (13.1% : ALT 増加 17 例、AST 増加 8 例、GGT 増加、AST 異常、ALT 異常及び薬物性肝障害各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った肝機能障害は本薬群で 6/136 例 (4.4% : AST 増加 3 例、ALT 増加 2 例、GGT 増加、肝細胞損傷、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加及び高トランスアミナーゼ血症各 1 例 (重複あり))、クリゾチニブ群で 9/137 例 (6.6% : ALT 増加 8 例、AST 増加、AST 異常及び ALT 異常各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

⁴⁵⁾ 「5-ヌクレオチダーゼ上昇」、「アンモニア異常」、「アンモニア増加、血中コリンエステラーゼ異常」、「血中コリンエステラーゼ減少プロモスルフォタレイン検査異常」、「カイザー・フライシャー輪」、「ロイシンアミノペプチダーゼ上昇」、「レチノール結合蛋白減少」、「胆汁量減少」、「胆汁量異常」、「門脈圧上昇」、「胆道気腫」、「総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比」、「門脈血流減少」、「チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加」、「尿中ウロビリノーゲン増加」、「尿中ウロビリノーゲン減少」、「胆汁性腹水」、「肝内鉄濃度異常」、「肝内鉄濃度増加」、「肝コンピュータ断層撮影」、「チャイルド・ピュー・ターコットスコア異常」、「白色乳頭様所見」及び「磁気共鳴プロトン密度脂肪率測定」は除外した。

ALTA 試験の B 群において、重篤な肝機能障害は 3/110 例 (2.7% : 肝機能異常 2 例、胆汁うっ滞性黄疸 1 例) に認められ、うち、肝機能異常 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った肝機能障害は 4/110 例 (3.6% : AST 増加及び ALT 増加各 2 例、肝機能異常及び胆汁うっ滞性黄疸各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った肝機能障害は 1/110 例 (0.9% : 肝機能異常 1 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

2001 試験において、重篤な肝機能障害は 1/72 例 (1.4% : 肝機能異常 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った肝機能障害は 5/72 例 (6.9% : AST 増加及び肝機能異常各 2 例、GGT 増加、ALT 増加及び血中 ALP 増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った肝機能障害は 2/72 例 (2.8% : GGT 増加、肝機能異常及び血中 ALP 増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 31.5 (1~937)、57 (1~692) 及び 15 (3~83) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な肝機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 34 のとおりであった。

表 34 重篤な肝機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ALTA-1L 試験	女	50	NSCLC	トランスアミナーゼ異常	3	131	11	休薬	回復
	女	60	NSCLC	肝細胞損傷	3	24	10	休薬/ 減量	回復
ALTA 試験	女	20	NSCLC	肝機能異常	3	253	44	不明	未回復
2001 試験	女	50	NSCLC	肝機能異常	2	44	7	休薬/ 減量	回復
101 試験	男	50	NSCLC	ALT 増加	3	52	4	中止	回復
	女	60	NSCLC	ALT 増加	3	138	12	中止	回復

なお、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者は限られているものの、本薬投与により一定の発現率で肝機能障害が認められていることから、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 徐脈

申請者は、本薬投与による徐脈について、以下のように説明している。

徐脈として、MedDRA PT の「徐脈」、「中枢性徐脈」、「心拍数減少」、「洞性徐脈」、「徐脈性不整脈」、「房室ブロック」、「完全房室ブロック」、「第一度房室ブロック」及び「第二度房室ブロック」に該当する事象を集計した。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における徐脈の発現状況は表 35 のとおりであった。なお、2001 試験において、徐脈は認められなかった。

表 35 徐脈の発現状況 (ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
徐脈	16 (11.8)	1 (0.7)	32 (23.4)	0	5 (4.5)	0
徐脈	11 (8.1)	1 (0.7)	21 (15.3)	0	2 (1.8)	0
洞性徐脈	8 (5.9)	0	11 (8.0)	0	3 (2.7)	0
心拍数減少	0	0	1 (0.7)	0	0	0
房室ブロック	0	0	1 (0.7)	0	0	0

ALTA-1L 試験において、重篤な徐脈は本薬群で 1/136 例 (0.7%：徐脈 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った徐脈は本薬群で 2/136 例 (1.5%：徐脈 2 例) に認められた。休薬に至った徐脈は本薬群で 3/136 例 (2.2%：徐脈 3 例)、クリゾチニブ群で 4/137 例 (2.9%：徐脈 4 例、房室ブロック 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った徐脈は本薬群で 1/136 例 (0.7%：徐脈 1 例)、クリゾチニブ群で 3/137 例 (2.2%：徐脈 3 例、洞性徐脈 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った徐脈は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、死亡に至った徐脈、重篤な徐脈、投与中止に至った徐脈、休薬に至った徐脈及び減量に至った徐脈は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群及び ALTA 試験の B 群における徐脈の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 85 (8~965) 及び 15 (1~84) であった。

なお、ALTA-1L 試験及び ALTA 試験の B 群において徐脈を認めた患者のうち、本薬開始後から徐脈の回復までの期間に徐脈の症状と考えられる、心窩部不快感、胸部不快感、呼吸困難、労作性呼吸困難、転倒、動悸、浮動性めまい、失神及び体位性めまいの症状を発現した患者は、それぞれ 6/16 例 (37.5%) 及び 4/5 例 (80.0%) であった。両群において低血圧を伴う徐脈は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な徐脈 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 36 のとおりであった。

表 36 重篤な徐脈 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ALTA-1L 試験	男	40	NSCLC	徐脈	3	17	4	休薬	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験等における徐脈の発現例数は限られていること等から、本薬投与による徐脈の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床症状を伴う徐脈を認めていること、既存の ALK-TKI (クリゾチニブ) において徐脈は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際しては徐脈の発現に注意が必要である。したがって、徐脈の発現状況等について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 QT 間隔延長

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

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

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における QT 間隔延長の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37 QT 間隔延長の発現状況（ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験		2001 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例		72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長	7 (5.1)	2 (1.5)	8 (5.8)	0	8 (7.3)	1 (0.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
心電図 QT 延長	7 (5.1)	2 (1.5)	8 (5.8)	0	8 (7.3)	1 (0.9)	1 (1.4)	1 (1.4)

ALTA-1L 試験において、休薬に至った QT 間隔延長は本薬群で 2/136 例 (1.5%: 心電図 QT 延長 2 例)、クリゾチニブ群で 2/137 例 (1.5%: 心電図 QT 延長 2 例) に認められた。減量に至った QT 間隔延長はクリゾチニブ群で 1/137 例 (0.7%: 心電図 QT 延長 1 例) に認められた。死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長及び投与中止に至った QT 間隔延長は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、休薬に至った QT 間隔延長は 5/110 例 (4.5%: 心電図 QT 延長 5 例) に認められた。減量に至った QT 間隔延長は 2/110 例 (1.8%: 心電図 QT 延長 2 例) に認められた。死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長及び投与中止に至った QT 間隔延長は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った QT 間隔延長は 1/72 例 (1.4%: 心電図 QT 延長 1 例) に認められた。減量に至った QT 間隔延長は 1/72 例 (1.4%: 心電図 QT 延長 1 例) に認められた。死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長及び投与中止に至った QT 間隔延長は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 143 (1~841)、309 (30~673) 及び 169 であった。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験及び 2001 試験では、定期的に 12 誘導心電図検査が実施された。また、ALTA-1L 試験及び ALTA 試験ではスクリーニング時に QTcF 値が 450 ms を超える患者は組入れから除外され、QT 又は QTc 間隔延長作用を示す薬剤との併用は注意することとされた。ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における本薬投与による QTcF の変化は、表 38 のとおりであった。なお、QTcF 値の変化が認められた患者のうち、重篤な QT/QTc 間隔延長に関連する症状を発現した患者は認められなかった。

表 38 本薬投与による QTcF 値の変化 (ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)		
	ALTA-1L 試験	ALTA 試験	2001 試験
	本薬群 136 例	B 群 110 例	72 例
最大値			
>480 ms	8 (5.9)	7 (6.4)	2 (2.8)
>500 ms	4 (2.9)	3 (2.7)	1 (1.4)
>550 ms	1 (0.7)	0	1 (1.4)
ベースラインからの増加 (最大値)			
>30 ms	52 (38.2)	37 (33.6)	15 (20.8)
>60 ms	11 (8.1)	13 (11.8)	1 (1.4)
>100 ms	3 (2.2)	5 (4.5)	1 (1.4)
ベースラインからの増加 (最大値) の平均値 [90%CI] (ms)	26.6 [22.4, 30.7]	28.9 [22.6, 35.3]	18.5 [14.0, 23.0]

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により発現した QT 間隔延長の大部分は Grade 2 以下であり、死亡に至った QT 間隔延長及び重篤な QT 間隔延長が認められていないものの、ALTA-1L 試験及び ALTA 試験では QT 間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本薬投与後に QTcF 値がベースラインから 60 ms 以上増加している患者が複数例認められていること等を考慮すると、本薬投与に際しては QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、QT 間隔延長の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 視覚障害

申請者は、本薬投与による視覚障害について、以下のように説明している。

視覚障害として、MedDRA SMQ の「角膜障害 (広域)」、「網膜障害 (広域)」、「緑内障 (広域)」、「水晶体障害 (広域)」及び「視神経障害 (広域)」⁴⁶⁾、MedDRA HLGT の「視覚障害」並びに MedDRA PT の「アルコール性弱視」、「先天性弱視」、「先天性失明」、「先天性夜盲」、「眼球摘除」、「神経学的無視症候群」、「亜急性脊髄視神経ニューロパチー」、「先天性視力低下」、「視交差症候群」、「先天性近視」、「視覚皮質萎縮」、「視覚保続」、「アーレン症候群」、「先天性乱視」、「視覚成熟遅延」、「クニースト骨異形成症」及び「異常光視症」に該当する事象を集計した。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における視覚障害の発現状況は表 39 のとおりであった。

⁴⁶⁾ 「バセドウ病」、「網膜生検異常」、「角膜縫合」、「角膜縫合部除去」、「眼内異物」、「多発性硬化症」、「神経眼科学的検査異常」、「眼窩形成」、「細隙灯試験異常」、「側頭動脈炎」、「ビタミン A 欠乏」、「多発性硬化症再発」、「エイズ網膜症」、「再発寛解型多発性硬化症」、「二次性進行型多発性硬化症」、「一次性進行型多発性硬化症」、「マールブルグ型多発性硬化症」、「マリン・レンハルト症候群」、「眼球コレステロール沈着症」、「眼処置合併症」、「検影法異常」及び「マイクロ眼瞼剥離術」は除外した。

表 39 いずれかの群で2%以上に認められた視覚障害の発現状況 (ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験		2001 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例		72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
視覚障害	16 (11.8)	0	76 (55.5)	1 (0.7)	22 (20.0)	3 (2.7)	7 (9.7)	0
霧視	7 (5.1)	0	13 (9.5)	0	9 (8.2)	0	1 (1.4)	0
ドライアイ	3 (2.2)	0	2 (1.5)	0	0	0	2 (2.8)	0
眼痛	2 (1.5)	0	3 (2.2)	0	2 (1.8)	0	1 (1.4)	0
光視症	1 (0.7)	0	28 (20.4)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	0	0
羞明	1 (0.7)	0	5 (3.6)	0	1 (0.9)	0	0	0
視力低下	1 (0.7)	0	3 (2.2)	0	2 (1.8)	0	0	0
視力障害	0	0	23 (16.8)	0	4 (3.6)	0	1 (1.4)	0
硝子体浮遊物	0	0	4 (2.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
複視	0	0	3 (2.2)	0	3 (2.7)	0	0	0
夜盲	0	0	3 (2.2)	0	0	0	0	0
視野欠損	0	0	3 (2.2)	0	0	0	0	0
白内障	0	0	1 (0.7)	0	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (1.4)	0

ALTA-1L 試験において、休薬に至った視覚障害はクリゾチニブ群で 1/137 例 (0.7% : 光視症 1 例) に認められた。死亡に至った視覚障害、重篤な視覚障害、投与中止に至った視覚障害及び減量に至った視覚障害は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、重篤な視覚障害は 1/110 例 (0.9% : 黄斑浮腫 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った視覚障害は 2/110 例 (1.8% : 網膜浮腫及び黄斑浮腫各 1 例) に認められた。減量に至った視覚障害は 2/110 例 (1.8% : 網膜浮腫及び黄斑浮腫各 1 例) に認められた。死亡に至った視覚障害及び投与中止に至った視覚障害は認められなかった。

2001 試験において、死亡に至った視覚障害、重篤な視覚障害、投与中止に至った視覚障害、休薬に至った視覚障害及び減量に至った視覚障害は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における視覚障害の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 58 (7~775)、129.5 (1~604) 及び 72 (9~345) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な視覚障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 重篤な視覚障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ALTA 試験	男	6●	NSCLC	黄斑浮腫	3	89	36	休薬	回復
				黄斑浮腫	2	273	387	休薬/減量	未回復
海外製造販売後	男	5●	肺癌	失明	不明	不明	不明	中止	不明
	女	8●	肺癌	霧視	不明	不明	不明	継続	不明
	女	6●	肺癌	霧視	不明	21	不明	減量	軽快
	女	6●	腺癌	視力障害	1	不明	不明	不明	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験等における視覚障害の発現例数は限られていること等から、本薬投与による視覚障害の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬の臨床試験及び海外の製

造販売後の使用経験において本薬投与との因果関係が否定できない重篤な視覚障害が報告されていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては視覚障害の発現に注意が必要である。したがって、視覚障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQ の「高血圧（狭域）」に該当する事象を集計した。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における高血圧の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 高血圧の発現状況 (ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験		2001 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例		72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	44 (32.4)	17 (12.5)	11 (8.0)	4 (2.9)	31 (28.2)	11 (10.0)	29 (40.3)	8 (11.1)
高血圧	43 (31.6)	16 (11.8)	11 (8.0)	4 (2.9)	30 (27.3)	10 (9.1)	29 (40.3)	8 (11.1)
収縮期高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
拡張期高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0

ALTA-1L 試験において、休薬に至った高血圧は本薬群で 8/136 例 (5.9%: 高血圧 8 例) に認められた。減量に至った高血圧は本薬群で 3/136 例 (2.2%: 高血圧 3 例) に認められた。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、重篤な高血圧は 1/110 例 (0.9%: 高血圧 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った高血圧は 3/110 例 (2.7%: 高血圧 3 例) に認められた。減量に至った高血圧は 1/110 例 (0.9%: 高血圧 1 例) に認められた。死亡に至った高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った高血圧は 7/72 例 (9.7%: 高血圧 7 例) に認められた。減量に至った高血圧は 4/72 例 (5.6%: 高血圧 4 例) に認められた。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における高血圧の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 85 (1~786)、71 (1~824)、及び 23 (5~280) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な高血圧 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42 重篤な高血圧（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
ALTA 試験	女	30	NSCLC	高血圧	2	254	2	休薬	回復
2002 試験	男	50	NSCLC	高血圧	3	43	16	中止	回復
compassionate use	男	60	NSCLC	血圧上昇	不明	92	不明	継続	不明
	不明	不明	NSCLC	高血圧	3	不明	不明	不明	不明
海外製造販売後	男	30	肺腺癌	高血圧	不明	11	不明	中止	回復
	不明	不明	不明	高血圧	不明	不明	不明	不明	不明
	女	60	NSCLC	高血圧	4	25	不明	中止	軽快
	女	90	NSCLC	高血圧	不明	不明	不明	中止	不明
	女	80	NSCLC	高血圧	不明	57	不明	中止	回復
	女	70	NSCLC	高血圧	不明	67	不明	継続	軽快
	女	不明	肺癌	高血圧	不明	不明	不明	中止	回復
	男	40	肺癌	高血圧	不明	不明	不明	継続	未回復
	女	30	肺癌	血圧上昇	不明	不明	不明	中止	不明
	女	50	肺腺癌	高血圧	不明	133	3	中止	回復
女	70	NSCLC	高血圧	4	不明	不明	中止	未回復	

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬の投与中止に至った患者は認められず、重篤な有害事象を発現した患者も限られているものの、本薬投与により高頻度で高血圧が認められていることを考慮すると、本薬の投与による高血圧の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 高血糖・糖尿病

申請者は、本薬投与による高血糖・糖尿病について、以下のように説明している。

高血糖・糖尿病として、MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症（狭域）」に該当する事象を集計した。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における高血糖・糖尿病の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 高血糖・糖尿病の発現状況（ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験		2001 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例		72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血糖・糖尿病	12 (8.8)	2 (1.5)	7 (5.1)	1 (0.7)	15 (13.6)	2 (1.8)	3 (4.2)	0
高血糖	7 (5.1)	1 (0.7)	6 (4.4)	1 (0.7)	9 (8.2)	1 (0.9)	2 (2.8)	0
血中ブドウ糖増加	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0	2 (1.8)	0	0	0
糖尿病	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0
グリコヘモグロビン増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0

ALTA-1L 試験において、休薬に至った高血糖・糖尿病は本薬群で 1/136 例 (0.7% : 高血糖 1 例) に認められた。死亡に至った高血糖・糖尿病、重篤な高血糖・糖尿病、減量に至った高血糖・糖尿病及び投与中止に至った高血糖・糖尿病は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、重篤な高血糖・糖尿病は 1/110 例（0.9%：高血糖 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った高血糖・糖尿病、休薬に至った高血糖・糖尿病、減量に至った高血糖・糖尿病及び投与中止に至った高血糖・糖尿病は認められなかった。

2001 試験において、死亡に至った高血糖・糖尿病、重篤な高血糖・糖尿病、投与中止に至った高血糖・糖尿病、休薬に至った高血糖・糖尿病及び減量に至った高血糖・糖尿病は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における高血糖・糖尿病の初回発現時期の中央値（範囲）（日）は、それぞれ 161.5（14～808）、120（1～729）及び 56（18～142）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な高血糖・糖尿病（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 44 のとおりであった。

表 44 重篤な高血糖・糖尿病（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101 試験	女	70	肺癌	高血糖	3	48	6	休薬	回復
海外製造販売後	女	不明	肺癌	血中ブドウ糖増加	不明	不明	不明	中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における高血糖・糖尿病の発現例数は限られていること等から、本薬投与による高血糖・糖尿病の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において本薬投与との因果関係が否定できない重篤な高血糖・糖尿病が報告されていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては高血糖・糖尿病の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血糖・糖尿病の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 筋関連事象（検査値異常を含む）

申請者は、本薬投与による筋関連事象（検査値異常を含む、以下、同様）について、以下のように説明している。

筋関連事象として、MedDRA PT の「筋壊死」、「血中ミオグロビン増加」、「血中ミオグロビン陽性」、「尿中ミオグロビン陽性」、「ミオグロビン血症」、「ミオグロビン尿」、「ミオパチー」、「中毒性ミオパチー」、「壊死性筋炎」、「横紋筋融解症」、「筋生検異常」、「筋不快感」、「筋障害」、「筋肉疲労」、「筋力低下」、「筋骨格不快感」、「筋骨格障害」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「筋炎」、「筋骨格系胸痛」、「血中クレアチン増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「高クレアチン血症」、「血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加」に該当する事象を集計した。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における筋関連事象の発現状況は表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で2%以上に認められた筋関連事象の発現状況
(ALTA-1L 試験、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)							
	ALTA-1L 試験				ALTA 試験		2001 試験	
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例		B 群 110 例		72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋関連事象	78 (57.4)	34 (25.0)	46 (33.6)	4 (2.9)	63 (57.3)	18 (16.4)	55 (76.4)	14 (19.4)
血中 CPK 増加	63 (46.3)	33 (24.3)	23 (16.8)	2 (1.5)	39 (35.5)	16 (14.5)	55 (76.4)	14 (19.4)
筋骨格痛	13 (9.6)	0	11 (8.0)	0	14 (12.7)	1 (0.9)	3 (4.2)	0
筋肉痛	13 (9.6)	0	10 (7.3)	0	15 (13.6)	0	5 (6.9)	0
筋骨格系胸痛	11 (8.1)	1 (0.7)	11 (8.0)	1 (0.7)	10 (9.1)	0	0	0
筋力低下	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	4 (3.6)	1 (0.9)	0	0

ALTA-1L 試験において、重篤な筋関連事象は本薬群で 1/136 例 (0.7%：筋力低下 1 例)、クリゾチニブ群で 2/137 例 (1.5%：筋力低下及び筋骨格系胸痛各 1 例) に認められ、うち、クリゾチニブ群の 1 例 (筋骨格系胸痛 1 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った筋関連事象は本薬群で 34/136 例 (25.0%：血中 CPK 増加 34 例)、クリゾチニブ群で 7/137 例 (5.1%：血中 CPK 増加 6 例、筋骨格系胸痛 1 例) に認められた。減量に至った筋関連事象は本薬群で 21/136 例 (15.4%：血中 CPK 増加 21 例)、クリゾチニブ群で 2/137 例 (1.5%：血中 CPK 増加 2 例) に認められた。死亡に至った筋関連事象及び投与中止に至った筋関連事象は認められなかった。

ALTA 試験の B 群において、休薬に至った筋関連事象は 10/110 例 (9.1%：血中 CPK 増加 10 例) に認められ、減量に至った筋関連事象は 7/110 例 (6.4%：血中 CPK 増加 7 例) に認められた。死亡に至った筋関連事象、重篤な筋関連事象及び投与中止に至った筋関連事象は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った筋関連事象は 12/72 例 (16.7%：血中 CPK 増加 12 例) に認められ、減量に至った筋関連事象は 7/72 例 (9.7%：血中 CPK 増加 7 例、筋肉痛 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った筋関連事象、重篤な筋関連事象及び投与中止に至った筋関連事象は認められなかった。

ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における筋関連事象の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 57 (1~716)、57 (1~937) 及び 21 (12~421) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な筋関連事象 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46 重篤な筋関連事象 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
compassionate use	女	60	不明	筋肉痛	不明	不明	不明	中止	不明
海外製造販売後	男	70	肺腺癌	筋肉痛	不明	37	63	中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において本薬の投与中止に至った患者は認められず、重篤な有害事象を発現した患者も限られているものの、本薬投与により高頻度で筋関連事象が認められていることを考慮すると、本薬の投与による筋関連事象の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における筋関連事象の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正する旨が説明され、本薬の効能・効果は、「*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」と設定された。また、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨が設定された。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において記載が認められた、NSCLC に対する本薬投与に係る内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.6.2020) :
 - 化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として本薬投与は強く推奨される。
 - クリゾチニブによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療として本薬投与は推奨される。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2018; 29 (Supplement 4) : iv192-iv237) :
 - 化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として本薬投与は推奨される。
 - クリゾチニブによる治療後に増悪した *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療として本薬投与は選択肢の一つである。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ALTA-1L 試験の結果から、本薬は *ALK*-TKI による治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。なお、当該患者に対して既承認の *ALK*-TKI であるクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブとの使い分けについては、それぞれ下記のように考える。

- ALTA-1L 試験の結果等から、本薬はクリゾチニブよりも優先して選択される。

- 現時点において、本薬とアレクチニブ及びセリチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と当該抗悪性腫瘍剤との使い分けは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択される。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

ALTA-1L試験の結果等から、ALK-TKIによる治療歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬の投与は推奨される。

また、ALTA試験及び2001試験の結果を考慮すると、ALK-TKIによる治療後に増悪したALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対しても本薬の投与は推奨される。なお、2001試験のメインコホート及びサブコホートにおいて、前治療として投与されたALK-TKIの種類別における本薬の奏効率の結果は表47のとおりであった。

表47 前治療として投与されたALK-TKIの種類別の最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、BIRC判定、2020年1月22日データカットオフ)

ALK-TKIの種類	例数 (%) 72例	最良総合効果					評価 不能	奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))
		CR	PR	SD	PD			
アレクチニブのみ	39 (54.2)	0	12	18	8	1	12 (30.8 [17.0, 47.6])	
クリゾチニブのみ	8 (11.1)	0	2	4	2	0	2 (25.0 [3.2, 65.1])	
ロルラチニブのみ	2 (2.8)	0	0	0	2	0	0	
アレクチニブ及びクリゾチニブ	12 (16.7)	0	6	4	1	1	6 (50.0 [21.1, 78.9])	
アレクチニブ及びセリチニブ	9 (12.5)	0	2	3	4	0	2 (22.2 [2.8, 60.0])	
セリチニブ及びクリゾチニブ	1 (1.4)	0	0	1	0	0	0	
アレクチニブ、セリチニブ及び クリゾチニブ	1 (1.4)	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])	

*: Clopper-Pearson 法

一方、現時点では、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないことから、術後補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.3 ALK 融合遺伝子検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択において使用する検査について、以下のように説明している。

本薬の臨床的有用性が示されたALTA-1L試験では、アボットジャパン合同会社のFISH法「Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット」ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社のIHC法「ベンタナ OptiView ALK (D5F3)」等により、ALK融合遺伝子陽性と判定された患者が対象とされた。本薬の適応判定の補助を使用目的とするCDxとして申請された「Vysis ALK Break Apart FISHプローブキット」は、ALTA-1L試験に組み入れられた患者の検体を用いた同源性試験により、「ベンタナ OptiView ALK (D5F3)」等との

良好な判定一致率が確認されており、本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能である。

以上より、*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬を使用する際には、「Vysis *ALK* Break Apart FISHプローブキット」を用いて患者選択することが適切であるため、効能・効果に関連する注意の項において、十分な経験を有する病理医又は検査施設で検査を行う旨及び検査にあたっては承認された体外診断薬を使用する旨等を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項の*ALK*融合遺伝子検査に関する記載内容については、下記のように整備した上で注意喚起することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはブリグチニブとして1日1回90 mgを7日間経口投与により開始し、その後、維持量として1日1回180 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項について、以下の旨が設定されていた。

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 副作用以外の理由で14日間以上休薬した後に投与を再開する際に、休薬前の用量が1日90 mgを超えていた場合は、一旦1日90 mgを7日間投与した後に休薬前の用量まで増量すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90 mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準（7.R.5.2 参照）を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。ただし、本薬1日1回90 mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本薬の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90 mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120 mg又は180 mgとすることができる。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

101試験の用量漸増パートにおいて、240 mg QD群の1/6例及び300 mg QD群の1/2例にDLTが認められたこと等を考慮し、本薬のRP2Dは180 mg QD投与とされた。しかしながら、当該試験の拡大パートの180 mg QD群において、本薬の投与開始後早期に発症する中等度～重度の肺関連有害事象が認められたこと等を踏まえ、追加コホートとして90/180 mg QD群が追加された。当該追加コホートでは、投与開始後早期の肺関連有害事象が認められなかったことから、ALTA-1L試験での本薬の用法・用量は90/180 mg QDと設定された。

上記の設定でALTA-1L試験が実施された結果、ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2及び7.R.3参照）。また、同様の設定で2001試験のメインコホートが実施され、本薬の臨床的有用性が認められた（7.R.2.3参照）。

以上より、ALTA-1L試験及び2001試験で設定された用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の用法・用量については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

ALTA-1L試験及び2001試験では、休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する注意の項に当該2試験に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、ALTA-1L試験及び2001試験では、1日1回90mg超の投与量が投与された患者について、14日間以上休薬した場合には、再開後の本薬の投与量は、休薬の理由を問わず少なくとも7日間は90mg QD投与とする旨及び7日間の投与後の投与量は、副作用に関する用量調節基準や患者の状態に応じて本薬の増量が可能である旨が設定されていたことを考慮すると、当該用量調節基準についても添付文書で注意喚起する必要があると考え、用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。ただし、本薬1日1回90mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本薬の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120mg又は180mgとすることができる。

用量レベル

用量レベル	本薬の1日用量（1日1回投与）
レベル2	180 mg
レベル1	120 mg
レベル0	90 mg
レベル-1	60 mg
中止	60 mg で忍容性が得られない場合は、本薬の投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量、中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
	Grade 3 又は 4	投与中止する。
高血圧	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
徐脈	Grade 2 又は 3	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、同一用量で投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬が投与中止・減量されない場合、又は当該併用薬がない場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬がない場合、投与中止する。 再発した場合、投与中止する。
視覚障害	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
CPK 上昇	Grade 3 又は 4 (Grade 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴う)	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
リパーゼ又はアミラーゼ上昇	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
高血糖	適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

ALTA-1L 試験、ALTA 試験及び 2001 試験において、ILD が一定の発現率で認められていること(7.R.3.2 参照)、重篤な転帰をたどる可能性が高い事象であること等を踏まえ、安全性検討事項として ILD を設定し、ILD のリスク因子を探索することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の調査予定症例数については、ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験における ILD の発現率、及び臨床試験において同定されたリスク因子（高齢者等）を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、ALTA-1L 試験の本薬群、ALTA 試験の B 群及び 2001 試験において、ILD は概ね本薬投与後 6 カ月以内に発現していること等を考慮し、6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査について、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえると、ILD のリスク因子について検討することは重要であると考えことから、本調査の安全性検討事項については、申請者の計画どおり ILD を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数については、臨床試験において同定されたリスク因子（高齢者及び前治療であるクリゾチニブとの治療間隔が 7 日未満）も含め、それ以外の因子に関しても一定の検討が可能となるよう、再検討する必要があると判断した。

観察期間については、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が本薬投与後 6 カ月以降にも発現していること等を踏まえ、6 カ月より長く設定する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（2001 試験）

有害事象は①安全性評価パート 9/9 例（100%）、並びに拡大パートの②メインコホート 47/47 例（100%）及び③サブコホート 16/16 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、① 9/9 例（100%）、② 47/47 例（100%）及び③ 15/16 例（93.8%）に認められた。①～③のいずれかで発現率が 25%以上の有害事象は表 48 のとおりであった。

表 48 発現率が 25%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA version 22.0)	例数 (%)					
	安全性評価パート		拡大パート			
			メインコホート		サブコホート	
	9 例		47 例		16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	5 (55.6)	47 (100)	31 (66.0)	16 (100)	10 (62.5)
胃腸障害						
下痢	3 (33.3)	0	19 (40.4)	0	9 (56.3)	0
悪心	5 (55.6)	0	16 (34.0)	0	6 (37.5)	0
口内炎	4 (44.4)	0	11 (23.4)	1 (2.1)	5 (31.3)	0
嘔吐	1 (11.1)	0	7 (14.9)	0	4 (25.0)	1 (6.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	3 (33.3)	0	5 (10.6)	0	3 (18.8)	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	1 (11.1)	0	3 (6.4)	0	5 (31.3)	0
臨床検査						
血中 CPK 増加	8 (88.9)	3 (33.3)	37 (78.7)	9 (19.1)	10 (62.5)	2 (12.5)
リパーゼ増加	5 (55.6)	2 (22.2)	14 (29.8)	6 (12.8)	5 (31.3)	2 (12.5)
アミラーゼ増加	4 (44.4)	0	16 (34.0)	2 (4.3)	2 (12.5)	1 (6.3)
AST 増加	6 (66.7)	0	13 (27.7)	1 (2.1)	2 (12.5)	0

SOC PT (MedDRA version 22.0)	例数 (%)					
	安全性評価パート		拡大パート			
			メインコホート		サブコホート	
	9例		47例		16例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
ALT 増加	3 (33.3)	0	9 (19.1)	0	1 (6.3)	0
血中 ALP 増加	4 (44.4)	0	5 (10.6)	1 (2.1)	1 (6.3)	0
代謝及び栄養障害						
低リン酸血症	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (8.5)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	1 (11.1)	0	8 (17.0)	0	4 (25.0)	1 (6.3)
血管障害						
高血圧	5 (55.6)	2 (22.2)	20 (42.6)	5 (10.6)	4 (25.0)	1 (6.3)

重篤な有害事象は、①1/9例 (11.1%)、②17/47例 (36.2%) 及び③6/16例 (37.5%) に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、②肺臓炎4例 (8.5%)、肺感染2例 (4.3%) であった (①及び③は該当なし)。このうち、②の肺臓炎4例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は①1/9例 (11.1%) 及び②4/47例 (8.5%) に認められた (③は該当なし)。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②の肺臓炎2例 (4.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった (①は該当なし)。

7.3.2 海外第 I 相試験 (102 試験)

有害事象は本薬群 9/36例 (25.0%)、プラセボ群 3/12例 (25.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 8/36例 (22.2%)、プラセボ群 2/12例 (16.7%) に認められた。各群で2例以上に発現した有害事象は、本薬群で咽頭刺激感3例 (8.3%)、呼吸困難2例 (5.6%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第 I / II 相試験 (101 試験)

有害事象は①30 mg QD 群 3/3例 (100%)、②60 mg QD 群 3/3例 (100%)、③90 mg QD 群 18/18例 (100%)、④90/180 mg QD 群 31/32例 (96.9%)、⑤120 mg BID 群 7/7例 (100%)、⑥120 mg QD 群 11/11例 (100%)、⑦180 mg BID 群 4/4例 (100%)、⑧180 mg QD 群 44/44例 (100%)、⑨240 mg BID 群 3/3例 (100%)、⑩240 mg QD 群 10/10例 (100%) 及び⑪300 mg QD 群 2/2例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①2/3例 (66.7%)、②1/3例 (33.3%)、③16/18例 (88.9%)、④31/32例 (96.9%)、⑤7/7例 (100%)、⑥10/11例 (90.9%)、⑦4/4例 (100%)、⑧42/44例 (95.5%)、⑨2/3例 (66.7%)、⑩9/10例 (90.0%) 及び⑪2/2例 (100%) に認められた。各群で2例以上に発現し、かつ発現率が40%以上の有害事象は、①腹痛及び心電図 QT 延長各2例 (66.7%)、②悪心2例 (66.7%)、③疲労9例 (50.0%)、④下痢15例 (46.9%)、悪心、疲労及び頭痛各14例 (43.8%)、⑤下痢、アミラーゼ増加及び頭痛各4例 (57.1%)、悪心、リパーゼ増加、呼吸困難及び高血圧各3例 (42.9%)、⑥悪心6例 (54.5%)、疲労及び咳嗽各5例 (45.5%)、⑦悪心及び頭痛各3例 (75.0%)、下痢、胸痛、尿路感染、鼻咽頭炎、体重増加及び背部痛各2例 (50.0%)、⑧悪心28例 (63.6%)、⑨疲労、末梢性浮腫及び斑状丘疹状皮疹各2例 (66.7%)、並びに⑩疲労9例 (90.0%)、悪心及び下痢各7例 (70.0%)、咳嗽6例 (60.0%)、頭痛及び呼吸困難各5例 (50.0%)、嘔吐、副鼻腔炎及び食欲減退各4例 (40.0%) であった (⑪は該当なし)。

重篤な有害事象は、②1/3例 (33.3%)、③9/18例 (50.0%)、④11/32例 (34.4%)、⑤2/7例 (28.6%)、⑥8/11例 (72.7%)、⑦2/4例 (50.0%)、⑧24/44例 (54.5%)、⑨1/3例 (33.3%)、⑩8/10例 (80.0%)、並びに⑪2/2例 (100%)に認められた (①は該当なし)。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、③新生物進行4例 (22.2%)、肺炎2例 (11.1%)、④悪性心嚢液貯留3例 (9.4%)、低酸素症及びALT増加各2例 (6.3%)、⑥肺炎3例 (27.3%)、⑧新生物進行4例 (9.1%)、肺炎及び錯乱状態各3例 (6.8%)、呼吸困難、低酸素症、上室性頻脈及び呼吸不全各2例 (4.5%)、並びに⑩呼吸困難3例 (30.0%)であり (②、⑤、⑦、⑨及び⑪は該当なし)、うち、④ALT増加2例、低酸素症1例、⑧呼吸困難及び低酸素症各2例、並びに⑩呼吸困難2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、③3/18例 (16.7%)、④4/32例 (12.5%)、⑥2/11例 (18.2%)、⑧3/44例 (6.8%)、⑨1/3例 (33.3%)、⑩1/10例 (10.0%)、並びに⑪1/2例 (50.0%)に認められた (①、②、⑤及び⑦は該当なし)。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、④悪性心嚢液貯留2例 (6.3%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された (③、⑥及び⑧～⑪は該当なし)。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (ALTA 試験)

有害事象はA群及びB群の全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はA群89/109例 (81.7%)及びB群105/110例 (95.5%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表49のとおりであった。

表49 発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA version 22.0)	例数 (%)			
	A 群 109 例		B 群 110 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	109 (100)	69 (63.3)	110 (100)	78 (70.9)
胃腸障害				
悪心	45 (41.3)	1 (0.9)	55 (50.0)	1 (0.9)
下痢	32 (29.4)	1 (0.9)	50 (45.5)	0
嘔吐	42 (38.5)	2 (1.8)	38 (34.5)	0
便秘	29 (26.6)	1 (0.9)	25 (22.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	31 (28.4)	2 (1.8)	38 (34.5)	0
発熱	22 (20.2)	0	12 (10.9)	1 (0.9)
臨床検査				
血中 CPK 増加	19 (17.4)	5 (4.6)	39 (35.5)	16 (14.5)
AST 増加	15 (13.8)	0	22 (20.0)	3 (2.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	30 (27.5)	2 (1.8)	27 (24.5)	2 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	17 (15.6)	0	26 (23.6)	0
背部痛	17 (15.6)	2 (1.8)	26 (23.6)	2 (1.8)
神経系障害				
頭痛	36 (33.0)	0	43 (39.1)	2 (1.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	32 (29.4)	0	45 (40.9)	0
呼吸困難	27 (24.8)	3 (2.8)	30 (27.3)	2 (1.8)
血管障害				
高血圧	20 (18.3)	6 (5.5)	30 (27.3)	10 (9.1)

重篤な有害事象は、A群で54/109例 (49.5%)及びB群で62/110例 (56.4%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、A群で新生物進行19例 (17.4%)、肺炎及び悪性胸水各4例

(3.7%)、てんかん及び痙攣発作各3例(2.8%)、並びにB群で肺炎10例(9.1%)、新生物進行及び肺臓炎各9例(8.2%)、悪性胸水4例(3.6%)、呼吸困難3例(2.7%)であり、うち、B群の肺臓炎9例及び肺炎1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、A群で4/109例(3.7%)及びB群で12/110例(10.9%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、A群で肺臓炎、上腹部痛、悪性胸水及び胃腸出血各1例(各0.9%)、並びにB群で肺臓炎3例(2.7%)、新生物進行及び肺炎各2例(1.8%)、光線過敏性反応、呼吸不全、放射線肺臓炎、筋痙縮及び血管浮腫各1例(各0.9%)であり、うち、A群の肺臓炎1例、並びにB群の肺臓炎3例、肺炎、放射線肺臓炎、筋痙縮、呼吸不全、光線過敏性反応及び血管浮腫各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (ALTA-1L 試験)

有害事象は本薬群 135/136 例 (99.3%)、クリゾチニブ群 137/137 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 124/136 例 (91.2%)、クリゾチニブ群 131/137 例 (95.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 50 のとおりであった。

表 50 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA version 22.0)	例数 (%)			
	本薬群 136 例		クリゾチニブ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	135 (99.3)	99 (72.8)	137 (100)	84 (61.3)
眼障害				
光視症	1 (0.7)	0	28 (20.4)	1 (0.7)
胃腸障害				
下痢	71 (52.2)	3 (2.2)	77 (56.2)	4 (2.9)
悪心	41 (30.1)	3 (2.2)	80 (58.4)	4 (2.9)
嘔吐	28 (20.6)	1 (0.7)	60 (43.8)	3 (2.2)
便秘	25 (18.4)	0	57 (41.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	9 (6.6)	1 (0.7)	61 (44.5)	1 (0.7)
疲労	26 (19.1)	0	31 (22.6)	1 (0.7)
臨床検査				
血中 CPK 増加	63 (46.3)	33 (24.3)	23 (16.8)	2 (1.5)
ALT 増加	29 (21.3)	5 (3.7)	48 (35.0)	14 (10.2)
AST 増加	35 (25.7)	5 (3.7)	36 (26.3)	9 (6.6)
リパーゼ増加	31 (22.8)	19 (14.0)	21 (15.3)	9 (6.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	29 (21.3)	1 (0.7)	23 (16.8)	2 (1.5)
神経系障害				
頭痛	29 (21.3)	3 (2.2)	23 (16.8)	0
浮動性めまい	20 (14.7)	1 (0.7)	28 (20.4)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	47 (34.6)	0	27 (19.7)	0
呼吸困難	28 (20.6)	3 (2.2)	28 (20.4)	6 (4.4)
血管障害				
高血圧	43 (31.6)	16 (11.8)	11 (8.0)	4 (2.9)

重篤な有害事象は、本薬群で 45/136 例 (33.1%)、クリゾチニブ群で 51/137 例 (37.2%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 6 例 (4.4%)、発熱 4 例 (2.9%)、呼吸困難、肺塞栓症、新生物進行、無力症及びILD 各 3 例 (2.2%)、クリゾチニブ群で呼吸困難 6 例 (4.4%)、

肺炎及び肺塞栓症各 5 例 (3.6%)、新生物進行、胸水、尿路感染及び気道感染各 3 例 (2.2%) であり、うち、本薬群の ILD 3 例、肺炎及び発熱各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 17/136 例 (12.5%)、クリゾチニブ群で 12/137 例 (8.8%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎及び肺炎各 3 例 (2.2%)、クリゾチニブ群で ALT 増加 3 例 (2.2%) であり、うち、本薬群の肺臓炎 3 例、肺炎 1 例、クリゾチニブ群の ALT 増加 3 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (103 試験)

有害事象は絶食下投与期 5/9 例 (55.6%)、高脂肪食摂取後投与期 6/9 例 (66.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は絶食下投与期 5/9 例 (55.6%)、高脂肪食摂取後投与 6/9 例 (66.7%) に認められた。各投与期で 2 例以上に発現した有害事象は、絶食下投与期で頭痛及び咳嗽各 3 例 (33.3%)、高脂肪食摂取後投与期で頭痛 2 例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象は、いずれの投与でも認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、絶食下投与期で 1/9 例 (11.1%)、高脂肪食摂取後投与で 1/9 例 (11.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、絶食下投与期で胸膜痛 1 例 (11.1%)、高脂肪食摂取後投与期で胸痛 1 例 (11.1%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (104 試験)

有害事象は 3/6 例 (50.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた有害事象は、咳嗽 3 例 (50.0%)、悪心 2 例 (33.3%)、腹部膨満、消化不良、血便排泄、頭痛各 1 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (105 試験)

7.3.8.1 パート 1

有害事象は①本薬単独投与群 10/20 例 (50.0%)、②ゲムフィブロジル単独投与群 2/20 例 (10.0%)、③本薬/ゲムフィブロジル群 9/20 例 (45.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①9/20 例 (45.0%)、③7/20 例 (35.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①咳嗽及び咽喉乾燥各 3 例 (15.0%)、下痢及び頭痛各 2 例 (10.0%)、③咳嗽 4 例 (20.0%)、咽喉刺激感 2 例 (10.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③で嘔吐が 1/20 例 (5.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8.2 パート 2

有害事象は①本薬単独投与群 10/20 例 (50.0%)、②リファンピシン単独投与群 17/20 例 (85.0%)、③本薬/リファンピシン群 7/19 例 (36.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は① 10/20 例 (50.0%)、②17/20 例 (85.0%)、③5/19 例 (26.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認めら

れた有害事象は、①咳嗽 5 例 (25.0%)、悪心、口腔咽頭痛及び咽頭刺激感各 2 例 (10.0%)、②着色尿 17 例 (85.0%)、③咳嗽 2 例 (10.5%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、③肝酵素上昇が 1/19 例 (5.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8.3 パート 3

有害事象は①本薬単独投与群 5/20 例 (25.0%)、②イトラコナゾール単独投与群 1/20 例 (5.0%)、③本薬/イトラコナゾール群 2/20 例 (10.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①4/20 例 (25.0%)、②1/20 例 (5.0%)、③2/20 例 (10.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (106 試験)

有害事象は 30 mg 錠 3 錠投与期 6/35 例 (17.1%)、90 mg 錠 1 錠投与期 1/36 例 (16.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、30 mg 錠 3 錠投与期 4/35 例 (11.4%)、90 mg 錠 1 錠投与期 4/36 例 (11.1%) に認められた。各投与期で 2 例以上に発現が認められた有害事象は、30 mg 錠 3 錠投与期で咳嗽 3 例 (8.6%)、90 mg 錠 1 錠投与期で下痢、胸部不快感及び咳嗽各 2 例 (5.6%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (107 試験)

有害事象は軽度肝機能障害患者で 2/6 例 (33.3%)、中等度肝機能障害患者で 4/6 例 (66.7%)、重度肝機能障害患者で 2/6 例 (33.3%)、健康成人で 5/9 例 (55.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は軽度肝機能障害患者で 1/6 例 (16.7%)、中等度肝機能障害患者で 4/6 例 (66.7%)、健康成人で 3/9 例 (33.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、中等度肝機能障害患者で悪心、頭痛、呼吸困難及び高血圧各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (108 試験)

有害事象は健康成人では認められず、腎機能障害患者で 2/8 例 (25.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、腎機能障害患者で 1/8 例 (12.5%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、腎機能障害患者で股関節部骨折が 1/8 例 (12.5%) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (109 試験)

有害事象は絶食下投与期 10/21 例 (47.6%)、高脂肪食摂取後投与期 11/24 例 (45.8%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。各群で 3 例以上に認められた有害事象は、絶食下投与

期で咳嗽 5 例 (23.8%)、悪心、頭痛及び傾眠各 3 例 (14.3%)、高脂肪食摂取後投与期で咳嗽 7 例 (29.2%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.13 海外第 I 相試験 (110 試験)

有害事象は 30 mg 錠 6 錠投与期 21/36 例 (58.3%)、180 mg 錠 1 錠投与期 17/31 例 (54.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、30 mg 錠 6 錠投与期 19/36 例 (52.8%)、180 mg 錠 1 錠投与期 16/31 例 (51.6%) に認められた。各投与期で 4 例以上に発現した有害事象は、30 mg 錠 6 錠投与期で咳嗽 10 例 (27.8%)、頭痛及び呼吸困難各 4 例 (11.1%)、180 mg 錠 1 錠投与期で咳嗽 7 例 (22.6%)、頭痛及び呼吸困難各 4 例 (12.9%) であった。

重篤な有害事象は、30 mg 錠 6 錠投与期で 1/36 例 (2.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、30 mg 錠 6 錠投与期の肺臓炎 1 例 (2.8%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、30 mg 錠 6 錠投与期で 2/36 例 (5.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、30 mg 錠 6 錠投与期で肺臓炎及びインフルエンザ様疾患各 1 例 (2.8%) であり、うち、肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*ALK* のリン酸化を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和2年11月16日

申請品目

[販売名] アルンブリグ錠 30 mg、同錠 90 mg
[一般名] ブリグチニブ
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年2月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1.1 2001試験の利用可能性について」の項における検討の結果、日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性については、2001試験を基に評価することは可能と判断した。

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を考慮すると、*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- ALTA-1L試験において、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくBIRC判定によるPFSについて、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと等から、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたこと。
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、当該患者に対する本薬の有効性の評価には限界があるものの、上記のALTA-1L試験の結果に加えて下記の点等を考慮すると、治療歴に関わらず、日本人の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬の有効性は期待できると考えること。
 - 本薬は癌細胞の増殖の本体 (oncogene driver) である *ALK* 融合遺伝子を標的とした薬剤であること。
 - 2001試験及びALTA試験の有効性の結果に加えて、本薬のPK並びに*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと等を考慮すると、本薬の有効性に明確な国内外差が生じる可能性は低いと考えること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、肺炎(腓酵素増加を含む)、肝機能障害、徐脈、QT間隔延長及び視覚障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に加えて、高血圧、高血糖・糖尿病及び筋関連事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。ただし、本薬1日1回90mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本薬の投与量は、休薬の理由を問わず7日間1日1回90mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120mg又は180mgとすることができる。

用量レベル

用量レベル	本薬の1日用量（1日1回投与）
レベル2	180 mg
レベル1	120 mg
レベル0	90 mg
レベル-1	60 mg
中止	60 mg で忍容性が得られない場合は、本薬の投与を中止すること。

副作用に対する休薬、減量、中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
	Grade 3 又は 4	投与中止する。
高血圧	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
徐脈	Grade 2 又は 3	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、同一用量で投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬が投与中止・減量されない場合、又は当該併用薬がない場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 ➢ 徐脈を起こすことが知られている併用薬がない場合、投与中止する。 再発した場合、投与中止する。
視覚障害	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
CPK 上昇	Grade 3 又は 4（Grade 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴う）	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
リパーゼ又はアミラーゼ上昇	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
高血糖	適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、安全性検討事項としてILDを設定し、ILDのリスク因子を探索することを目的として、調査予定症例数300例、観察期間6カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、ILDのリスク因子について検討することは重要であると考えることから、本調査の安全性検討事項については、申請者の計画どおりILDを設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数については、臨床試験において同定されたリスク因子（高齢者及び前治療であるクリゾチニブとの治療間隔が7日未満）も含め、それ以外の因子に関しても一定の検討が可能となるよう、再検討する必要があると判断した。

観察期間については、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが本薬投与後6カ月以降にも発現していること等を踏まえ、6カ月より長く設定する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 調査予定症例数については、臨床試験において同定されたリスク因子以外の因子に関しても一定の検討が可能となる症例数として500例と設定する。
- 観察期間については、臨床試験においてILDは概ね1年以内に発現していたことを考慮し、1年間で設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表51に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表52及び表53に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD 	<ul style="list-style-type: none"> • 肺炎 • 肝機能障害 • 徐脈 • QT 間隔延長 • 視覚障害 • 肝機能障害患者における安全性 • 腎機能障害患者における安全性 • 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 一般使用成績調査 • 製造販売後臨床試験（2001 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資料の作成及び提供 • 患者向け資料の作成及び提供

表 53 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	本薬投与による ILD のリスク因子を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	500 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えない

と判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]

通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、本剤1日1回90mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120mg又は180mgとすることができる。

用量レベル

用量レベル	本剤の1日用量 (1日1回投与)
レベル2	180 mg
レベル1	120 mg
レベル0	90 mg
レベル-1	60 mg
中止	60 mg で忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用に対する休業、減量、中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
ILD	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休業する。回復後、同一用量で投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
	Grade 3 又は 4	投与中止する。
高血圧	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。
徐脈	Grade 2 又は 3	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休業する。 ▶ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、同一用量で投与再開できる。 ▶ 徐脈を起こすことが知られている併用薬が投与中止・減量されない場合、又は当該併用薬がない場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休業する。 ▶ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 ▶ 徐脈を起こすことが知られている併用薬がない場合、投与中止する。 再発した場合、投与中止する。
視覚障害	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
CPK 上昇	Grade 3 又は 4 (Grade 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴う)	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休業する。回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
リパーゼ又はアミラーゼ上昇	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休業する。回復後、同一用量で投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
高血糖	適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合	血糖がコントロールできるまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休業する。回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインに回復するまで休業する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。 再発した場合、投与中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Alb	albumin	アルブミン
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
ALK-TKI	anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitor	ALK チロシンキナーゼ阻害剤
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BIRC	blinded independent review committee	盲検化独立判定機関
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CDx	companion diagnostics	コンパニオン診断薬等
CHK	Checkpoint kinase	
CI	confidence interval	信頼区間
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したブリグチニブ
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4	微小管会合タンパク 4
ESMO ガイドライン	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FER	FER tyrosine kinase	
FES	FES proto-oncogene, tyrosin kinase	
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子

略語	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号）
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号）
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGF-1R		インスリン様成長因子-1受容体
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent review committee	独立画像評価委員会
ITT	intention-to-treat	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LTK	leukocyte receptor tyrosine kinase	
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NE	not estimable	推定不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NPM	nucleophosmin	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	Na依存性胆汁酸トランスポーター
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A-B}$	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTK2	protein tyrosine kinase 2	

略語	英語	日本語
PTP	Press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
Δ QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
RET	rearranged during transfection	
ROS1	c-ros oncogene 1	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TID	ter in die	1日3回
YES	Yamaguchi sarcoma viral oncogene homolog	
アレクチニブ		アレクチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 2019 年版 日本肺癌学会編
ALTA 試験		AP26113-13-201 試験
ALTA-1L 試験		AP26113-13-301 試験
101 試験		AP26113-11-101 試験
102 試験		AP26113-13-102 試験
103 試験		AP26113-13-103 試験
104 試験		AP26113-13-104 試験
105 試験		AP26113-15-105 試験
106 試験		AP26113-15-106 試験
107 試験		AP26113-15-107 試験
108 試験		AP26113-15-108 試験
109 試験		AP26113-16-109 試験
110 試験		AP26113-16-110 試験
2001 試験		Brigatinib-2001 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		ブリグチニブ
本薬 90/180 mg QD		本薬 90 mg を第 1~7 日目に QD 投与後、本薬 180 mg を第 8 日目以降に QD 投与
本薬/ゲムフィブロジル		本薬とゲムフィブロジルとの併用
本薬/リファンピシン		本薬とリファンピシンとの併用