アレセンサカプセル 150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）
[*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法]

第2部　（モジュール2）： CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 背景 5
2.5.1.1.1 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の疫学 5
2.5.1.1.2 *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の治療の現状 5
2.5.1.2 臨床開発計画 7
2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画 7
2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画 7
2.5.1.3 臨床データパッケージ 7
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.3.1 薬物動態学的特性 9
2.5.3.2 内因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響 11
2.5.3.3 外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響 11
2.5.3.4 曝露量と有効性との関係 11
2.5.3.5 曝露量と安全性との関係 12
2.5.3.6 曝露量と QTc 間隔との関係 13
2.5.3.7 用法用量の設定根拠 13
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 14
2.5.4.1.1 BO40336 試験 14
2.5.4.2 試験対象集団 16
2.5.4.3 DFS 17
2.5.4.4 OS 19
2.5.4.5 部分集団の結果の比較 20
2.5.4.5.1 患者背景及びベースライン予後因子特性に基づく部分集団の結果 20
2.5.4.5.2 日本部分集団の結果 20
2.5.4.6 有効性のまとめ 21
2.5.5 安全性の概括評価 22
2.5.5.1 安全性の結果概要 22
2.5.5.2 全般的な曝露状況 23
2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象 25
2.5.5.4 死亡 28
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 29
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 30

2.5.5.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 30
2.5.5.6.2　治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象 31
2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.5.5.8　部分集団別の安全性 35
2.5.5.8.1　年齢別，人種別，性別，病期別の安全性成績 35
2.5.5.8.2　日本部分集団と外国人集団の安全性プロファイルの比較 36
2.5.5.9　市販後データ 37
2.5.5.9.1　国内における市販後の使用経験（使用成績調査） 37
2.5.5.9.2　世界における市販後の使用経験 38
2.5.5.9.2.1　推定使用患者数 38
2.5.5.9.2.2　有害事象 38
2.5.5.9.3　市販後のデータの結論 39
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.6.1　治療の背景 39
2.5.6.1.1　疾患又は症状 39
2.5.6.1.2　現行の治療 39
2.5.6.2　ベネフィット 39
2.5.6.3　リスク 40
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 40
2.5.6.5　補遺 41
2.5.7　参考文献 41

表一覧

表 2.5.1.3-1 本申請に用いた臨床データパッケージ 8
表 2.5.3.1-1 日本人患者に本剤300 mg BID 及び600 mg BID を反復投与したときのアレクチニブの定常状態における PK パラメータ 9
表 2.5.4.1.1-1 有効性の評価項目（BO40336試験） 14
表 2.5.4.3-1 DFS の要約（BO40336試験，II～IIIA 期集団） 17
表 2.5.4.3-2 DFS の要約（BO40336試験，ITT 集団） 18
表 2.5.4.4-1 OS の要約（BO40336試験，ITT 集団） 19
表 2.5.5.1-1 安全性の概要（BO40336試験） 23
表 2.5.5.2-1 本剤の曝露状況の要約（BO40336試験） 24
表 2.5.5.2-2 プラチナ製剤併用化学療法の曝露状況の要約（BO40336試験） 25
表 2.5.5.3-1 発現率10%以上の有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 27
表 2.5.5.3-2 発現率10%以上の重症度別の有害事象（BO40336試験） 28
表 2.5.5.4-1 死亡及び死亡理由の要約（BO40336試験） 29
表 2.5.5.5-1 重篤な有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 30
表 2.5.5.6.1-1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 31
表 2.5.5.6.2-1 いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 32

表 2.5.5.6.2-2 いずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 33

図一覧

図 2.5.3.1-1 日本人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差） 9
図 2.5.3.1-2 日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態におけるアレクチニブの PK パラメータの boxplot 比較 10
図 2.5.3.1-3 日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態における M4の PK パラメータの boxplot 比較 11
図 2.5.3.4-1 DFS と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係 12
図 2.5.3.5-1 SAE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係 12
図 2.5.3.5-2 Grade 3以上の AE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）の関係 13
図 2.5.4.3-1 DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，II～IIIA 期集団） 18
図 2.5.4.3-2 DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団） 19
図 2.5.4.4-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団） 20

略語一覧

略語	英名	和名
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	Area under the plasma concentration–time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央審査
BID	twice daily	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
$C_{ave,ss}$	mean plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS-DFS	central nervous system disease-free survival	中枢神経系再発又は死亡までの期間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DFS	disease free survival	無病生存期間
DLP	data lock point	データロックポイント
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HLGT	high level grade term	高位グループ語
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health related quality of life	健康関連の生活の質
IBD	international birth date	国際誕生日
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ITT	intent-to-treat	－
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NE	not estimable	推定不能
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD-L1	Programmed cell Death ligand 1	－
PORT	post-operative radiotherapy treatment	術後放射線療法
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	全身状態
QTc	Corrected QT	補正 QT
SMQ	standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TC	tumor cells	腫瘍細胞
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UFT	－	テガフール・ウラシル配合剤
UICC	Union Internationale Contre le Cancer	国際対がん連合

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

アレクチニブ塩酸塩は，中外製薬株式会社で創製された，未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害剤である。本邦では，アレクチニブ塩酸塩を150 mg 含有した製剤（販売名「アレセンサ®カプセル150 mg」，以下，本剤）が，「*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」及び「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の効能・効果で承認されている[1)]。

国際対がん連合（UICC）/American Joint Committee on Cancer（AJCC）第7版に従い，IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）完全切除例を対象に術後補助療法として，本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較するBO40336試験の結果から，本剤が IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性のNSCLC 完全切除例を対象とした術後補助療法として高い臨床的有用性を有すると考えられたことから，「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」を本剤の効能・効果に追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行うこととした。

2.5.1.1　背景

2.5.1.1.1　*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の疫学

肺癌は世界的に最も罹患率及び死亡率の高い癌腫であり，2018年の新規患者数は210万人と推定され，新規に発症する癌の約12%が肺癌である[2)]。また，癌による死亡の中で，肺癌による死亡は男性では1番目，女性では2番目に多く，2018年度の死亡数は180万人となっている[2)]。一方，2019年における本邦の肺癌の罹患数は126,548人と報告されており[3)]，2019年の肺癌死亡数は75,394人で，癌死亡全体の約20.0%であった[4)]。日本における全癌種での患者の5年相対生存率は64.1%であるのに対し，肺癌では34.9%と低く，肺癌は予後不良な癌である[5)]。

肺癌は，組織学的に腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌及び小細胞癌等に分類される。この内，小細胞癌を除く各種の肺癌は NSCLC に分類され，NSCLC の代表的組織型の腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌で，肺癌全体の約80%を占めると考えられている[6)]。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC とは，*ALK* 遺伝子の染色体再編成（転座や逆位）により，微小管会合タンパク4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4）遺伝子等と融合して，強力な発癌プロモーターである ALK 融合タンパクが産生されている NSCLC のことである。

NSCLC 患者における ALK 陽性率は腺癌で高いが，腺扁平上皮癌や扁平上皮癌等の腺癌以外でもわずかに認められる[7)]。NSCLC 全体での ALK 陽性率は2%～5%程度である[8)]。

また，NSCLC の治療方針は，国内外を問わず TNM 分類の病期分類に基づいて決定されており，I～III 期の一部においては，手術療法が第一選択となっている[9)-11)]。肺癌登録合同委員会による2002年に肺癌と診断された患者データに基づいた研究によると，外科手術適応患者の割合は57.5%であった[12)]。同じく肺癌登録合同委員会による2010年に手術を受けた患者のデータが収集された手術症例の登録研究によると，外科手術を受けた患者の内，肺癌取扱い規約第7版による病理病期 IB-IIIA 期の患者は52.4%であった[13)]。

なお，肺癌取扱い規約第8版 IIA 期 T2b（T 分類 4～5 cm）N0M0に関しては，第7版では IB 期の分類に相当する[14)]。

2.5.1.1.2　*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の治療の現状

1)　NSCLC に対する術後補助療法

前述のように，NSCLC の治療方針は，国内外を問わず TNM 分類の病期分類に基づいて決定されている。海外の European Society For Medical Oncology ガイドライン[9)]や National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[10)]では，IB（腫瘍径4 cm 以上）～III 期 NSCLC 完全切除例に対し，シスプラチン併用化学療法による術後補助化学療法がコンセンサ

スの得られた標準的治療として位置づけられているが，治療効果としてはいまだ十分ではない。手術単独群とシスプラチンをベースとする術後補助化学療法群のランダム化比較試験のメタアナリシスの結果を報告した LACE によれば，術後生存に対するハザード比（HR）が0.89（95%信頼区間［CI］: 0.82-0.96）であり，手術単独群と比較して術後補助化学療法群で11%の死亡リスクの低下がみられた[15]。しかしながら，最も効果が認められたシスプラチン+ビノレルビンに限った部分集団においても，手術単独に対する5年生存率の改善が II 期では42.8%から54.4%，III 期では25.2%から39.9%[16]と，十分ではなく，生存予後を改善する必要があると考えられ，新規抗癌剤の開発及び治療成績の向上が強く望まれている。

NCCN ガイドラインでは，上記のシスプラチン併用化学療法による術後補助療法後の治療選択肢として，上皮成長因子受容体（*EGFR*）変異陽性の IB～IIIA 期（IIIB 期［T3, N2］含む）NSCLC に対するオシメルチニブ単独療法，Programmed cell Death ligand 1（PD-L1）発現1%以上，*EGFR* 変異及び *ALK* 融合遺伝子陰性の IIB～III 期（高リスク IIA 期及び IIIB 期［T3, N2］含む）NSCLC に対するアテゾリズマブ単独療法及び *EGFR* 変異及び *ALK* 融合遺伝子陰性の IIB～IIIA 期（高リスク IIA 期及び IIIB 期［T3, N2］含む）NSCLC に対するペムブロリズマブ単独療法が記載されている[10]。オシメルチニブについては，切除後の *EGFR* 変異陽性 NSCLC を対象とした ADAURA 試験にて，プラセボを投与した患者と比較して，オシメルチニブを投与した II～IIIA 期の患者において，有意に無病生存期間（DFS）の延長が認められている（中央値未達 vs. 19.6カ月，HR：0.17［99.06%CI：0.11～0.26］，P < 0.001）[17]。また，全生存期間（OS）の最終解析結果から，オシメルチニブを投与した II～IIIA 期の患者においてプラセボを投与した患者と比較して有意な OS の改善が認められ（5年生存率：85% vs. 73%，HR：0.49［95.03%CI：0.33～0.73］，P < 0.001），IB～IIIA 期の患者でも同様の結果が認められた（5年生存率：88% vs. 78%，HR：0.49［95.03%CI：0.34～0.70］，P < 0.001）[18]。アテゾリズマブについては，完全切除された術後病理病期 IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期（第7版）の NSCLC 患者を対象に，シスプラチン併用化学療法後に，アテゾリズマブ単剤療法（1年間投与）又は支持療法（best supportive care）を行う，IMpower010試験が実施され，PD-L1 腫瘍細胞（TC） 1%以上の II～IIIA 期における DFS は，アテゾリズマブ単剤療法群で有意な延長が認められている（中央値未達 vs. 35.3カ月，HR 0.66［95%CI：0.50～0.88］，P = 0.0039）[19]。PD-L1 TC 50%以上における DFS は HR が0.43（95%CI：0.27～0.68）であったのに対し，PD-L1 TC 1%～49%における DFS は HR が0.87（95%CI：0.60～1.26）と，PD-L1発現量に基づく部分集団間で効果が異なる傾向が示された。なお，IB～IIIA 期［intent-to-treat（ITT）集団］の DFS は，2021年1月21日のデータカットオフ時点で両群間に統計学的有意差は認められていない（中央値未達 vs. 37.2カ月，HR：0.81［95%CI：0.67～0.99］，P = 0.040）[19]。ペムブロリズマブについては，完全切除された術後病理病期 IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期（第7版）の NSCLC 患者を対象とした KEYNOTE-091試験にて，プラセボを投与した患者と比較して，ペムブロリズマブを投与した患者において，有意に DFS の延長が認められている（53.6カ月 vs. 42.0カ月，HR：0.76［95%CI：0.63～0.91］，P = 0.0014）[20]。

本邦においても海外と同様，II～IIIA 期（第8版）の完全切除例に対して，シスプラチンの投与が可能であれば術後にシスプラチン併用療法を行うよう勧められており，PD-L1発現が50%以上の術後病理病期 II～IIIA 期（第8版）完全切除例に対して，シスプラチン併用化学療法後にアテゾリズマブ単剤療法を行うことが勧められている[11]。また，*EGFR* 遺伝子変異陽性の術後病理病期 II～IIIA 期（第8版）完全切除例に対しては，術後補助化学療法後のオシメルチニブの投与が推奨されている[11]。一方，I 期の完全切除例に対してはテガフール・ウラシル配合剤（UFT）が勧められている[11]。UFT については，日本人のみを対象とした UFT の有効性を検討する臨床試験のメタアナリシスの結果，T1b（2 cm＜腫瘍径≦3 cm ）において，5年時の生存率で82%から88%へと6%の改善を示し，HR が0.62（95%CI：0.42～0.90）であった[21]ことに基づいて本邦の肺癌診療ガイドラインで推奨されている。

2)　*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する術後補助療法

これまでに国内外で *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して承認されたキナーゼ阻害薬の術後補助療法は存在しない。そのため，*ALK* 融合遺伝子陽性であっても，上記の NSCLC に対する術後補助療法が実施されているのが現状である。シスプラチン併用化学療法及び UFT 療法について，LACE では，シスプラチン併用化学療法群の死亡のリスクの低減は11%に留まっている一方で，一貫して発熱性好中球減少症，骨髄抑制，悪心，脱毛症，腎症，及び神経障害等の重大な副作用がみられている[15), 22)-26)]。また，UFT においても，骨髄抑制や肝毒性等の重大な副作用の発現がみられる[27)]。アテゾリズマブ単独療法についても，シスプラチン併用化学療法剤の前治療歴を有する患者が対象となるため，LACE と同様に化学療法特有の副作用に懸念があると考えられる。また，いずれの試験も *ALK* 融合遺伝子陽性患者に限定した試験ではないため，当該患者に対する有効性及び安全性は明確になっておらず，*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の術後補助療法において，有効性及び安全性の高い治療薬の開発が望まれている。

2.5.1.2　臨床開発計画

2.5.1.2.1　海外での臨床開発の経緯及び計画

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する術後補助療法としての本剤の開発のため，UICC/AJCC 第7版に従い，IB～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 完全切除例を対象に本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較する国際共同第 III 相臨床試験（BO40336試験）が計画され，2018年8月から開始された。

BO40336試験の成績に基づき，欧米における承認申請が計画され，F.Hoffman-La Roche 社及び Genentech 社は，BO40336試験の成績に基づき，2023年11月に米国及び欧州で申請を行った。

2.5.1.2.2　国内での臨床開発の経緯及び計画

本邦では BO40336試験への患者の組入れが2018年11月から開始された。BO40336試験の有効性の部分集団解析の結果から部分集団間の一貫性が確認され，日本部分集団においても他の部分集団解析結果と相違ない結果が得られた。また，日本部分集団で認められた有害事象の種類及び発現率は外国人集団と概ね同様であった。したがって，日本人を含む *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対し，本剤による術後補助療法はベネフィットがリスクを上回り，プラチナ製剤併用化学療法に代わる新たな治療選択肢になると考えられたことから，これらの結果に基づき一変申請を行うこととした。

2.5.1.3　臨床データパッケージ

今回の一変申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。本申請の臨床薬理評価，有効性評価及び安全性評価の評価資料として BO40336試験を用いた。また，臨床薬理評価の評価資料として NP28991試験を用いた。

表 2.5.1.3-1 本申請に用いた臨床データパッケージ

地域	試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
国内及び海外	BO40336 (ALINA)	III (Roche/中外)	非盲検 ランダム化	IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 完全切除患者	257例 本剤群 130例 プラチナ製剤併用化学療法群 127例	本剤群 本剤600 mg を BID 食後に経口投与 最大2年間 プラチナ製剤併用化学療法群 以下のいずれかを1サイクル21日として4サイクル施行 a) シスプラチン75 mg/m^2 + ビノレルビン25 mg/m^2 シスプラチン75 mg/m^2 + ゲムシタビン1250 mg/m^2 シスプラチン75 mg/m^2 + ペメトレキセド500 mg/m^2	DFS	5.3.5.1-1 <評価>
海外	NP28991	I (Roche)	非盲検 2群比較	健康成人	42例 グループ1 18例 グループ2 24例	本剤 b) 600 mg（150 mg カプセル×4）を単回経口投与 エソメプラゾール c) 40 mg QD 経口投与（40 mg カプセル）	薬物動態	5.3.1.1-1 <評価>

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回

a) シスプラチンに忍容性がない場合，カルボプラチンで代用可能。

b) グループ 1 では，空腹時投与として一晩（10 時間以上）絶食後に投与，食後投与として一晩（10 時間以上）絶食後，高脂肪・高カロリー食を 30 分以内に摂取し，食事開始 30 分後に投与した。グループ 2 の Day 1 ではグループ 1 の食後投与に準じて投与した。Day 16 では標準食を 30 分以内で摂取し，食事開始 30 分後に投与した。

c) グループ 2 の Day 11～Day 15 は一晩（10 時間以上）絶食後，通常の朝食の 1 時間以上前に投与した。Day 16 では一晩（10 時間以上）絶食後，標準食摂取開始 1.5 時間前に投与した。

2.5.1.4　医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守

本申請に用いた臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施された。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

BO40336試験及び NP28991試験におけるヒト血漿試料中薬物濃度分析はバリデートされた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により実施した。

NP28991試験において，食事がアレクチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響が検討された。外国人健康被験者18例を対象に本剤600 mg を食後（高カロリー高脂肪食の摂取を開始してから30分後）に単回経口投与したとき，絶食下（投与前10時間及び投与後4時間以上絶食）投与時に対するアレクチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比率（食後投与/絶食投与）は，それぞれ270%（90%CI：228～320%）及び292%（90%CI：258～329%）であった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

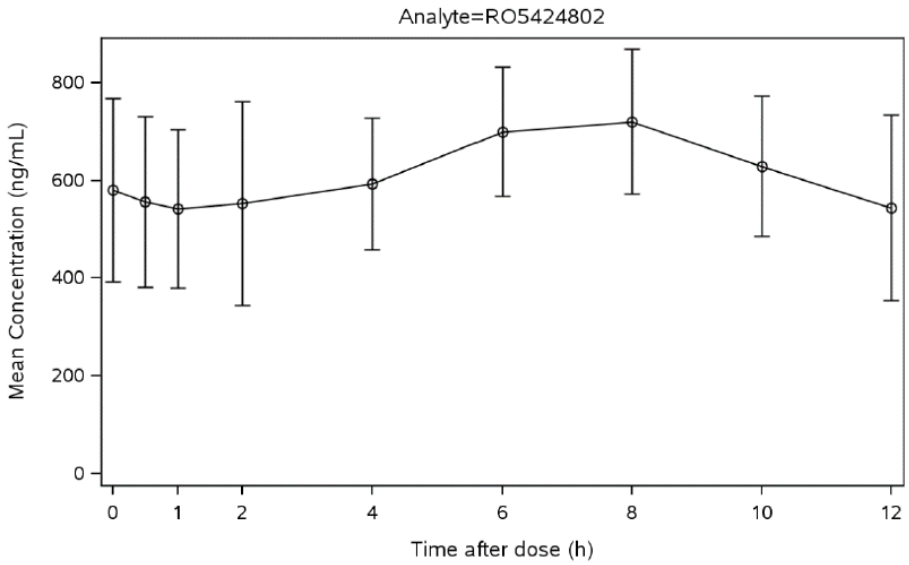
本剤を *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する術後補助療法に適用する場合の臨床薬理学的特性を，BO40336試験の成績に基づき評価した。

以下に今回の検討で得られた主な知見の概略を示す。

2.5.3.1　薬物動態学的特性

・ 日本人患者6例に本剤をアレクチニブとして1回600 mg を1日2回（600 mg BID）食後に3週間反復投与したとき，アレクチニブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は中央値として7.69時間であり，最高血漿中濃度（C_{max}）,及び血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{0-10}）は，それぞれ739 ± 148 ng/mL 及び6250 ± 1570 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

図 2.5.3.1-1 日本人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブの血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）



[5.3.5.3-2 Figure 6.2-1]

・ 本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの曝露量（C_{max}, AUC_{0-10}）は，本邦の進行・再発の NSCLC に対する承認用量（300 mg BID）に対して，ほぼ用量に比例して増加した（表 2.5.3.1-1）。本剤300 mg BID 投与時の薬物動態（PK）データは，「CH5424802の150 mg カプセル剤の臨床薬理試験（JP28927）」において，根治的放射線治療が不可能な臨床病期 IIIB 期，IV 期又は術後再発の NSCLC である日本人患者を対象に，本剤300 mg BID を空腹又は食後に10日間反復投与したときのデータを用いた。

表 2.5.3.1-1 日本人患者に本剤300 mg BID 及び600 mg BID を反復投与したときのアレクチニブの定常状態における PK パラメータ

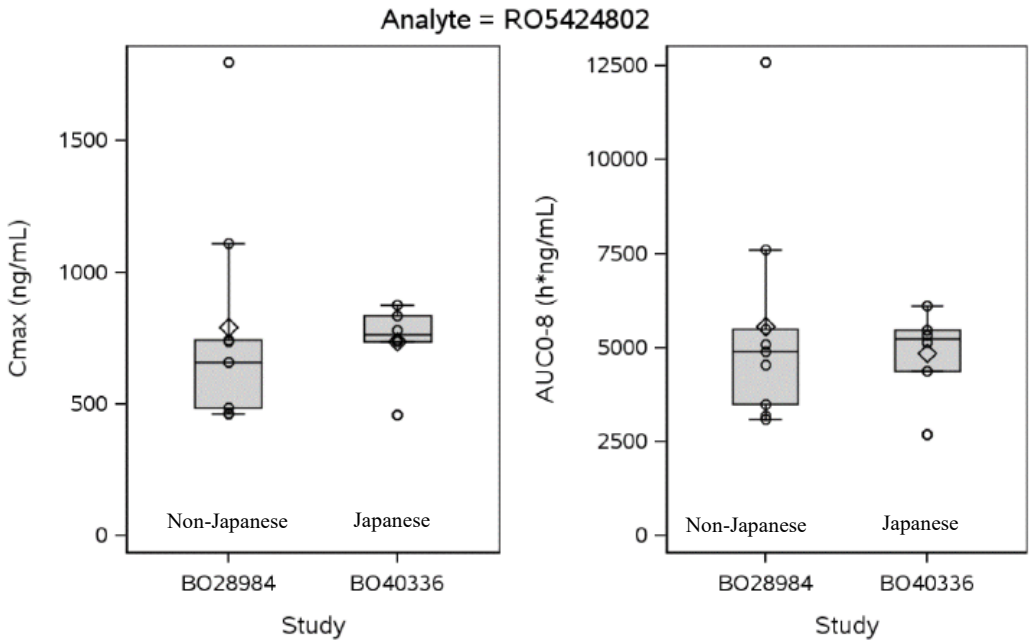
Dose	Food condition	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng*h/mL)
300 mg BID JP28927 (n=31)	Fasted	4.00 (1.90-8.17)	389 ± 105	3210 ± 944
	Fed	4.02 (0.00-9.88)	467 ± 118	3800 ± 1040
600 mg BID BO40336 (n=6)	Fed	7.69 (2.0-8.1)	739 ± 148	6250 ± 1570

Arithmetic mean ± SD for all parameters except T_{max} where it is presented as median (minimum-maximum).
[5.3.5.3-2 Table 6.1-2を改変]

・ 日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブ及び主活性代謝物である M4の定常状態における PK パラメータ（C_{max}, AUC_{0-8}）を比較した。M4は

アレクチニブとほぼ同様の ALK チロシンキナーゼ阻害活性を有している主代謝物である。日本人患者の PK データは BO40336試験で得られたデータを使用し，外国人患者の PK データは海外第 III 相臨床試験（BO28984試験／ALEX 試験）で得られたデータを使用した。その結果，アレクチニブ及び M4ともに，日本人患者と外国人患者の PK パラメータに明確な差異は認められなかった（図 2.5.3.1-2, 図 2.5.3.1-3）。

図 2.5.3.1-2 日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態におけるアレクチニブの PK パラメータの boxplot 比較



Analyte = alectinib (RO5424802)

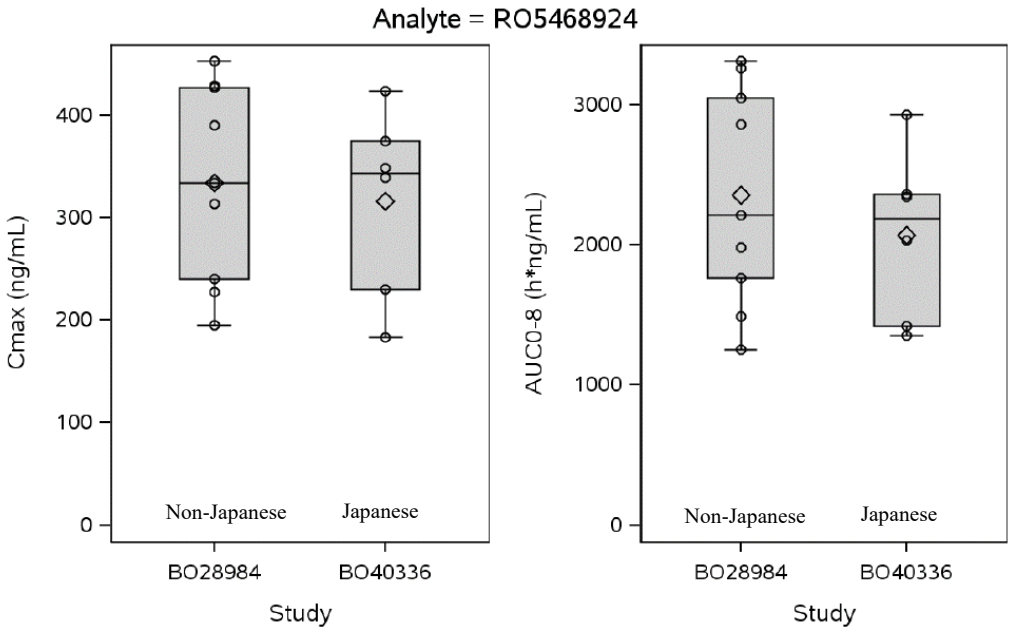
BO28984: ALEX study (non-Japanese patients), BO40336: ALINA study (Japanese patients)

Circle: observed value

Boxplot: diamond = mean, box = inter-quartile range (IQR; 75th percentile (Q3) – 25th percentile (Q1)), solid line in box = median, whisker = minimum value ≥ Q1 − 1.5*IQR or maximum value ≤ Q3 + 1.5*IQR.

[5.3.5.3-2 Figure 6.2-3]

図 2.5.3.1-3 日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態における M4の PK パラメータの boxplot 比較



Analyte = M4 (RO5468924)

BO28984: ALEX study (non-Japanese patients), BO40336: ALINA study (Japanese patients)

Circle: observed value

Boxplot: diamond = mean, box = inter-quartile range (IQR; 75th percentile (Q3) – 25th percentile (Q1)), solid line in box = median, whisker = minimum value ≥ Q1 − 1.5*IQR or maximum value ≤ Q3 + 1.5*IQR.

[5.3.5.3-2 Figure 6.2-3]

2.5.3.2　内因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

母集団薬物動態（PopPK）モデルを用いて本剤の PK に及ぼす影響因子を検討した結果，体重が共変量であることが特定されたが，人種差は PK に影響を及ぼさなかった。

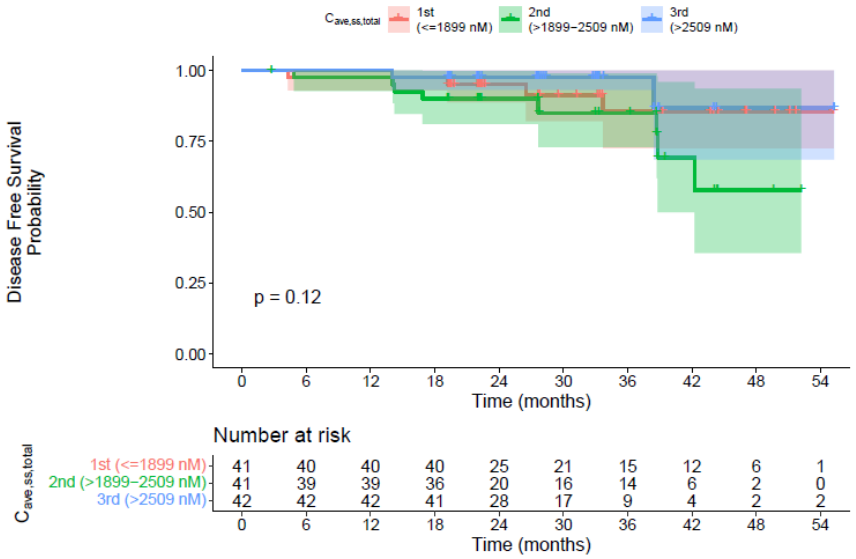
2.5.3.3　外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

BO40336試験では本剤は食後に投与された。本剤600 mg 投与時における食事の影響については，健康成人（外国人）を対象とした臨床薬理試験（NP28991試験）において検討された。健康成人18例を対象に，投与前10時間絶食後及び食後（高カロリー高脂肪食の摂取を開始してから30分後）に本剤600 mg を単回投与したときのアレクチニブの PK を比較した結果，食後投与時におけるアレクチニブの曝露量（C_{max}, $AUC_{0-\infty}$）は絶食下投与時に比べ約3倍上昇した。

2.5.3.4　曝露量と有効性との関係

本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブと M4を合算した定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ave,ss,total}$）と DFS を指標とした有効性との関係を解析した。$C_{ave,ss,total}$ を3分位に分け，分位ごとに DFS の Kaplan Meier 曲線を描いた結果，曝露量依存的な差異は認められなかった（図 2.5.3.4-1）。また，DFS と $C_{ave,ss,total}$ との関係に影響を及ぼす因子を Cox proportional-hazard model により探索した結果，共変量は特定されず，体重及び人種差は曝露量と有効性の関係性に影響を及ぼさなかった。

図 2.5.3.4-1 DFS と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係



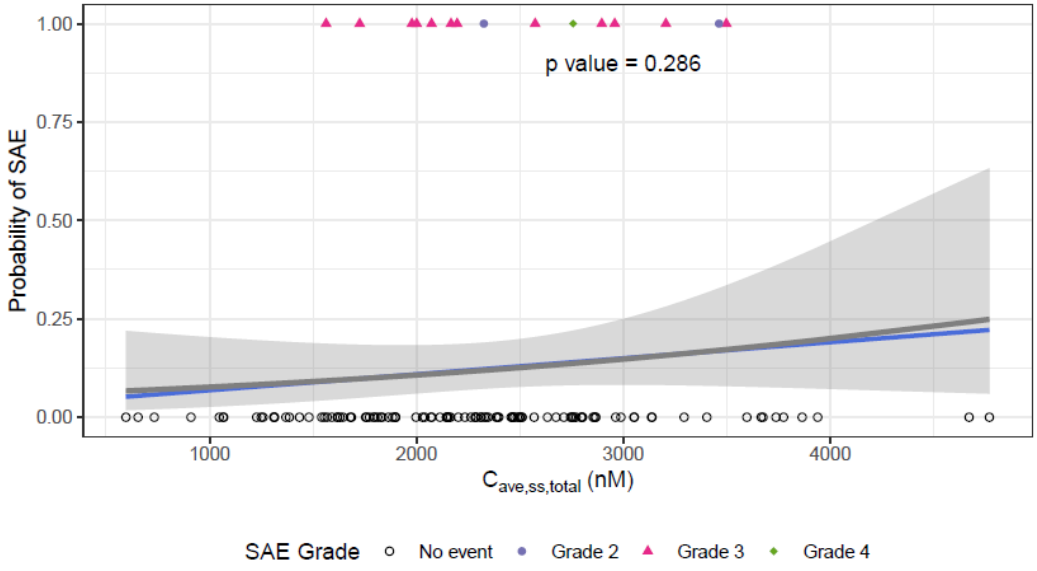
Solid lines and shaded areas represent Kaplan-Meier estimates and 95% CI, respectively, plus symbol (+) represents censored data, p-value from Log-rank test.

[5.3.3.5-2 Figure 3]

2.5.3.5　曝露量と安全性との関係

本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブと M4を合算した $C_{ave,ss,total}$ と有害事象（AE）との関係をロジスティック回帰分析により解析した。その結果，$C_{ave,ss,total}$ と重篤な有害事象（SAE）（図 2.5.3.5-1）及び Grade 3以上の AE（図 2.5.3.5-2）との間に有意な関連性は認められなかった。また，共変量として検討した体重及び人種差を含むすべての因子との関連性も認められなかった。

図 2.5.3.5-1 SAE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係

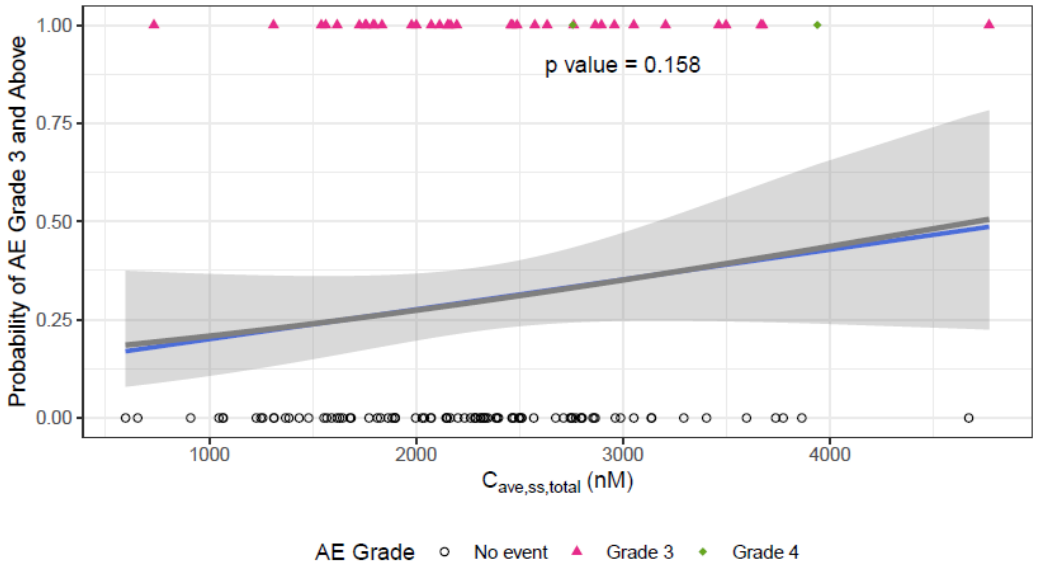


SAE = serious adverse event

Logistic regression on probability of SAEs: grey solid line and shaded area represent prediction and 95% CI from the logistic regression analysis, p-value from logistic regression model, blue line represents linear trend.

[5.3.3.5-2 Figure 4]

図 2.5.3.5-2 Grade 3以上の AE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）の関係



AE = adverse event

Logistic regression on probability of AEs grade 3 or above: grey solid line and shaded area represent prediction and 95% CI from the logistic regression analysis, p-value from logistic regression model, blue line represents linear trend. [5.3.3.5-2 Figure 5]

2.5.3.6　曝露量と QTc 間隔との関係

本剤600 mg BID 投与時におけるアレクチニブの血漿中濃度が補正 QTc（QTc）間隔に及ぼす影響については，海外第 I/II 相臨床試験（NP28761試験：北米，NP28673試験：グローバル）において検討され，アレクチニブは QTc 間隔を延長させないことが明らかになっている。このため，BO40336試験では曝露量と QTc 間隔の関係に関する検討は行っていないが，QTc 間隔を含む心電図が評価され，本剤群で QT 延長の有害事象は報告されなかった。

2.5.3.7　用法用量の設定根拠

本剤600 mg BID 食後投与を用法用量とした場合，曝露量依存的な有効性及び安全性の明確な変化は認められなかった。また，日本人患者と外国人患者の PK に明確な差異はなく，術後補助療法に対する本剤の有効性及び安全性と曝露量との関係に人種差の影響は認められなかった。したがって，日本人患者においても外国人と同様の有効性及び安全性が期待され，当該用法用量を術後補助療法に適用することは可能と考えられる。

2.5.4　有効性の概括評価

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する術後補助療法としての本剤の有効性は BO40336試験の成績に基づいて評価した。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

2.5.4.1.1　BO40336試験

1)　試験デザインの概要

BO40336試験は，UICC/AJCC 第7版に従い，*ALK* 融合遺伝子陽性の IB 期（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期 NSCLC の完全切除患者を対象として，本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較するランダム化実薬対照多施設共同非盲検第 III 相試験である。試験の概要を図 2.7.3.1.1.1-1に示した。

BO40336試験では，本邦を含む世界26カ国（113施設）から，UICC/AJCC 第7版に従いIB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の NSCLC であることが組織学的に確認され，米国食品医薬品局（FDA）承認及び Conformité Européenne マークのある検査法による評価で ALK 陽性が確認され，完全切除（断端陰性）され，必要なすべての適格基準を満たす約255例の患者を登録し，1:1の割付比で本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群にランダム化することとした。ランダム化の層別因子として，病期分類（IB 期［腫瘍径4 cm 以上］vs. II 期 vs. IIIA 期）及び人種（アジア人 vs. 非アジア人）を用いた。

用法・用量は，本剤群では，24カ月にわたり本剤600 mg を BID 食後に経口投与した。プラチナ製剤併用化学療法群では，1サイクルを21日として4サイクルにわたり以下のいずれかのレジメンを施行した。なお，シスプラチンに忍容性が無い場合はカルボプラチンで代用可能とした。

- Day 1のシスプラチン75 mg/m^{2}と Day 1及び8のビノレルビン25 mg/m^2
- Day 1のシスプラチン75 mg/m^{2}と Day 1及び8のゲムシタビン1,250 mg/m^2
- Day 1のシスプラチン75 mg/m^{2}と Day 1のペメトレキセド500 mg/m^2

2)　有効性解析対象集団，有効性の評価項目及び解析手法

有効性の主要解析及び副次的解析は，ランダム化したすべての被験者（ITT 集団）及び ITT 集団の内 II～IIIA 期の集団（II～IIIA 期集団）を対象に実施した。有効性解析は被験者がランダム化された群に基づき実施した。

主な有効性の評価項目は表 2.5.4.1.1-1に示す項目とした。また，初回再発部位及び新規原発性 NSCLC の情報，中枢神経系再発又は死亡までの期間（CNS-DFS）及び患者報告アウトカム（PRO）を探索的評価項目として評価した。探索的評価項目の結果は2.7.3.3.2.3項～2.7.3.3.2.5項に示した。

表 2.5.4.1.1-1 有効性の評価項目（BO40336試験）

主要／副次	項目名	定義	評価者
主要評価項目	DFS	ランダム化から，画像データの統合評価，生検検体（臨床的に実施可能な場合）の結果，及び臨床状態を踏まえた再発又は新たな原発性 NSCLC が最初に確認された時点，又は原因を問わない死亡のいずれか早い方の時点までの期間	主治医
副次評価項目	OS	ランダム化からあらゆる原因による死亡までの期間	－

主要解析時の主要有効性評価項目である DFS を指標として有効性を実証するために必要となる症例数及びイベント数は，以下の仮定に基づいて推定された。

- II～IIIA 期集団及び ITT 集団で全体の両側有意水準を 0.05 とする。

- II～IIIA 期集団において，HR 0.55（プラチナ製剤併用化学療法群と比較して本剤群で，DFS 中央値が 30 カ月から 55 カ月に改善することに相当）とした場合に，検出力は 80%担保される。
- ITT 集団において，HR 0.58（プラチナ製剤併用化学療法群と比較して本剤群で，DFS 中央値が 36 カ月から 62 カ月に改善することに相当）とした場合に，検出力は 80%担保される。
- DFS イベント総数の約 67%に達した時点で，O'Brien-Fleming 法の棄却限界値に近似する Lan-DeMets の α 消費関数を用いて，DFS の中間解析を 1 回実施する。

これらの仮定に基づき，DFS の主要解析は，II～IIIA 期集団で約89例の DFS イベントが観察された後に実施することとした。その時期は255例のサンプルサイズのもとで最初の被験者のランダム化から約60カ月（5年）後になると予想された。

II～IIIA 期集団における DFS の HR は，95% CI を含め，人種を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルを用いて推定することとした。ITT 集団での層別 Cox 回帰モデルには，ランダム化で規定したすべての層別因子（人種及び病期）を用いることとした。層別しない HR の推定値も算出することとした。Kaplan-Meier 法を用いて両群の DFS の分布及び中央値を推定することとした。Brookmeyer-Crowley 法を用いて，両群の DFS 中央値の95% CI を算出することとした。

両側有意水準で第一種の過誤が生じる確率を全体で0.05に制御するため，DFS に関する II～IIIA 期集団及び ITT 集団内での本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群間の比較は，以下のように階層的に実施することとした。

- II～IIIA 期集団における DFS に関する優越性仮説を，全体の両側有意水準 α を 0.05 として最初に検定する。層別 log-rank 検定の両側 P 値が主要解析時点で 0.0464 未満であれば，帰無仮説が棄却され，II～IIIA 期集団において本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する DFS の優越性が結論づけられる。なお，実際の DFS イベント数に応じて解析時点の両側有意水準を調整する。
- II～IIIA 期集団において本剤群で DFS に関する優越性が検証された場合は，ITT 集団における DFS を検定する。層別 log-rank 検定の両側 P 値が主要解析時点で 0.0463 未満であれば，帰無仮説が棄却され，ITT 集団において本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する DFS の優越性が結論づけられる。
- II～IIIA 期集団において本剤群で DFS に対する優越性が検証されない場合は，ITT 集団における DFS の優越性仮説の検定は実施しない。

感度解析として，非層別解析，電子症例報告書（eCRF）の層別因子に基づく層別解析，フォローアップからの脱落が DFS に及ぼす影響を，脱落した被験者の数に応じて評価するため，loss to follow-up 例を最終画像評価日で再発イベントとみなす「Worst-case」解析（DFS についての loss to follow-up 例がいずれかの群で5%を超えて観察された場合），評価欠測の影響を評価するための区間打ち切り解析，IRF 評価に基づく DFS 解析，2022年2月24日時点でロシア及び／又はウクライナの実施医療機関から得られたデータを打ち切りとする解析を必要に応じて実施することとした。

副次評価項目の OS も DFS と同じ方法で解析することとした。

3)　主な治験実施計画書の改訂

本一変申請に関わる主な治験実施計画書の改訂を以下に記載する。なお，治験実施計画書改訂の詳細は5.3.5.1-1 16.1.1の治験実施計画書に示した。

- 第 3 版（2018 年 4 月 23 日）：治療選択肢としての術後放射線療法（PORT）を治験実施計画書から削除し，主治医が PORT を実施すべきと判断した IIIA 期の N2 病変を有する患者を除外するための除外基準を追加した。治験実施計画書第 1 版では，IIIA 期の N2 病変を有する患者に対するランダム化治療（4 サイクルのプラチナ製剤併用化学療法又は 2 年間の本剤治療）の完了後の PORT が許可された。切除 2 年後に PORT を適用することの臨床的重要性に関する FDA の懸念に対処するため，本剤の安全性及び有効性プロファイルを損なうことなく 2 群間の治療バランスを確実に維持するために治療選択肢として PORT を削除することとした。
- 第 7 版（2021 年 12 月 16 日）：中間解析の前に独立審査施設が画像及びその他の臨床データを収集，保管し，評価する可能性がある旨の記載を追加した。盲検下独立中央審査（BICR）の構成員及び手順については，BICR 手順書に詳述する。

4)　患者の内訳

BO40336試験には257例の *ALK* 融合遺伝子陽性の IB 期（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期 NSCLC の完全切除患者が登録され，1:1の割付比で本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群にそれぞれ130例及び127例がランダム化され，全例が有効性の解析対象として取り扱われた。また，これらの内，II～IIIA 期 NSCLC の完全切除患者は，本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群にそれぞれ116例及び115例がランダム化された。2023年6月26日のデータカットオフ時点の生存フォローアップ期間中央値は，II～IIIA 期集団で本剤群27.9カ月，プラチナ製剤併用化学療法群27.8カ月，ITT 集団で本剤群27.8カ月，プラチナ製剤併用化学療法群28.4カ月であった。

2.5.4.2　試験対象集団

BO40336試験の ITT 集団及び II～IIIA 期集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1-1及び表 2.7.3.3.1.1-2に，ベースライン時疾患特性を表 2.7.3.3.1.1-3及び表 2.7.3.3.1.1-4に示した。

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性は，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で概ね同様であった。

プラチナ製剤併用化学療法群と比較して，本剤群では女性被験者の割合（本剤群57.7%，プラチナ製剤併用化学療法群46.5%，以下同順）及び喫煙歴がない被験者の割合（64.6%，55.1%）が高かった。

標本特性として集団全体では，性別は男性（47.9%）と女性（52.1%）で均衡が取れており，被験者の年齢の中央値は56.0歳（範囲：26～87歳）であった。ほとんどの被験者（76.3%）が65歳未満であった。ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）はすべての被験者で0（53.3%）又は1（46.7%）であり，多くの被験者は喫煙歴がなかった（59.9%）。女性被験者の内，閉経後の被験者が57.5%，妊娠可能な被験者が36.6%であった。eCRF で報告された人種分布は，被験者の大半がアジア人（55.6%），次いで白人（41.6%）であった。被験者の大半（全体で96.9%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

ITT 集団の大部分が IIIA 期（eCRF で54.9%，IxRS で54.1%）及び非扁平上皮型（96.5%）であった。非扁平上皮型の被験者の内，最も多く認められたサブタイプは腺癌（96.0%）であった。ITT 集団全体での最大腫瘍径の中央値は2.8 cm（範囲：0.6 cm～17.0 cm）であった。最も多く報告された T 因子は T2a（41.2%），N 因子は N2（50.6%）であり，eCRF（AJCC 第7版）に基づく初回診断で最も多く報告された病期は IIIA（54.9%）であった。

BO40336試験における ITT 集団の全被験者の NSCLC 診断からランダム化までの期間の中央値は2.0カ月（範囲：0.4～13.1カ月）であった。

II～IIIA 期集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性も，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で概ね同様であり，ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性と大きな違いは認められなかった。

2.5.4.3　DFS

1)　II～IIIA 期集団

DFS（II～IIIA 期集団）の要約を表 2.5.4.3-1に，DFS（II～IIIA 期集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-1に示す。

主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.45）であり，両側有意水準0.0118の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，P＜0.0001）。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群12.1%（再発14例），プラチナ製剤併用化学療法群39.1%（死亡1例，再発44例）であり，DFS（II～IIIA 期集団）中央値は本剤群が推定不能（NE）（95%CI：NE, NE），プラチナ製剤併用化学療法群が44.4カ月（95%CI：27.8, NE）であった。

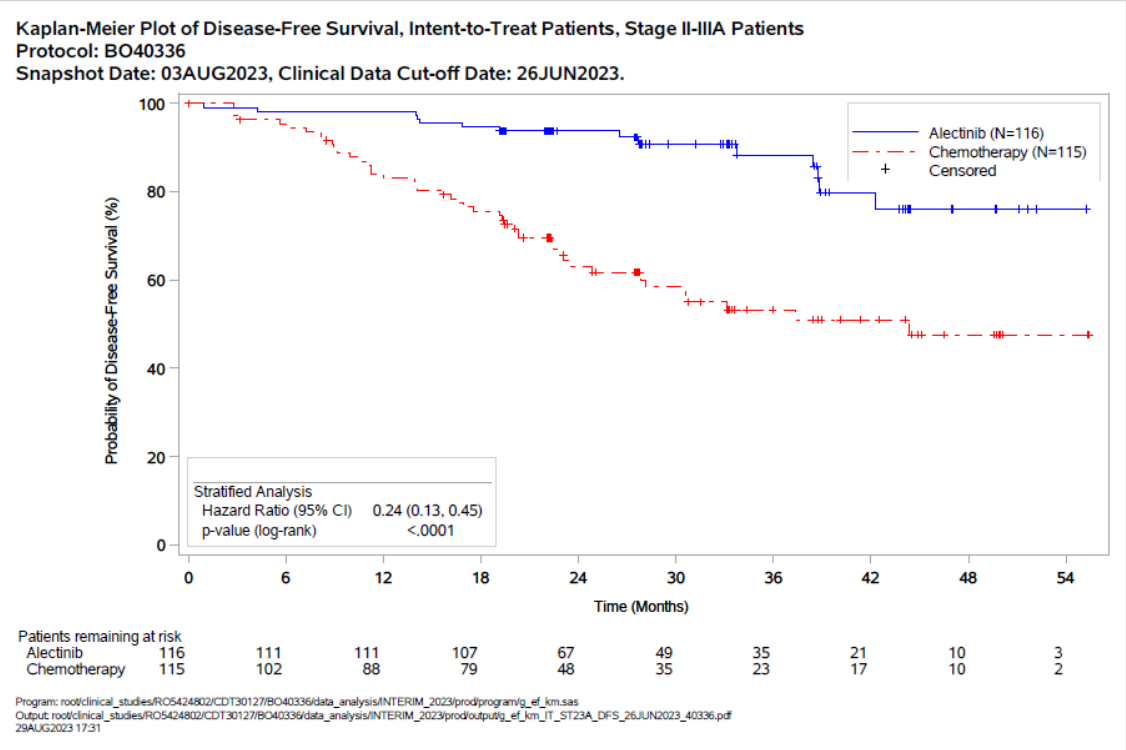
主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）の主解析の頑健性を確認するため，あらかじめ規定した3種の感度解析（腫瘍評価欠測による影響，eCRF の層別因子に基づく層別解析，2022年2月24日時点でロシア及び／又はウクライナの実施医療機関から得られたデータを打ち切りとする解析）を実施したところ，いずれの感度解析でも一貫して本剤群で DFS の優越性を示す結論は変わらず，主解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1 5.1.2.3.1項参照）。

表 2.5.4.3-1 DFS の要約（BO40336試験，II～IIIA 期集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	116	115
イベントが認められた被験者数, n (%)	14 (12.1%)	45 (39.1%)
死亡	0	1
再発	14	44
DFS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)
層別 HR (95%CI)	0.24 (0.13, 0.45)	
P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	
非層別 HR (95%CI)	0.25 (0.13, 0.45)	

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_ST23A_DFS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.5.4.3-1 DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，II～IIIA 期集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_ST23A_DFS_26JUN2023_40336 を再掲］

2)　ITT 集団

II～IIIA 期集団において DFS に関してプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されたことから，ITT 集団における DFS も優越性仮説の検定を行った。

DFS（ITT 集団）の要約を表 2.5.4.3-2に，DFS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-2に示す。

主要評価項目である DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.43）であり，両側有意水準0.0077の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群11.5%（再発15例），プラチナ製剤併用化学療法群39.4%（死亡1例，再発49例）であり，DFS（ITT 集団）中央値は本剤群が NE（95%CI：NE, NE），プラチナ製剤併用化学療法群が41.3カ月（95%CI：28.5, NE）であった。

主要評価項目である DFS（ITT 集団）の主解析の頑健性を確認するため，II～IIIA 期集団と同じ3種の感度解析を実施したところ，いずれの感度解析でも一貫して本剤群で DFS の優越性を示す結論は変わらず，主解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1 5.1.2.3.2項参照）。

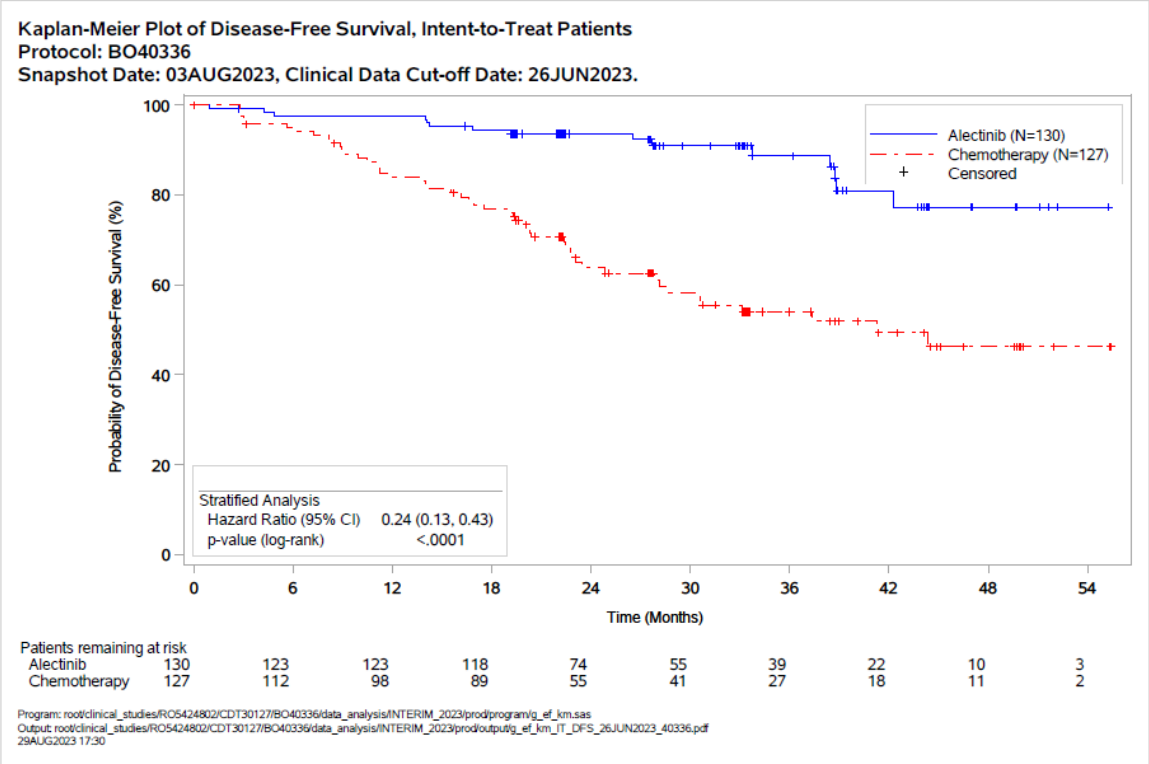
表 2.5.4.3-2 DFS の要約（BO40336試験，ITT 集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	130	127
イベントが認められた被験者数, n (%)	15 (11.5%)	50 (39.4%)
死亡	0	1
再発	15	49
DFS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
層別 HR (95%CI)	0.24 (0.13, 0.43)	
P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	

非層別 HR (95%CI)	0.24 (0.14, 0.43)

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_DFS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.5.4.3-2 DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_DFS_26JUN2023_40336 を再掲］

2.5.4.4　OS

1)　ITT 集団

OS（ITT 集団）の要約を表 2.5.4.4-1に，OS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.4-1に示す。

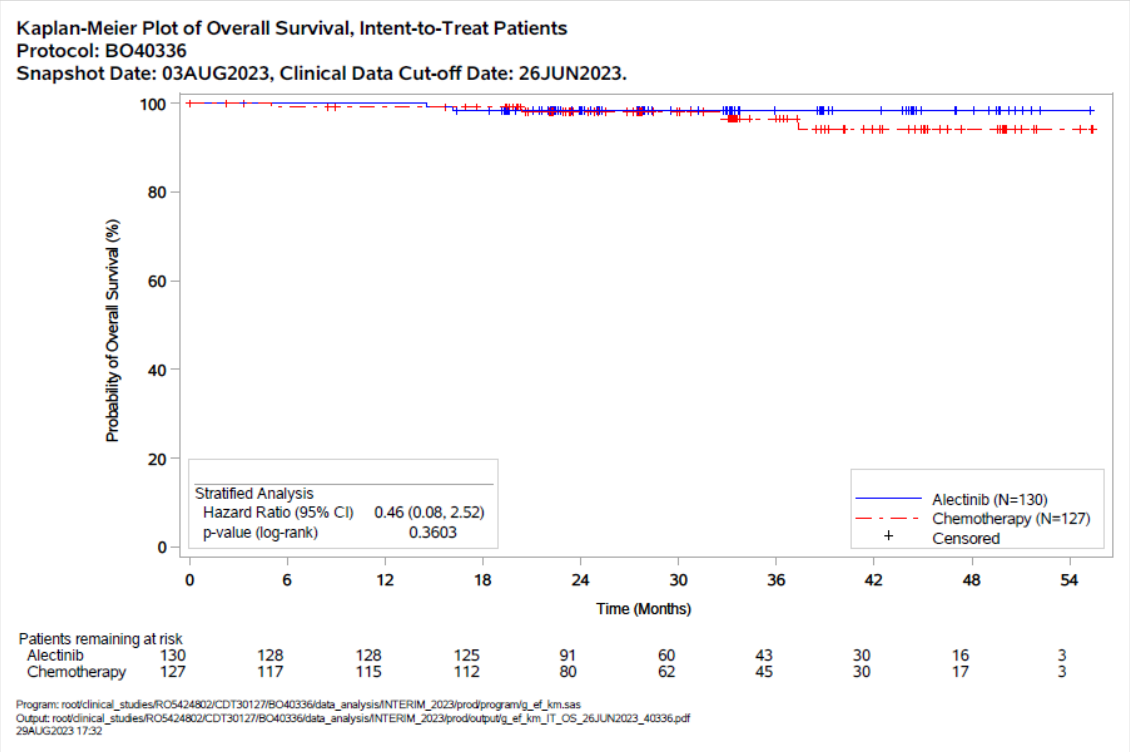
データカットオフ時点で OS イベントが認められた被験者数は，本剤群で2例（1.5%），プラチナ製剤併用化学療法群で4例（3.1%）と少なく，両群の比較は困難であった。

表 2.5.4.4-1 OS の要約（BO40336試験，ITT 集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	130	127
イベントが認められた被験者数, n (%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)
OS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
層別 HR (95%CI)	0.46 (0.08, 2.52)	
非層別 HR (95%CI)	0.47 (0.09, 2.54)	

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_OS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.5.4.4-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_OS_26JUN2023_40336 を再掲］

2.5.4.5　部分集団の結果の比較

本項では，主要評価項目の DFS の部分集団解析結果について記載する。

2.5.4.5.1　患者背景及びベースライン予後因子特性に基づく部分集団の結果

BO40336試験の主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）及び DFS（ITT 集団）について，患者背景（年齢，性別，人種／民族等）及びベースライン予後因子特性（病期，喫煙歴，ECOG PS 等）に基づく部分集団解析を実施した。その結果を図 2.7.3.3.3.1.1-1及び図 2.7.3.3.3.1.1-2に示した。

DFS（II～IIIA 期集団）及び DFS（ITT 集団）のいずれも初発診断時の Stage（AJCC 第7版）を含むすべての部分集団で HR の点推定値は1を下回り，また，明らかに異なる傾向を示す部分集団は存在せず，プラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の治療効果の一貫性が示された。

2.5.4.5.2　日本部分集団の結果

BO40336試験では，本邦の医療機関から登録された，本剤群15例及びプラチナ製剤併用化学療法群20例の合計35例を日本部分集団として取り扱った。日本部分集団の生存フォローアップ期間中央値は本剤群44.09カ月，プラチナ製剤併用化学療法群33.40カ月であった。なお，日本部分集団には IB 期の被験者が登録されなかったため，結果的に II～IIIA 期集団と ITT 集団は同一の集団となった。このため，ITT 集団の結果のみを記載する。

BO40336試験の日本部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性を表 2.7.3.3.3.2.1-1及び表 2.7.3.3.3.2.1-2に示した。

日本部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性は，プラチナ製剤併用化学療法群と比較して，本剤群では年齢の中央値が低く（本剤群50.0歳，プラチナ製剤併用化学療法

群57.5歳，以下同順），女性被験者の割合（73.3%，30.0%），喫煙歴がない被験者の割合（73.3%，30.0%），N 因子が N2の被験者の割合（86.7%，65.0%）及び病期が IIIA の被験者の割合（eCRF：86.7%，65.0%，IxRS：86.7%，65.0%）が本剤群で高かった。他の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性は，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で概ね同様であった。

日本部分集団と試験全体の II～IIIA 期集団を比較すると，日本部分集団では体重の中央値が軽い傾向が認められ（日本部分集団61.70 kg，試験全体のII～IIIA期集団67.30 kg，以下同順），ECOG PS が0の被験者の割合が高く（86.7%，53.7%），喫煙歴がない被験者の割合が低く（48.6%，60.2%），N 因子が N0の割合が低く（0%，7.8%），N2の割合が高く（74.3%，55.8%），初回診断の病期が IB の割合が低く（eCRF：0%，2.6%，IxRS：0%，0%），IIIA の被験者の割合が高く（eCRF：74.3%，60.2%，IxRS：74.3%，60.2%），日本部分集団で病期が進行した被験者が多い傾向が認められた。

日本部分集団の DFS（ITT 集団）の要約を表 2.7.3.3.3.2.2-1に，DFS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2.2-1に示した。

主要評価項目である DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.47（95%CI：0.13, 1.67）であり，試験全体と同様の傾向が認められた。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群26.7%（再発4例），プラチナ製剤併用化学療法群35.0%（再発7例）であり，DFS（ITT 集団）中央値は本剤群が NE（95%CI：38.7カ月, NE），プラチナ製剤併用化学療法群が NE（95%CI：23.1カ月, NE）であった。

2.5.4.6　有効性のまとめ

BO40336試験の結果から，本剤がプラチナ製剤併用化学療法と比較して IB～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 完全切除例を対象とした術後補助療法として高い有効性を示すことが明らかとなった。

主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.45）であり，両側有意水準0.0118の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，$P < 0.0001$）。

II～IIIA 期集団において DFS に関してプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されたことから，ITT 集団における DFS も優越性仮説の検定を行ったところ，DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.43）であり，両側有意水準0.0077の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，$P < 0.0001$）。

また，BO40336試験の部分集団解析の結果から，DFS（II～IIIA 期集団）及び DFS（ITT 集団）のいずれも初発診断時の Stage（AJCC 第7版）を含むすべての部分集団で HR の点推定値は1を下回り，また明らかに異なる傾向を示す部分集団は存在せず，プラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の治療効果の一貫性が示された。日本部分集団においても，部分集団解析から得られた所見と矛盾せず全体集団と同様の有効性が期待された。

副次評価項目である OS（ITT 集団）は，データカットオフ時点で OS イベントが認められた被験者数は，本剤群で2例（1.5%），プラチナ製剤併用化学療法群で4例（3.1%）と少なく，両群の比較は困難であった。

なお，探索的評価項目として，初回再発部位及び新規原発性 NSCLC の情報，CNS-DFS 並びに PRO を評価した。再発部位によらず再発イベントが抑制されたことが示され，NSCLC の遠隔部位再発が認められた被験者の割合は，本剤群（3.8%［5例］）の方がプラチナ製剤併用化学療法群（21.3%［27例］）よりも低く，特に脳（本剤群3.1%［4例］，プラチナ製剤併用化学療法群11%［14例］，以下同順）及び骨（0.8%［1例］，6.3%［8例］）での遠隔部位再発が認められた被験者の割合は低かった（2.7.3.3.2.3項）。CNS-DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化

学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.22（95%CI：0.08, 0.58）であり，主要評価項目である DFS における本剤群の優越性の結論を支持する結果であった（2.7.3.3.2.4項）。PRO の評価では，本剤では治療期間を通じて健康関連の生活の質（HRQoL）を悪化させるような傾向はなく，維持又は改善させる傾向にあり，プラチナ製剤併用化学療法では治療期間中に HRQoL が悪化し，治療後に回復する傾向が示された（2.7.3.3.2.5項）。

2.5.5　安全性の概括評価

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する術後補助療法としての本剤の安全性は BO40336試験の成績に基づいて評価した。なお，BO40336試験では，5.3.5.1-1 16.1.1 Page.110（治験実施計画書第7版5.3.5.12項）に示したように，「製品投与の欠落の問題」及び「過誤による製品投与欠落」を「特殊状況」として eCRF で報告することが求められた。そのため，有害事象の集計の際に上記も併せて集計されているが，これら自体は治験薬の1回以上の投与欠落を示すものであり，有害事象ではない。

2.5.5.1　安全性の結果概要

BO40336試験の安全性の概要を表 2.5.5.1-1に示す。

両群の治験薬投与期間の差（本剤群：24カ月間，プラチナ製剤併用化学療法群：1サイクル21日間として4サイクル）を反映して，安全性解析対象集団のフォローアップ期間の中央値は，本剤群24.84カ月（範囲：1.1～26.2カ月），プラチナ製剤併用化学療法群3.71カ月（範囲：1.6～5.3カ月）と本剤群が長かった（5.3.5.1-1 Table 13）。

安全性フォローアップ期間が本剤群の方が長かったものの，有害事象が1件以上発現した被験者の割合は本剤群98.4%（126例），プラチナ製剤併用化学療法群93.3%（112例）と同程度であった。

ほとんどの有害事象は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した被験者の割合は，本剤群［29.7%（38例）］とプラチナ製剤併用化学療法群［30.8%（37例）］で同程度であった。Grade 5の有害事象は両群ともに認められなかった。

重篤な有害事象が発現した患者の割合は，本剤群13.3%（17例），プラチナ製剤併用化学療法群8.3%（10例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は本剤群5.5%（7例）に対しプラチナ製剤併用化学療法群12.5%（15例）であり，本剤はプラチナ製剤併用化学療法と比較して忍容性が高いと考えられた。治験薬の減量又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は，本剤群［それぞれ25.8%（33例）及び27.3%（35例）］の方がプラチナ製剤併用化学療法群［それぞれ10.0%（12例）及び18.3%（22例）］よりも高かったが，これは両群の安全性フォローアップ期間が本剤群で長いこと及び投与スケジュールが本剤群で頻回であること（本剤はBID，プラチナ製剤併用化学療法は21日ごと）を反映したものと考えられた。

表 2.5.5.1-1 安全性の概要（BO40336試験）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one AE	126 (98.4%)	112 (93.3%)
Total number of AEs	1685	978
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome (Grade 5)	0	0
Grade 3-5 AE	38 (29.7%)	37 (30.8%)
Serious AE	17 (13.3%)	10 (8.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.8%)	4 (3.3%)
Serious AE leading to dose modification/interruption	7 (5.5%)	4 (3.3%)
Related Serious AE	2 (1.6%)	8 (6.7%)
AE leading to withdrawal from treatment	7 (5.5%)	15 (12.5%)
AE leading to dose modification/interruption	55 (43.0%)	27 (22.5%)
Related AE	120 (93.8%)	107 (89.2%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	7 (5.5%)	14 (11.7%)
Related AE leading to dose modification/interruption	49 (38.3%)	26 (21.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which
multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_ae_oview_SE_26JUN2023_40336.out
04SEP2023 12:00　　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_ae_oview_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

2.5.5.2　全般的な曝露状況

BO40336試験ではランダム化した被験者の内，治験薬を1回以上投与したすべての被験者を安全性解析対象集団として取り扱った。安全性解析対象集団は，本剤群128例，プラチナ製剤併用化学療法群120例，合計248例であった（5.3.5.1-1 Table 7）。

BO40336試験の曝露状況の要約を表 2.5.5.2-1及び表 2.5.5.2-2に示す。

BO40336試験の治験薬投与期間中央値は本剤群23.9カ月（範囲：0～25カ月），プラチナ製剤併用化学療法群では，シスプラチン及びゲムシタビン／ペメトレキセド／ビノレルビンが2.1カ月（範囲：0～4カ月），カルボプラチンが0.7カ月（範囲：0～2カ月）であった。用量強度中央値は，本剤群99.4%，プラチナ製剤併用化学療法群の各薬剤が100.0%であった。

プラチナ製剤併用化学療法群におけるレジメンの内訳はプラチナ製剤／ペメレトレキセドが80%（96例），プラチナ製剤／ビノレルビンが19.1%（23例），プラチナ製剤／ゲムシタビンが0.9%（1例）であった（5.3.5.1-1 t_ex_chemo_SE_26JUN2023_40336）。

表 2.5.5.2-1 本剤の曝露状況の要約（BO40336試験）

Alectinib Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

Treatment: ALECTINIB

	Alectinib (N=128)
Treatment duration (months)	
n	128
Mean (SD)	21.3 (6.3)
Median	23.9
Min - Max	0 - 25
Treatment duration (months)	
n	128
0 - <=6	11 (8.6%)
>6 - <=12	1 (0.8%)
>12- <=18	4 (3.1%)
>18 - <=24	84 (65.6%)
>24 - <=30	28 (21.9%)
Dose intensity (%)	
n	128
Mean (SD)	91.1 (14.8)
Median	99.4
Min - Max	47 - 100
Number of doses	
n	128
Mean (SD)	1274.4 (380.7)
Median	1434.0
Min - Max	14 - 1522
Total cumulative dose (mg)	
n	128
Mean (SD)	711029.30 (243018.85)
Median	834300.00
Min - Max	8400.0 - 913200.0

Treatment duration is the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus one day.
Dose intensity is the amount of study drug actually received divided by the expected amount to the time of the last administered dose.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_ex_SE_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:51　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_ex_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

表 2.5.5.2-2 プラチナ製剤併用化学療法の曝露状況の要約（BO40336試験）

	Cisplatin n = 119	Carboplatin n = 14	Gemcitabine/Pemetrexed/Vinorelbine n = 120
Treatment Duration (months)			
Mean (SD)	2.0 (0.7)	1.0 (0.6)	2.2 (0.5)
Median	2.1	0.7	2.1
Min-Max	0-4	0-2	0-4
Dose intensity (%)			
Median	100.0	100.0	100.0
Min-Max	86-101	83-100	91-101
Number of cycles			
Mean (SD)	3.6 (0.9)	2.3 (0.8)	3.8 (0.5)
Median	4.0	2.0	4.0
Min-Max	1-4	1-4	1-4
Cycle 1	8 (6.7%)	2 (14.3%)	3 (2.5%)
Cycle 2	9 (7.6%)	7 (50.0%)	1 (0.8%)
Cycle 3	5 (4.2%)	4 (28.6%)	8 (6.7%)
Cycle 4	97 (81.5%)	1 (7.1%)	108 (90.0%)

Treatment duration is the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus one day.

Dose intensity is the amount of study drug actually received divided by the expected amount to the time of the last administered dose.

［5.3.5.1-1 t_ex_chemo_SE_26JUN2023_40336 を改変］

2.5.5.3　比較的よく見られる有害事象

1)　全 Grade の有害事象

BO40336試験の発現率が10%以上の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.3-1に示す。

有害事象の発現率は本剤群98.4%（126/128例），プラチナ製剤併用化学療法群93.3%（112/120例）であった。

いずれかの群で20%以上に認められた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［本剤群55例（43.0%），プラチナ製剤併用化学療法群1例（0.8%），以下同順］，便秘［54例（42.2%），30例（25.0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［53例（41.4%），6例（5.0%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［43例（33.6%），11例（9.2%）］，血中ビリルビン増加［43例（33.6%），1例（0.8%）］，COVID-19［37例（28.9%），1例（0.8%）］，筋肉痛［36例（28.1%），2例（1.7%）］，血中アルカリホスファターゼ増加［32例（25.0%），4例（3.3%）］，貧血［30例（23.4%），31例（25.8%）］，悪心［10例（7.8%），87例（72.5%）］，食欲減退［7例（5.5%），35例（29.2%）］及び嘔吐［9例（7.0%），30例（25.0%）］であった。

プラチナ製剤併用化学療法群と比較し，本剤群の発現率が10%以上高かった有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［55例（43.0%），1例（0.8%）］，便秘［54例（42.2%），30例（25.0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［53例（41.4%），6例（5.0%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［43例（33.6%），11例（9.2%）］，血中ビリルビン増加［43例（33.6%），1例（0.8%）］，COVID-19［37例（28.9%），1例（0.8%）］，筋肉痛［36例（28.1%），2例（1.7%）］，血中アルカリホスファターゼ増加［32例（25.0%），4例（3.3%）］，製品投与の欠落の問題［21例（16.4%），0例（0%）］，咳嗽［19例（14.8%），4例（3.3%）］，体重増加［17例（13.3%），1例（0.8%）］及び過誤による製品投与欠落［16例（12.5%），0例（0%）］であった。本剤群と比較し，プラチナ製剤併用化学療法群の発現率が10%以上高かった有害事象は悪心［10例（7.8%），87例（72.5%）］，食欲減退［7例（5.5%），35例（29.2%）］，嘔吐［9例（7.0%），30例（25.0%）］，白血球数減少［2例（1.6%），23例（19.2%）］，好中球数減少［3例（2.3%），21例（17.5%）］及び好中球減少症［2例（1.6%），19例（15.8%）］であっ

た。

副作用の発現率は本剤群93.8%（120/128例），プラチナ製剤併用化学療法群89.2%（107/120例）であった。

いずれかの群で20%以上に認められた副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［52例（40.6%），0例（0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［50例（39.1%），5例（4.2%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［42例（32.8%），7例（5.8%）］，便秘［40例（31.3%），24例（20.0%）］，血中ビリルビン増加［40例（31.3%），1例（0.8%）］，筋肉痛［31例（24.2%），1例（0.8%）］，悪心［7例（5.5%），87例（72.5%）］，食欲減退［4例（3.1%），34例（28.3%）］，貧血［25例（19.5%），30例（25.0%）］及び嘔吐［4例（3.1%），30例（25.0%）］であった。

プラチナ製剤併用化学療法群と比較し，本剤群の発現率が10%以上高かった副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［52例（40.6%），0例（0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［50例（39.1%），5例（4.2%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［42例（32.8%），7例（5.8%）］，便秘［40例（31.3%），24例（20.0%）］，血中ビリルビン増加［40例（31.3%），1例（0.8%）］，筋肉痛［31例（24.2%），1例（0.8%）］及び血中アルカリホスファターゼ増加［25例（19.5%），3例（2.5%）］であった。本剤群と比較し，プラチナ製剤併用化学療法群の発現率が10%以上高かった副作用は悪心［7例（5.5%），87例（72.5%）］，食欲減退［4例（3.1%），34例（28.3%）］，嘔吐［4例（3.1%），30例（25.0%）］，白血球数減少［2例（1.6%），23例（19.2%）］，好中球数減少［3例（2.3%），21例（17.5%）］及び好中球減少症［2例（1.6%），19例（15.8%）］であった。

表 2.5.5.3-1 発現率10%以上の有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	126 (98.4%)	112 (93.3%)	120 (93.8%)	107 (89.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	55 (43.0%)	1 (0.8%)	52 (40.6%)	0
便秘	54 (42.2%)	30 (25.0%)	40 (31.3%)	24 (20.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53 (41.4%)	6 (5.0%)	50 (39.1%)	5 (4.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (33.6%)	11 (9.2%)	42 (32.8%)	7 (5.8%)
血中ビリルビン増加	43 (33.6%)	1 (0.8%)	40 (31.3%)	1 (0.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	37 (28.9%)	1 (0.8%)	0	0
筋肉痛	36 (28.1%)	2 (1.7%)	31 (24.2%)	1 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (25.0%)	4 (3.3%)	25 (19.5%)	3 (2.5%)
貧血	30 (23.4%)	31 (25.8%)	25 (19.5%)	30 (25.0%)
製品投与の欠落の問題	21 (16.4%)	0	1 (0.8%)	0
咳嗽	19 (14.8%)	4 (3.3%)	5 (3.9%)	0
血中クレアチニン増加	19 (14.8%)	6 (5.0%)	18 (14.1%)	6 (5.0%)
発疹	18 (14.1%)	7 (5.8%)	17 (13.3%)	6 (5.0%)
疲労	18 (14.1%)	16 (13.3%)	9 (7.0%)	15 (12.5%)
体重増加	17 (13.3%)	1 (0.8%)	10 (7.8%)	0
下痢	16 (12.5%)	10 (8.3%)	10 (7.8%)	6 (5.0%)
過誤による製品投与欠落	16 (12.5%)	0	0	0
頭痛	14 (10.9%)	8 (6.7%)	6 (4.7%)	3 (2.5%)
無力症	14 (10.9%)	19 (15.8%)	10 (7.8%)	17 (14.2%)
呼吸困難	13 (10.2%)	3 (2.5%)	5 (3.9%)	2 (1.7%)
末梢性浮腫	13 (10.2%)	1 (0.8%)	9 (7.0%)	1 (0.8%)
味覚不全	13 (10.2%)	3 (2.5%)	13 (10.2%)	3 (2.5%)
悪心	10 (7.8%)	87 (72.5%)	7 (5.5%)	87 (72.5%)
嘔吐	9 (7.0%)	30 (25.0%)	4 (3.1%)	30 (25.0%)
食欲減退	7 (5.5%)	35 (29.2%)	4 (3.1%)	34 (28.3%)
倦怠感	6 (4.7%)	16 (13.3%)	4 (3.1%)	15 (12.5%)
好中球数減少	3 (2.3%)	21 (17.5%)	3 (2.3%)	21 (17.5%)
好中球減少症	2 (1.6%)	19 (15.8%)	2 (1.6%)	19 (15.8%)
白血球数減少	2 (1.6%)	23 (19.2%)	2 (1.6%)	23 (19.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SE_p10.out
20OCT2023 16:55　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SE_p10 を再掲］

2)　Grade 3 以上の有害事象

BO40336試験のいずれかの群で発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.5.5.3-2に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現率は本剤群29.7%（38/128例），プラチナ製剤併用化学療法群30.8%（37/120例）であった。

いずれかの群で10%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は好中球数減少［本剤群0例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群12例（10.0%）］であった。

表 2.5.5.3-2 発現率10%以上の重症度別の有害事象（BO40336試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)		Chemotherapy (N=120)	
MedDRA Preferred Term	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
Total number of patients with at least one adverse event	126 (98.4%)	38 (29.7%)	112 (93.3%)	37 (30.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	55 (43.0%)	8 (6.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
便秘	54 (42.2%)	1 (0.8%)	30 (25.0%)	1 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53 (41.4%)	1 (0.8%)	6 (5.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (33.6%)	2 (1.6%)	11 (9.2%)	0
血中ビリルビン増加	43 (33.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	37 (28.9%)	0	1 (0.8%)	0
筋肉痛	36 (28.1%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (25.0%)	0	4 (3.3%)	0
貧血	30 (23.4%)	0	31 (25.8%)	1 (0.8%)
製品投与の欠落の問題	21 (16.4%)	0	0	0
咳嗽	19 (14.8%)	1 (0.8%)	4 (3.3%)	0
血中クレアチニン増加	19 (14.8%)	1 (0.8%)	6 (5.0%)	0
発疹	18 (14.1%)	1 (0.8%)	7 (5.8%)	0
疲労	18 (14.1%)	1 (0.8%)	16 (13.3%)	2 (1.7%)
体重増加	17 (13.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
下痢	16 (12.5%)	1 (0.8%)	10 (8.3%)	1 (0.8%)
過誤による製品投与欠落	16 (12.5%)	0	0	0
頭痛	14 (10.9%)	0	8 (6.7%)	0
無力症	14 (10.9%)	0	19 (15.8%)	3 (2.5%)
呼吸困難	13 (10.2%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0
末梢性浮腫	13 (10.2%)	0	1 (0.8%)	0
味覚不全	13 (10.2%)	0	3 (2.5%)	0
悪心	10 (7.8%)	0	87 (72.5%)	5 (4.2%)
嘔吐	9 (7.0%)	0	30 (25.0%)	2 (1.7%)
食欲減退	7 (5.5%)	0	35 (29.2%)	1 (0.8%)
倦怠感	6 (4.7%)	0	16 (13.3%)	0
好中球数減少	3 (2.3%)	0	21 (17.5%)	12 (10.0%)
好中球減少症	2 (1.6%)	0	19 (15.8%)	10 (8.3%)
白血球数減少	2 (1.6%)	0	23 (19.2%)	4 (3.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_SE_p10.out
20OCT2023 16:59　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aegrd_SE_p10 を再掲］

2.5.5.4　死亡

1)　すべての死亡

BO40336試験の試験期間中に死亡した被験者の死亡理由の要約を表 2.5.5.4-1に示す。また，すべての死亡例の一覧は5.3.5.1-1 l_death_SE_26JUN2023_40336に示した。

死亡した被験者数は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群5/120例（4.2%）であり，死亡理由は本剤群が再発2例，プラチナ製剤併用化学療法群が再発2例，両側性肺炎，COVID-19及び不明が各1例であった（再発以外はいずれも有害事象報告期間外の死亡であった）。

表 2.5.5.4-1 死亡及び死亡理由の要約（BO40336試験）

Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of deaths	2 (1.6%)	5 (4.2%)
Primary cause of death		
n	2	5
Disease Recurrence	2 (100%)	2 (40.0%)
Other	0	3 (60.0%)
All other causes	0	3 (60.0%)
BILATERAL PNEUMONIA	0	1 (20.0%)
COVID-19	0	1 (20.0%)
UNKNOWN	0	1 (20.0%)
Days from last study drug administration		
n	2	4
<=30 days	1 (50.0%)	0
>30 days	1 (50.0%)	4 (100%)
Primary cause by days from last study drug administration		
<=30 days		
n	1	0
Disease Recurrence	1 (100%)	0
Other	0	0
>30 days		
n	1	4
Disease Recurrence	1 (100%)	2 (50.0%)
Other	0	2 (50.0%)

Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N.
All other percentages are relative to n within each module.
For post-study deaths identified through public records, cause of death is not collected and is displayed as "post-study reporting of death".

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_dd_SE_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:07　　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_dd_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

2)　有害事象による死亡

BO40336試験では死亡に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1 aerel_FATAL_SE）。

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

BO40336試験の重篤な有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.5-1に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.1-1 l_ae_ser_SE_26JUN2023_40336に示した。

重篤な有害事象は本剤群17/128例（13.3%），プラチナ製剤併用化学療法群10/120例（8.3%）に認められた。また，重篤な副作用は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群8/120例（6.7%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。また，いずれかの群で5%以上に認められた重篤な副作用は認められなかった。

表 2.5.5.5-1 重篤な有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Serious Adverse Events by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	17 (13.3%)	10 (8.3%)	2 (1.6%)	8 (6.7%)
虫垂炎	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
肺炎	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	0
急性心筋梗塞	2 (1.6%)	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.8%)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
下気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.8%)	0	0	0
子宮脱	1 (0.8%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.8%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
麻痺性イレウス	1 (0.8%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.8%)	0	0	0
膀胱癌	1 (0.8%)	0	0	0
悪心	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
急性膵炎	0	1 (0.8%)	0	0
好中球数減少	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
塞栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
心窩部不快感	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
大腸炎	0	1 (0.8%)	0	0
吐き戻し	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
尿路感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肺塞栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
疲労	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腹痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
嘔吐	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SER_SE.out
20OCT2023 16:56　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE を再掲］

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

BO40336試験のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約を表2.5.5.6.1-1に示す。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群7/128例（5.5%），プラチナ製剤併用化学療法群15/120例（12.5%）に認められた。また，いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は本剤群7/128例（5.5%），プラチナ製剤併用化学療法群14/120例（11.7%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの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。また，いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.5.5.6.1-1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	7 (5.5%)	15 (12.5%)	7 (5.5%)	14 (11.7%)
肺臓炎	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
高トリグリセリド血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
悪心	0	4 (3.3%)	0	4 (3.3%)
好中球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
耳鳴	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腎機能障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腎不全	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
吐き戻し	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
難聴	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肺炎	0	1 (0.8%)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
疲労	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
貧血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腹痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
無力症	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
嘔吐	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSC_SE.out
20OCT2023 16:57　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSC_SE を再掲］

2.5.5.6.2　治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象

BO40336試験のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約並びにいずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5.6.2-1及び表 2.5.5.6.2-2に示す。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は本剤群35/128例（27.3%），プラチナ製剤併用化学療法群22/120例（18.3%）に認められた。また，いずれかの治験薬の休薬に至った副作用は本剤群25/128例（19.5%），プラチナ製剤併用化学療法群20/120例（16.7%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［本剤群7例（5.5%），プラチナ製剤併用化学療法群0例（0%），以下同順］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［7例（5.5%），0例（0%）］，好中球減少症［0例（0%），6例（5.0%）］及び好中球数減少［0例（0%），6例（5.0%）］であった。また，いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の休薬に至った副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［7例（5.5%），0例（0%）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［7例（5.5%），0例（0%）］，好中球減少症［0例（0%），6例（5.0%）］及び好中球数減少［0例（0%），6例（5.0%）］であった。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は本剤群33/128例（25.8%），プラチナ製剤併用化学療法群12/120例（10.0%）に認められた。また，いずれかの治験薬の減量に至った副作用は本剤群32/128例（25.0%），プラチナ製剤併用化学療法群12/120例（10.0%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は血中クレ

アチンホスホキナーゼ増加［8例（6.3%），0例（0%）］であった。また，いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の減量に至った副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［8例（6.3%），0例（0%）］であった。

表 2.5.5.6.2-1 いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events Leading to Dose Interruption by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	35 (27.3%)	22 (18.3%)	25 (19.5%)	20 (16.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.5%)	0	7 (5.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (5.5%)	0	7 (5.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (4.7%)	1 (0.8%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.7%)	0	6 (4.7%)	0
血中ビリルビン増加	5 (3.9%)	0	5 (3.9%)	0
筋肉痛	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0
ジルベール症候群	2 (1.6%)	0	0	0
関節痛	2 (1.6%)	0	0	0
腹部不快感	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
びらん性胃炎	1 (0.8%)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
胃炎	1 (0.8%)	0	0	0
下気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
下痢	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
胸痛	1 (0.8%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.8%)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.8%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	0	0
口内炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
高クレアチニン血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
高ビリルビン血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
子宮脱	1 (0.8%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.8%)	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.8%)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.8%)	0	0	0
尿路感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
発熱	1 (0.8%)	0	0	0
疲労	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
貧血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
腹痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
麻痺性イレウス	1 (0.8%)	0	0	0
味覚不全	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
薬疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
嗜眠	1 (0.8%)	0	0	0
嘔吐	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
悪心	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
好中球減少症	0	6 (5.0%)	0	6 (5.0%)
好中球数減少	0	6 (5.0%)	0	6 (5.0%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
静脈血栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
創合併症	0	1 (0.8%)	0	0
白血球減少症	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
白血球数減少	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSI_SE.out
20OCT2023 16:59　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSI_SE を再掲］

表 2.5.5.6.2-2 いずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events Leading to Dose Reduction by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	33 (25.8%)	12 (10.0%)	32 (25.0%)	12 (10.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (6.3%)	0	8 (6.3%)	0
血中ビリルビン増加	5 (3.9%)	0	5 (3.9%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
筋肉痛	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
高ビリルビン血症	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
洞性徐脈	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
発疹	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
リンパ浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
下痢	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
乾癬	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肝毒性	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
筋骨格硬直	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
倦怠感	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
高尿酸血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
湿疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
徐脈	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
疲労	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
便秘	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
無力症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
悪心	0	4 (3.3%)	0	4 (3.3%)
血管炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
好中球減少症	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
好中球数減少	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
食欲減退	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
白血球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
白血球数減少	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
貧血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
嘔吐	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSR_SE.out
20OCT2023 16:58　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSR_SE を再掲］

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，本剤の過去の臨床試験等の結果から，本剤のリスクと考えられる間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少，徐脈，QT 間隔延長，視覚障害，消化管穿孔，血栓塞栓症，溶血性貧血，筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇並びに腎機能異常を本剤の注目すべき有害事象として集計した。集計には以下の MedDRA 基本語，標準検索式（SMQ），器官別大分類（SOC）及び高位グループ語（HLGT）を用いた。

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

- 血栓塞栓症：MedDRA SMQ「塞栓および血栓（狭域）」
- 溶血性貧血：MedDRA SMQ「溶血性障害（広域）」
- 筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇：MedDRA HLGT「筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ」,「酵素検査ＮＥＣ」及び「筋障害」
- 腎機能異常：MedDRA SMQ「急性腎不全（狭域）」，MedDRA SOC「腎および尿路障害」及びMedDRA HLGT「腎尿路系検査および尿検査」

本剤の注目すべき有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1.5-1に示した。また，Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象及び副作用，本剤の注目すべき重篤な有害事象及び副作用，治験薬の投与中止に至った本剤の注目すべき有害事象及び副作用，治験薬の休薬に至った本剤の注目すべき有害事象及び副作用並びに治験薬の減量に至った本剤の注目すべき有害事象及び副作用の要約を5.3.5.3-1 aerel_selectedAE_CTC35_SE，aerel_selectedAE_SER_SE，aerel_selectedAE_DSC_SE，aerel_selectedAE_DSI_SE 及び aerel_selectedAE_DSR_SE に示した。

筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群92/128例（71.9%），プラチナ製剤併用化学療法群12/120例（10.0%）に発現した。また，Grade 3以上の筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群8/128例（6.3%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%）に発現した。重篤な筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇及び治験薬の投与中止に至った筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は認められなかった。治験薬の休薬に至った筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群8/128例（6.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の減量に至った筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群10/128例（7.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

肝機能障害は本剤群78/128例（60.9%），プラチナ製剤併用化学療法群16/120例（13.3%）に発現した。また，Grade 3以上の肝機能障害は本剤群6/128例（4.7%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。重篤な肝機能障害は認められなかった。治験薬投与中止に至った肝機能障害は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の休薬に至った肝機能障害は本剤群12/128例（9.4%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の減量に至った肝機能障害は本剤群8/128例（6.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

腎機能異常は本剤群27/128例（21.1%），プラチナ製剤併用化学療法群17/120例（14.2%）に発現した。また，Grade 3以上の腎機能異常は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。重篤な腎機能異常は認められなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能異常は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群5/120例（4.2%），治験薬の休薬に至った腎機能異常は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%），治験薬の減量に至った腎機能異常は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

徐脈は本剤群15/128例（11.7%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。また，Grade 3以上の徐脈，重篤な徐脈，治験薬の投与中止に至った徐脈及び治験薬の休薬に至った徐脈は認められなかった。治験薬の減量に至った徐脈は本剤群3/128例（2.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

視覚障害は本剤群12/128例（9.4%），プラチナ製剤併用化学療法群3/120例（2.5%）に発現した。Grade 3以上の視覚障害，重篤な視覚障害，治験薬の投与中止に至った視覚障害，治験薬の休薬に至った視覚障害及び治験薬の減量に至った視覚障害は認められなかった。

間質性肺疾患は本剤群4/128例（3.1%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。また，Grade 3以上の間質性肺疾患は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。重篤な間質性肺疾患は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の投与中止に至った間質性肺疾患は本剤群3/128例（2.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の休薬に至った間質性肺疾患及び治験薬

の減量に至った間質性肺疾患は認められなかった。

血栓塞栓症は本剤群3/128例（2.3%），プラチナ製剤併用化学療法群6/120例（5.0%）に発現した。また，Grade 3以上の血栓塞栓症は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%）に発現した。重篤な血栓塞栓症は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%），治験薬の投与中止に至った血栓塞栓症は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%），治験薬の休薬に至った血栓塞栓症は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%）に発現した。治験薬の減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

溶血性貧血は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。Grade 3以上の溶血性貧血，重篤な溶血性貧血，治験薬の投与中止に至った溶血性貧血，治験薬の休薬に至った溶血性貧血及び治験薬の減量に至った溶血性貧血は認められなかった。

QT 間隔延長は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%）に発現した。Grade 3以上の QT 間隔延長，重篤な QT 間隔延長，治験薬の投与中止に至った QT 間隔延長，治験薬の休薬に至った QT 間隔延長及び治験薬の減量に至った QT 間隔延長は認められなかった。

好中球減少及び白血球減少は本剤群34/128例（26.6%）［MedDRA PT の内訳：貧血30/128例（23.4%），血小板数減少及び好中球数減少各3/128例（2.3%），好中球減少症及び白血球数減少各2/128例（1.6%），リンパ球数減少，正色素性正球性貧血及び白血球減少症各1例（0.8%）］，プラチナ製剤併用化学療法群56/120例（46.7%）［MedDRA PT の内訳：貧血31/120例（25.8%），白血球数減少23/120例（19.2%），好中球数減少21/120例（17.5%），好中球減少症19/120例（15.8%），白血球減少症9/120例（7.5%），血小板数減少6/120例（5.0%），リンパ球数減少3/120例（2.5%），血小板減少症2/120例（1.7%），骨髄抑制及び発熱性好中球減少症各1例（0.8%）］に発現した。Grade 3以上の好中球減少及び白血球減少は本剤群1/128例（0.8%）［MedDRA PT の内訳：リンパ球数減少1/128例（0.8%）］，プラチナ製剤併用化学療法群25/120例（20.8%）［MedDRA PT の内訳：好中球数減少12/120例（10.0%），好中球減少症10/120例（8.3%），白血球数減少4/120例（3.3%），白血球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血各1/120例（0.8%）］に発現した。重篤な好中球減少及び白血球減少は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群3/120例（2.5%），治験薬の投与中止に至った好中球減少及び白血球減少は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%），治験薬の休薬に至った好中球減少及び白血球減少は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群15/120例（12.5%），治験薬の減量に至った好中球減少及び白血球減少は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群8/120例（6.7%）に発現した。

消化管穿孔は認められなかった。

2.5.5.8　部分集団別の安全性

2.5.5.8.1　年齢別，人種別，性別，病期別の安全性成績

BO40336試験で発現した有害事象を年齢別（65歳未満 vs 65歳以上），人種別（アジア人 vs 非アジア人），性別（男性 vs 女性），病期別（IB 期 vs II 期 vs IIIA 期）に分析し，それぞれ5.3.5.1-1 t_ae_byage_SE_26JUN2023_40336，t_ae_byrace_SE_26JUN2023_40336，t_ae_bysex_SE_26JUN2023_40336及び t_ae_bystage_SE_26JUN2023_40336に示した。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群で65歳未満と65歳以上で同程度であった［本剤群で65歳未満98.0%（99/101例），65歳以上100%（27/27例），プラチナ製剤併用化学療法群で65歳未満93.1%（81/87例），65歳以上93.9%（31/33例）］。

本剤群の65歳未満の被験者と65歳以上の被験者で発現率に15%以上の差が認められた有害事象は，血中クレアチニン増加［65歳未満10.9%（11例），65歳以上29.6%（8例），以下同順］，便秘［38.6%（39例），55.6%（15例）］，体重増加［16.8%（17例），0%（0例）］及び血中アルカリホスファターゼ増加［21.8%（22例），37.0%（10例）］であった。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群でアジア人と非アジア人で同程度であった［本剤群ではアジア人98.6%（69/70例），非アジア人98.3%（57/58例），プラチナ製剤併用化学療法群ではアジア人92.6%（63/68例），非アジア人94.2%（49/52例）］。

本剤群のアジア人と非アジア人との間で発現率に20%以上の差が認められた有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［アジア人55.7%（39例），非アジア人24.1%（14例），以下同順］，血中ビリルビン増加［44.3%（31例），20.7%（12例）］，体重増加［22.9%（16例），1.7%（1例）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［42.9%（30例），22.4%（13例）］であった。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群で男性と女性で同程度であった［本剤群では男性96.3%（52/54例），女性100%（74/74例），プラチナ製剤併用化学療法群では男性90.6%（58/64例），女性96.4%（54/56例）］。

本剤群の男女間で発現率に15%以上の差が認められた有害事象は，貧血［男性9.3%（5例），女性33.8%（25例），以下同順］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［31.5%（17例），48.6%（36例）］であった。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群で IB 期，II 期及び IIIA 期で同程度であった［本剤群では IB 期94.1%（16/17例），II 期100%（42/42例）及び IIIA 期98.6%（68/69例），プラチナ製剤併用化学療法群では IB 期88.9%（8/9例），II 期93.3%（42/45例）及び IIIA 期93.9%（62/66例）］。

本剤群でいずれか2つの病期の間で発現率に20%以上の差が認められた有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［IB 期17.6%（3例），II 期47.6%（20例），IIIA 期43.5%（30例），以下同順］，貧血［0%（0例）, 26.2%（11例），27.5%（19例）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［23.5%（4例），40.5%（17例），49.3%（34例）］及びCOVID-19［11.8%（2例），26.2%（11例），34.8%（24例）］であった。

上記の通り，本剤群の各部分集団間で一部の有害事象の発現率に不均衡が認められたが，被験者数が少なくばらつきがあることを考慮すると，本剤の安全性に特に懸念を要する部分集団はないと考えられた。

2.5.5.8.2　日本部分集団と外国人集団の安全性プロファイルの比較

BO40336試験の日本部分集団の曝露状況の要約を表 2.7.4.5.1.2.1-1及び表 2.7.4.5.1.2.1-2に示した。試験全体の安全性解析対象集団と比較すると日本部分集団で本剤群の用量強度中央値は低かった（試験全体の安全性解析対象集団99.4%，日本部分集団75.0%）。試験全体の安全性解析対象集団と比較すると日本部分集団で本剤群において認められた治験薬の減量に至った有害事象及び製品投与の欠落の問題の発現率が高かったことが原因として考えられた。

プラチナ製剤併用化学療法群のレジメンの内訳はプラチナ製剤／ビノレルビンが65.0%（13例），プラチナ製剤／ペメトレキセドが35.0%（7例）であり，試験全体集団の安全性解析対象集団と比較するとビノレルビン併用レジメンの割合が高かった（試験全体の安全性解析対象集団19.2%，日本部分集団65.0%）。

BO40336試験の日本部分集団の安全性の概要を表 2.7.4.5.1.2.2-1に，日本部分集団で発現率が10%以上の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-2に，発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.5.1.2.2-3に，試験期間中の死亡及び死亡理由の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-4に，重篤な有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-5に，治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-6に，治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-7に，治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-8に示した。

日本部分集団の安全性フォローアップ期間中央値は本剤群24.84カ月，プラチナ製剤併用化学療法群3.78カ月であった。日本部分集団の有害事象の発現率，Grade 3以上の有害事象の発現率，重篤な有害事象の発現率，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率，いず

れかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率は両群で同程度であった。

日本部分集団は被験者数が少ないため，1例あたりの発現率に対する影響が大きい点に留意する必要があるが，本剤群の外国人集団と比較し，本剤群の日本部分集団の発現率が10%以上高かった有害事象は便秘［本剤群の日本部分集団10例（66.7%），本剤群の外国人集団44例（38.9%），以下同順］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［9例（60.0%），46例（40.7%）］，製品投与の欠落の問題［9例（60.0%），12例（10.6%）］，味覚不全［6例（40.0%），7例（6.2%）］，血中クレアチニン増加［4例（26.7%），15例（13.3%）］，倦怠感［4例（26.7%），2例（1.8%）］，皮膚乾燥［4例（26.7%），2例（1.8%）］，そう痒症［3例（20.0%），5例（4.4%）］，上気道感染［3例（20.0%），6例（5.3%）］，筋骨格硬直［2例（13.3%），0例（0%）］，口内炎［2例（13.3%），2例（1.8%）］及び上咽頭炎［2例（13.3%），2例（1.8%）］であった。

一方，本剤群の日本部分集団と比較し，本剤群の外国人集団の発現率が10%以上高かった有害事象は COVID-19［本剤群の日本部分集団3例（20.0%），本剤群の外国人集団34例（30.1%），以下同順］，疲労［0例（0%），18例（15.9%）］，体重増加［0例（0%），17例（15.0%）］及び無力症［0例（0%），14例（12.4%）］であった。

本剤群の外国人集団と比較し，本剤群の日本部分集団の発現率が10%以上高かった有害事象の内，便秘及び倦怠感は，プラチナ製剤併用化学療法群でも外国人集団と比較して日本部分集団で発現率が10%以上高かった。また，便秘及び倦怠感以外の有害事象についても Grade 3以上の有害事象はほとんど認められておらず，治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかったことから（表 2.7.4.5.1.2.2-6），日本部分集団に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。

2.5.5.9　市販後データ

本剤は，本邦では「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で，2014年7月4日に初めて承認され，「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の適応でも2020年2月21日に承認された。米国では2015年12月11日に，欧州連合では2017年2月16日に「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で承認されており，2023年7月3日現在，二次治療を適応として世界約105カ国，一次治療を適応として世界103カ国で承認されている。

2.5.5.9.1　国内における市販後の使用経験（使用成績調査）

本項の記載内容は，再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫の申請資料2.5.5.8.1項と同様である。

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の適応における承認条件及び医薬品リスク管理計画に基づき，2014年9月5日より本剤投与予定症例全例を対象とした使用成績調査を開始し，2017年3月31日まで実施した。登録症例1251例の内，1229例が調査票回収症例であり，その内，1221例を安全性解析対象症例とした。

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

実投与期間の中央値が449.0日で，総投与期間の中央値が473.0日であった。また平均1日投与量の平均値 ± 標準偏差は583.4 ± 62.8 mg であり，平均1日投与量が600 mg 投与であった症例は86.65%（1058/1221例）であった。

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

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

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

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

2.5.5.9.2　世界における市販後の使用経験

本項では，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査期間：2022年7月4日～2023年7月3日）（5.3.6-1参照）に記載されている安全性情報に基づき，国際誕生日（IBD）である2014年7月4日からデータロックポイント（DLP）である2023年7月3日までの本剤の市販後データを要約した。

2.5.5.9.2.1　推定使用患者数

IBD である2014年7月4日から DLP である2023年7月3日までの本剤の市販後の累積使用患者数は[redacted]例と推定された。

2.5.5.9.2.2　有害事象

IBD から2023年7月3日までの市販後情報源からの累積有害事象報告より，報告数の多かったSOCは，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「臨床検査」，「胃腸障害」「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。これらのデータから，新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

市販後情報源からの累積有害事象報告を表2.7.4.6.2.2-1に示した。

2.5.5.9.3　市販後のデータの結論

臨床試験，市販後の使用経験及び公表文献からのデータ並びにその他の安全性リスクマネジメントの情報源からのデータを含め，本 PBRER の報告対象期間中に入手した関連データを評価した。これらのデータの評価に基づくと，新たな安全性の懸念事項は特定されず，承認された適応及び進行中の試験における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

肺癌は，組織学的に腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌及び小細胞癌等に分類される。この内，小細胞癌を除く各種の肺癌は NSCLC に分類され，NSCLC の代表的組織型の腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌で，肺癌全体の約80%を占めると考えられている[6)]。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC とは，*ALK* 遺伝子の染色体再編成（転座や逆位）により，微小管会合タンパク4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4）遺伝子等と融合して，強力な発癌プロモーターである ALK 融合タンパクが産生されている NSCLC のことである。

NSCLC 患者における ALK 陽性率は腺癌で高いが，腺扁平上皮癌や扁平上皮癌等の腺癌以外でもわずかに認められる[7)]。NSCLC 全体での ALK 陽性率は2%～5%程度である[8)]。

2.5.6.1.2　現行の治療

これまでに国内外で *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して承認されたキナーゼ阻害薬の術後補助療法は存在しない。そのため，*ALK* 融合遺伝子陽性であっても，2.5.1.1.2項に記載した NSCLC に対する術後補助療法が実施されているのが現状である。シスプラチン併用化学療法及び UFT 療法について，LACE では，シスプラチン併用化学療法群の死亡のリスクの低減は11%に留まっている一方で，一貫して発熱性好中球減少症，骨髄抑制，悪心，脱毛症，腎症，及び神経障害等の重大な副作用がみられている[15), 22)-26)]。また，UFT においても，骨髄抑制や肝毒性等の重大な副作用の発現がみられる[27)]。アテゾリズマブ単独療法についても，シスプラチン併用化学療法剤の前治療歴を有する患者が対象となるため，LACE と同様に化学療法特有の副作用に懸念があると考えられる。また，いずれの試験も *ALK* 融合遺伝子陽性患者に限定した試験ではなく，*ALK* 融合遺伝子陽性患者に対する有効性及び安全性は明確になっていないことから，*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の術後補助療法において，有効性及び安全性の高い治療薬の開発が望まれている。

2.5.6.2　ベネフィット

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 完全切除例を対象とした BO40336試験では，DFS を主要評価項目として設定した。DFS は定義上，腫瘍の再発に着目してベネフィットを測るため，OS におけるベネフィットよりも早く評価が可能であり，DFS は再発後に実施される治療による交絡の影響を受けないため，治療によるベネフィットのより直接的な比較を可能とする。FDA の産業界向けガイダンス Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2018年版では，特に長期の OS が期待されることによりこれを評価項目とすることが現実的ではない状況において，DFS が重要な評価項目となり得ると認めている[28)]。また，NSCLC に対する術後補助化学療法の評価にあたって，DFS が OS の良好なサロゲートエンドポイントになると2013年に報告されている[29)]。また，2022年にも NSCLC に対する術後補助療法（化学療法及び免疫療法）としての有効性評価項目として，DFS が OS のサロゲートエンドポイントとして妥当であることが報告されている[30)]。したがって，BO40336試験の主要評価項目を DFS としたことは妥当だと考えられた。

BO40336試験の主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.45）であり，両側有意水準0.0118の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。

II～IIIA 期集団において DFS に関してプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されたことから，IB 期も含めた ITT 集団における DFS も優越性仮説の検定を行ったところ，DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.43）であり，両側有意水準0.0077の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。

なお，部分集団解析においても，II～IIIA 期集団及び ITT 集団のいずれも初発診断時の Stage（AJCC 第7版）を含むすべての部分集団で主要評価項目である DFS のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の HR の点推定値は1を下回っており，全体集団と同様に本剤群で DFS が延長する傾向が認められており，かつ明らかに異なる傾向を示す部分集団は認められなかった。日本部分集団においても，部分集団解析から得られた所見と矛盾せず全体集団と同様の有効性が期待された。したがって，患者特性によらず本剤の有効性が示された。

データカットオフ時点で OS イベントが認められた被験者数は，本剤群で2例（1.5%），プラチナ製剤併用化学療法群で4例（3.1%）と少なく，両群の比較は困難であったが，主要評価項目である DFS で観察された本剤群のベネフィットを否定するような結果は得られなかった。その他，探索的評価項目として，初回再発部位及び新規原発性 NSCLC の情報，CNS-DFS 並びに PRO を評価したが，いずれについてもプラチナ製剤併用化学療法群に対して本剤群で優れることが示唆された。

2.5.6.3　リスク

BO40336試験における，本剤群の安全性成績から，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する新たな安全性シグナルは認められなかった。また，BO40336試験の日本部分集団で認められた有害事象の種類及び発現率は，重篤な有害事象やいずれかの投与中止に至った有害事象も含め，BO40336試験の外国人集団と概ね同様であり，本剤の投与期間中央値は BO40336試験全体と日本部分集団で大きな差はなく，日本人に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。

本剤の市販後の安全性情報及び臨床試験の結果から，間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少，徐脈，QT 間隔延長，視覚障害，消化管穿孔，血栓塞栓症，溶血性貧血，筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇並びに腎機能異常を本剤の注目すべき有害事象として設定した。

2.5.5.7項に記載した通り，上記の事象群について BO40336試験では Grade 3以上の事象，重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象も含まれていたが，発現した事象の大部分は治験薬の減量，休薬及び適切な処置により管理可能であり，多くの被験者が規定された治験薬投与期間を完了していた。

したがって，これらの本剤の注目すべき有害事象は，製造販売後に適切に注意喚起することで，十分に管理できると考える。本剤投与時のリスクを最小化するための方策の詳細は，M1.11に記載した。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して承認されたキナーゼ阻害薬の術後補助療法は存在せず，NSCLC に対する標準的な術後補助療法に準じてシスプラチン併用化学療法，UFT 療法，アテゾリズマブ単独療法が行われているが，より安全性が高く有効性が期待できる新規薬剤が求められている。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした BO40336試験の結果から主要評価項目であ

る DFS に関してプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の優越性が臨床的に意義のある差をもって検証され，部分集団に依らず一貫したベネフィットが期待された。

安全性では，BO40336試験の結果から，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する本剤による術後補助療法は忍容可能であり、日本人においても特有の安全性上の懸念はないと考えられた。間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少，徐脈，QT 間隔延長，視覚障害，消化管穿孔，血栓塞栓症，溶血性貧血，筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇並びに腎機能異常を本剤の注目すべき有害事象として設定しているが，減量，休薬及び適切な処置により管理可能と考えられた。

以上のことから，日本人を含む *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対し，本剤による術後補助療法はベネフィットがリスクを上回り，プラチナ製剤併用化学療法に代わる新たな治療選択肢になると考えられた。

2.5.6.5　補遺

該当なし。

2.5.7　参考文献

1) 中外製薬株式会社. アレセンサ®カプセル 150 mg 添付文書 2020 年 2 月改訂（第 1 版，効能変更）.
   Available from: https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/alc/cap/pi/doc/alc_150_pi.pdf
2) American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 4th Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録），全国がん罹患データ（2016 年～2019 年）.
   Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_incidenceNCR(2016-2019).xls
4) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計），全国がん死亡データ（1958 年～2021 年）.
   Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_mortality(1958-2021).xls
5) 全国がん罹患モニタリング集計　2009-2011 年生存率報告（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2020）.
   独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書.
   Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/excel/cancer_survival(1993-2011).xls
6) Sekine I, Shintani Y, Shukuya T, et al. A Japanese lung cancer registry study on demographics and treatment modalities in medically treated patients. Cancer Sci 2020;111(5):1685-91.
7) Shinmura K, Kageyama S, Igarashi H, et al. EML4-ALK fusion transcripts in immunohistochemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas. Exp Ther Med 2010;1(2):271-5.
8) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における *ALK* 融合遺伝子検査の手引き 第 4 版 2021 年 10 月 20 日.
   Available from:
   https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf
9) Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(8):1462-74.

10) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4. 2023.
Available from : https://www.nccn.org/patients
11) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2023 年版.
Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/
12) Sawabata N, Asamura H, Goya T, et al. Japanese Lung Cancer Registry Study: First Prospective Enrollment of a Large Number of Surgical and Nonsurgical Cases in 2002. J Thorac Oncol 2010;5(9):1369-75.
13) Okami J, Shintani Y, Okumura M, et al. Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. J Thorac Oncol 2019;14(2):212-22.
14) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2019 年版.
Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2019/
15) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26(21):3552-9.
16) Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 2010;5(2):220-8.
17) Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020;383(18):1711-23.
18) Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med 2023 13;389(2):137-47.
19) Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021;398(10308):1344-57.
20) O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(10):1274-86.
21) Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, et al. Effect of Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Tegafur-Uracil on Survival in Patients with Stage IA Non-small Cell Lung Cancer: An Exploratory Analysis from a Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. J Thorac Oncol 2009;4(12):1511-6.
22) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2004 22;350(4):351-60.
23) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2005 23;352(25):2589-97.
24) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7(9):719-27.
25) Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95(19):1453-61.
26) Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardiothorac Surg 2004;26(1):173-82.
27) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2004;350(17):1713-21.

28) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry December 2018. Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download
29) Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. Lancet Oncol 2013;14(7):619-26.
30) Abogunrin S, Lorenzi M, Cadarette S, et al. Disease-Free Survival as a Potential Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. VALUE IN HEALTH 2022;25(12):S3-S4.