目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 *ALK* 融合遺伝子を有する固形癌の疫学 6
2.5.1.1.2 *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌の治療の現状と課題 7
2.5.1.1.2.1 *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌の生物学的な同等性 8
2.5.1.1.2.2 *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌を対象として本剤を検討する根拠 8
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.2.2 国内での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.3 臨床データパッケージ 10
2.5.1.4 医薬品の臨床試験実施に関する基準（GCP）遵守 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 15
2.5.4.1.1 TACKLE 試験 15
2.5.4.2 試験対象集団 18
2.5.4.2.1 患者の内訳・投与状況 18
2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時特性 19
2.5.4.3 ORR 24
2.5.4.3.1 主解析 24
2.5.4.3.2 部分集団解析 28
2.5.4.4 PFS 34
2.5.4.5 OS 35
2.5.4.6 DCR 37
2.5.4.7 有効性成績のまとめ 37
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性結果の概要 37
2.5.5.1.1 PANDA 試験 37
2.5.5.1.2 TACKLE 試験 38
2.5.5.2 全体的な曝露状況 39
2.5.5.2.1 PANDA 試験 39
2.5.5.2.2 TACKLE 試験 39
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 39

2.5.5.3.1 PANDA 試験 39
2.5.5.3.2 TACKLE 試験 39
2.5.5.4 死亡 39
2.5.5.4.1 PANDA 試験 39
2.5.5.4.2 TACKLE 試験 39
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 40
2.5.5.5.1 PANDA 試験 40
2.5.5.5.2 TACKLE 試験 40
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 41
2.5.5.6.1 投与中止に至った有害事象 41
2.5.5.6.1.1 PANDA 試験 41
2.5.5.6.1.2 TACKLE 試験 41
2.5.5.6.2 休薬に至った有害事象 41
2.5.5.6.2.1 PANDA 試験 41
2.5.5.6.2.2 TACKLE 試験 42
2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 42
2.5.5.8 臨床検査値の評価 43
2.5.5.8.1 PANDA 試験 43
2.5.5.8.2 TACKLE 試験 44
2.5.5.9 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 44
2.5.5.9.1 PANDA 試験 44
2.5.5.9.2 TACKLE 試験 44
2.5.5.10 市販後データ 44
2.5.5.10.1 世界における市販後の使用経験 44
2.5.5.10.2 推定使用患者数 44
2.5.5.10.3 有害事象 44
2.5.5.10.4 市販後データの結論 44
2.5.5.11 安全性成績のまとめ 44
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.6.1 治療の背景 45
2.5.6.1.1 疾患又は症状 45
2.5.6.1.2 現行の治療 45
2.5.6.2 ベネフィット 46
2.5.6.3 リスク 46
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 47
2.5.7 参考文献 47

表一覧

表 2.5.1.1.1-1　C-CAT を用いた各がん種における *ALK* 融合遺伝子陽性の頻度 6
表 2.5.1.1.2.2-1　*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌における本剤の有効性（MyPathway 試験） .. 8
表 2.5.1.3-1　臨床データパッケージ 10
表 2.5.2-1　臨床試験で使用した製剤 11
表 2.5.3-1　PANDA 試験における用法・用量 12
表 2.5.3-2　TACKLE 試験における用法・用量 12
表 2.5.3-3　*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量 14
表 2.5.4.1.1-1　有効性の評価項目（TACKLE 試験） 16
表 2.5.4.1.1-2　登録例数及び必要奏効例数 16
表 2.5.4.2.1-1　被験者の内訳及び治療中止理由の要約（TACKLE 試験，SAF） 19
表 2.5.4.2.2-1　人口統計学的特性，ベースライン時特性（TACKLE 試験，FAS） 21
表 2.5.4.3.1-1　ORR（TACKLE 試験，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ）25
表 2.5.4.3.1-2　ORR（TACKLE 試験，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ，FAS 全体，特別コホート，追加コホート） 25
表 2.5.4.3.1-3　ORR（TACKLE 試験，施設判定，2023年10月19日データカットオフ） 26
表 2.5.4.3.2-1　ORR の部分集団解析結果（TACKLE 試験，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ） 29
表 2.5.4.3.2-2　2歳以上の *ALK* 融合遺伝子を有する患者の組織学的分類別の ORR（TACKLE 試験，2023年10月19日データカットオフ） 31
表 2.5.4.3.2-3　2歳未満の *ALK* 融合遺伝子を有する患者の組織学的分類別の ORR（TACKLE 試験，2023年10月19日データカットオフ） 32
表 2.5.4.4-1　PFS の要約（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ） 34
表 2.5.4.5-1　OS の要約（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ） 36
表 2.5.4.6-1　DCR の要約（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ） 37
表 2.5.5.1.2-1　安全性の概要（TACKLE 試験，SAF） 38
表 2.5.5.5.1-1　重篤な有害事象の要約（PANDA 試験） 40
表 2.5.5.5.2-1　重篤な有害事象の要約（TACKLE 試験） 41
表 2.5.5.6.1.2-1　投与中止に至った有害事象（TACKLE 試験） 41
表 2.5.5.6.2.2-1　休薬に至った有害事象（TACKLE 試験） 42
表 2.5.5.7-1　本剤の特に注目すべき有害事象の要約（TACKLE 試験） 43

図一覧

図 2.5.4.3.1-1　画像中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率を示す図（waterfall plot）（TACKLE 試験，本体コホートの FAS 16例，2023年10月19日データカットオフ）26
図 2.5.4.3.1-2　各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図（spider plot）（TACKLE 試験，本体コホートの FAS 16例，2023年10月19日データカットオフ） 27
図 2.5.4.3.1-3　各患者の治療継続期間，奏効時点，増悪時点等を示す図（swimmer plot）（TACKLE 試験，本体コホートの FAS 16例，2023年10月19日データカットオフ） 27
図 2.5.4.3.2-1　画像中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率を示す図（waterfall plot）（TACKLE 試験，FAS 全体のうち *ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団 17例，2023年10月19日データカットオフ） 32
図 2.5.4.3.2-2　各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図（spider plot）（TACKLE 試験，FAS 全体のうち *ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団 17例，2023年10月19日データカッ

トオフ）.....33
図 2.5.4.3.2-3　各患者の治療継続期間，奏効時点，増悪時点等を示す図（swimmer plot）（TACKLE 試験，FAS 全体のうち *ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団 17例，2023年10月19日データカットオフ）.....33
図 2.5.4.4-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（TACKLE 試験，FAS，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ）.....34
図 2.5.4.4-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（TACKLE 試験，FAS，施設判定，2023年10月19日データカットオフ）.....35
図 2.5.4.5-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ）.....36

略語一覧

略語	英名	和名
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration–time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
BID	twice daily	1日2回
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	がんゲノム情報管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
DCR	diesease control rate	病勢制御割合
DLP	data lock point	データロックポイント
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	ー
EML4	echinoderm microtubule associated protein like 4	微小管会合蛋白4
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験実施に関する基準
IBD	international birth date	国際誕生日
IMT	Inflammatory Myofibroblastic Tumor	炎症性筋線維芽細胞腫瘍
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NE	not all evaluated	評価の欠損あり
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンシング
NOS	not specified	特定不能
NPM	nucleophosmin	ヌクレオフォスミン
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	overall response rate	奏効割合
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
QD	daily	1日1回
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAS	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

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（以下，申請者）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161.33 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」，「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」及び「*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」の効能・効果で承認されている[1)]。

ALK 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象に本剤の有効性，安全性及び薬物動態（PK）を検討した NCCH1712/MK003試験（以下，TACKLE 試験）の結果から，本剤が *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対して高い臨床的有用性を有すると考えられたことから，本剤の効能・効果である「*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」を「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」に変更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* 融合遺伝子を有する固形癌の疫学

ALK 融合遺伝子は，非小細胞肺癌（NSCLC），未分化大細胞リンパ腫（ALCL）に加えて，主要ながん種から希少がんまで幅広いがん種で報告されている。本邦において，これまでがんゲノム情報管理センター（C-CAT）データベース（Ver. [redacted]）[2)] に登録された各がん種における *ALK* 融合遺伝子陽性の頻度及び患者数を表 2.5.1.1.1-1に示す。C-CAT は臨床試験等で実施された次世代シーケンシング（NGS）検査は登録されないものの，本邦の実臨床で実施された NGS 検査の内，同意が得られた患者の検査結果がすべて登録される仕組みになっている。C-CAT の二次利用の同意割合は99.7%であることから[3)]，C-CAT のデータベースに基づく *ALK* 融合遺伝子陽性の各がん種の有病率は本邦の母集団の有病率を正確に反映していると考えられる。

表 2.5.1.1.1-1　C-CAT を用いた各がん種における *ALK* 融合遺伝子陽性の頻度

がん種 [a]	患者数 (例)	検査数 (例)	有病率 (%)
Colon Adenocarcinoma_大腸腺癌（直腸を除く）	14	6191	0.2
Inflammatory Myofibroblastic Tumor_炎症性筋線維芽細胞腫瘍	6	20	30.0
Intrahepatic Cholangiocarcinoma_肝内胆管癌	5	2922	0.2
Rectal Adenocarcinoma_直腸腺癌	5	4300	0.1
Papillary Thyroid Cancer_乳頭様甲状腺癌	4	423	0.9
Cancer of Unknown Primary_原発不明癌	3	1783	0.2
Prostate Adenocarcinoma_前立腺腺癌	3	5148	0.1
Appendiceal Adenocarcinoma_虫垂腺癌	2	448	0.4
Adenocarcinoma, NOS_原発不明腺癌，特定不能	2	617	0.3
Ampullary Carcinoma_十二指腸乳頭部癌	2	457	0.4
Pancreatic Adenocarcinoma_膵腺癌	2	11868	0.0
Uterine Leiomyosarcoma_子宮平滑筋肉腫	2	469	0.4
Pancreatic Neuroendocrine Tumor_膵神経内分泌腫瘍	2	333	0.6
Cutaneous Melanoma_皮膚黒色腫	1	196	0.5
Colorectal Adenocarcinoma_結腸直腸腺癌	1	11666	0.0
Clear Cell Ovarian Cancer_明細胞卵巣癌	1	888	0.1
Cholangiocarcinoma_胆管癌	1	5534	0.0
Glioma, NOS_神経膠腫，特定不能	1	1757	0.1

がん種[a]	患者数 (例)	検査数 (例)	有病率 (%)
Glioblastoma 膠芽腫	1	1757	0.1
Desmoplastic Infantile Ganglioglioma_線維形成性乳児神経節膠腫	1	3	33.3
Duodenal Adenocarcinoma 十二指腸腺癌	1	434	0.2
Esophageal Squamous Cell Carcinoma 食道扁平上皮癌	1	1467	0.1
Gallbladder Adenocarcinoma, NOS_胆嚢腺癌，特定不能	1	1207	0.1
Embryonal Rhabdomyosarcoma 胎児型横紋筋肉腫	1	35	2.9
Embryonal tumour with multilayered rosettes_多層ロゼット性胎児性腫瘍	1	2	50.0
Neuroendocrine Carcinoma, NOS_原発不明神経内分泌癌，特定不能	1	152	0.7
Mucinous Adenocarcinoma of the Colon and Rectum_結腸直腸粘液腺癌	1	215	0.5
Histiocytic Dendritic Cell Sarcoma_組織球性樹状細胞肉腫	1	10	10.0
Inflammatory Myofibroblastic Bladder Tumor_膀胱炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	1	1	100.0
High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach_胃高悪性度神経内分泌癌	1	128	0.8
High-Grade Glioma, NOS_高悪性度神経膠腫，特定不能	1	1757	0.1
Perihilar Cholangiocarcinoma_肝門部胆管癌	1	1121	0.1
Other_その他	1	2358	0.0
Prostate_前立腺	1	5647	0.0
Pleomorphic xanthoastrocytoma_多形黄色星細胞腫	1	15	6.7
Peritoneal Mesothelioma_腹膜中皮腫	1	107	0.9
Renal Medullary Carcinoma_腎髄様癌	1	2	50.0
Sarcoma, NOS_肉腫，特定不能	1	221	0.5
Small Intestinal Carcinoma_小腸癌	1	387	0.3
Stomach Adenocarcinoma_胃腺癌	1	2118	0.0
Sweat Gland Carcinoma/Apocrine Eccrine Carcinoma_汗腺癌/アポクリン・エクリン癌	1	53	1.9
合計	80	92802[b]	0.1

[a] NSCLC は本剤の適応症として既承認であるため集計結果から除外した

[b] 解析に用いたデータセットに存在する全患者数

上記の通り，各がん種の患者数は限られているものの，その他も含めて41がん種（NSCLCを除く）において *ALK* 融合遺伝子陽性の患者が認められている。各がん種の患者数が限られていることから，がん種ごとに *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を対象とした臨床試験を実施することは困難と考えられる。

2.5.1.1.2　*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌の治療の現状と課題

従来，がんは，がん種ごとに診断及び治療がなされてきたが，現在は腫瘍組織の遺伝子変異に基づく治療が浸透し始めている。この実例として，本邦では ROS1/TRK 阻害薬であるエヌトレクチニブにおいては *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌，RET 阻害薬であるセルペルカチニブにおいては *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍と，遺伝子異常を起点として固形癌を対象に承認されている[4),5)]。

前述の通り，本邦では *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌は少数例ながら報告があるものの，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して効果的な治療は国内外問わず承認されておらず，アン

メットメディカルニーズは高い。

2.5.1.1.2.1　*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌の生物学的な同等性

ALK 融合遺伝子は，その下流経路である STAT3，ERK，PI3K/Akt を活性化させることで細胞増殖や分化を促進することが知られており，恒常的な ALK キナーゼ活性の上昇を介して腫瘍化に寄与していると考えられている[6)]。*ALK* 融合遺伝子は，がん種によって様々な融合パートナーが知られているが，中でも微小管会合蛋白4（EML4）-ALK はこれまでに NSCLC，大腸がん，乳がんで確認されており[7),8)]，EML4はがん種横断的にがん化に寄与する融合パートナーである。*ALK* 融合遺伝子を3T3線維芽細胞に発現させると，線維芽細胞の形質転換及び増殖亢進が引き起こされることが知られており[7)]，また EML4-ALK 融合タンパク質を発現させた Ba/F3細胞で ALK 活性を阻害すると，細胞増殖は抑制される。加えて，EML4-ALK 及びヌクレオフォスミン（NPM）-ALK 融合タンパク質をそれぞれ有する，NCI-H2228 NSCLC モデル及び KARPAS-299 ALCL モデルマウスでは，ALK 阻害剤が抗腫瘍効果を示すことが示唆されている（アレセンサカプセル20 mg，アレセンサカプセル40 mg *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承認申請資料2.6.2.2項）。

以上より，*ALK* 融合遺伝子陽性の各がん種は，ALK 融合タンパク質が恒常的なキナーゼ活性を有することががん化に寄与しているという共通の生物学的特徴を持つと考えられる。

2.5.1.1.2.2　*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌を対象として本剤を検討する根拠

2.5.1.1.2.1項に示した通り，*ALK* 融合遺伝子陽性の各がん種は，ALK 融合タンパク質が恒常的なキナーゼ活性を有することががん化に寄与しているという共通の生物学的特徴を持つと考えられる。また，すべての ALK 融合キナーゼは，intact な ATP-binding pocket を保持することが報告されている[9)]。本剤は，ATP-binding pocket への ATP の結合を競合的に阻害することで，ALK 融合キナーゼ活性を抑制するように設計された ALK 阻害剤である[10)]。症例報告ではあるものの，炎症性筋線維芽細胞腫瘍（IMT），乳頭状腎細胞がん，大細胞神経内分泌がん，及び大腸がんといった種々の固形癌において本剤の有効性が報告されている[11)-16)]。

また，関連する遺伝子異常を有する適応外の進行固形癌患者を対象に，各遺伝子異常に合わせた既承認の治療法の有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検第 IIa 相バスケット試験である MyPathway 試験が実施中である。MyPathway 試験には18歳以上の *ALK* 遺伝子異常（融合遺伝子，活性化型変異，コピー数増加を含む）を有する固形癌（NSCLC を除く）患者が登録可能で，本剤600 mg 1日2回（BID）を投与した。2021年11月18日データカットオフ時点で *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌患者が10例登録され，一部のがん種で奏効例が報告されている（表 2.5.1.1.2.2-1）[17)]。

表 2.5.1.1.2.2-1　*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌における本剤の有効性（MyPathway 試験）

がん種	N	CR	PR	SD	PD	NE	ORR
Colon adenocarcinoma	3	0	1	1	1	0	33.3%
Melanoma	1	0	1	0	0	0	100.0%
Papillary urothelial carcinoma	1	0	1	0	0	0	100.0%
Uterine leiomyosarcoma	1	0	0	1	0	0	0.0%
Pancreatic adenocarcinoma	1	0	0	1	0	0	0.0%
Esophageal adenocarcinoma	1	0	0	0	1	0	0.0%
Uterine serous carcinoma	1	0	0	0	1	0	0.0%
Uterine inflammatory myofibroblastic tumor	1	0	0	0	0	1	0.0%
合計	10	0	3	3	3	1	30.0%

CR：完全奏効，PR：部分奏効，SD：安定，PD：病勢進行，NE：評価の欠損あり，ORR：奏効割合

以上のことから，本剤が *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対するアンメットメディカルニー

ズを満たす有望な治療法となりうると考えられる。

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

海外における本剤の固形癌を対象とした開発として，NGS 検査において特定の遺伝子異常を持つと判断された，切除不能な局所進行又は転移性の固形癌患者を対象に，各遺伝子異常に合わせた治療法の有効性及び安全性を評価する国際多施設共同非盲検多コホートの海外第 II 相試験である BO41932試験（以下，TAPISTRY 試験），関連する遺伝子異常を有する適応外の進行固形癌患者を対象に，各遺伝子異常に合わせた既承認の治療法の有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検第 IIa 相バスケット試験である MyPathway 試験，及び前治療が無効となった又は有効な治療法のない *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌又は中枢神経系腫瘍を有する18歳未満の患者を対象に，本剤の安全性，PK，及び有効性を評価する，多施設共同非盲検単群第 I/II 相試験である GO42286試験（以下，iMATRIX 試験）が実施中である。

[redacted]。

2.5.1.2.2　国内での臨床開発の経緯及び計画

本邦における本剤の固形癌を対象とした開発は，2018年6月から NCCH1708試験（以下，PANDA 試験）が国立がん研究センター中央病院における医師主導治験として開始された。[redacted]相談[redacted]を実施し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の機構意見にて，[redacted]旨の機構見解を得た。

PANDA 試験で3歳以上18歳以下の ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫の小児患者に対して，15 kg 未満では本剤150 mg を1日1回（QD）経口投与，15 kg 以上25 kg 未満では本剤150 mg を BID 経口投与，25 kg 以上35 kg 未満では1日に本剤300 mg（朝）及び150 mg（夕）を経口投与，35 kg 以上では本剤300 mg を BID 経口投与した際の忍容性が確認された。なお，拡大コホートで小児患者の有効性と安全性を検討することを予定していたが，後述する TAKCLE 試験にて検討することとなり，治験実施計画書第[redacted]版にて，小児患者を対象とした拡大コホートは中止することとした。

2018年7月から TACKLE 試験が国立がん研究センター中央病院など4施設における医師主導治験として開始された。[redacted]相談[redacted]を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し，[redacted]旨の機構見解を得た。

なお，TACKLE 試験を開始した当初は，小児推奨用量が決まっていなかったこともあり，16歳以上の患者を対象としていたが，治験実施計画書第[redacted]版より，PANDA 試験の拡大コホートで対象とする予定だった2歳以上15歳以下の小児患者も組み入れることとした。また，小児に好発する腫瘍の中で，1～2歳に好発する神経芽腫は，*ALK* 遺伝子異常を高頻度に有することが知られていることや申請者により年齢に伴う体格変化や生理学的なパラメータ変化を組み込んだ生理学的薬物速度論（PBPK）モデルに基づく PK のシミュレーションが実施され，生後7カ月以上2歳未満の用量を設定することが可能であったことから，治験実施計画書第[redacted]版より，対象年齢を生後7カ月以上に拡大した。

TACKLE 試験で本剤の高い臨床的有用性の根拠たり得る主解析データが得られたことから，申請者は本剤の「*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」の効能・効果を追加する一変申請を計画し，[redacted]相談[redacted]を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。[redacted]相談の結果を踏まえ，PANDA 試験及び TACKLE 試験の結果に基づき，*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象として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

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示す。有効性評価の評価資料として TACKLE 試験の結果を用いた。安全性評価の評価資料として PANDA 試験及び TACKLE 試験の結果を用いた。臨床薬理評価の評価資料として PANDA 試験及び TACKLE 試験の結果を用いた。

また，有効性評価の参考として TAPISTRY 試験及び iMATRIX 試験の結果を用いた。

表 2.5.1.3-1　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	NCCH1708 (PANDA)	I (医師主導)	単群	ALK 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫の小児患者	9例	15 kg 未満：150 mg QD 15 kg 以上25 kg 未満：150 mg BID 25 kg 以上35 kg 未満：300 mg/ 150 mg 35 kg 以上：300 mg BID	DLT	5.3.3.2-1 <評価>
国内	NCCH1712/ MK003 (TACKLE)	II (医師主導)	多施設共同，単群，非盲検	*ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者	26例	16歳以上 300 mg BID 2歳以上～15歳以下 15 kg 未満：150 mg QD 15 kg 以上25 kg 未満：150 mg BID 25 kg 以上35 kg 未満：300 mg/ 150 mg 35 kg 以上：300 mg BID 2歳未満 7カ月以上13カ月未満：20 mg QD 13カ月以上20カ月未満：20 mg BID 20カ月以上24カ月未満：40 mg BID	ORR（中央判定）	5.3.5.2-1 <評価>
海外	BO41932 (TAPISTRY)	II (Roche)	多施設共同，非盲検，マルチコホート	コホート C[a] *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌（NSCLC を除く）患者	コホート C[a] [redacted]例	コホート C[a] 600 mg BID	ORR（中央判定）	5.3.5.4-2 <参考>
海外	GO42286 (iMATRIX)	I/II (Roche)	多施設共同，単群，非盲検	*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌又は中枢神経系腫瘍患者	22例	[redacted]	DLT，安全性，PK，ORR（中央判定）	5.3.5.4-3 <参考>

DLT：用量制限毒性

[a] 本剤を投与したコホートのみを記載した。

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医薬品規制調和国際会議-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

本一変申請の評価対象試験である PANDA 試験及び TACKLE 試験に用いた製剤を表 2.5.2-1 に示す。PANDA 試験では本剤のみを用い，TACKLE 試験では本剤及び現在製造販売が終了しているアレセンサ®カプセル20 mg を2歳未満の小児患者に対する製剤として用いた。

表 2.5.2-1　臨床試験で使用した製剤

製剤名	アレセンサ®カプセル150 mg （本剤）	アレセンサ®カプセル20 mg
有効成分・含有量 （1カプセル中）	アレクチニブ塩酸塩161.33 mg （アレクチニブとして150 mg）	アレクチニブ塩酸塩21.51 mg （アレクチニブとして20 mg）
剤型	硬カプセル剤（1号）	硬カプセル剤（2号）
質量	400 mg	320 mg
使用した臨床試験	PANDA 試験，TACKLE 試験	TACKLE 試験

また，TACKLE 試験ではカプセル剤が服用できない患者も登録可とした。このため，当該患者に対しては，本剤を内服ゼリー等に混ぜて懸濁させた溶液を経口投与，或いは本剤を水に懸濁させた溶液を経鼻胃管（NG tube）を用いて経管投与した。

本剤又は本剤の懸濁液を経口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 PK は，PANDA 試験及び TACKLE 試験にて評価した。また，TACKLE 試験では，アレセンサ®カプセル20 mg の懸濁液として投与したときの PK も評価した。なお，今回の一変申請では，「アレセンサ®カプセル20 mg」を使用する用法・用量は対象外とするため，当該製剤の申請は行わない。

アレクチニブ及び M4の PK 評価のための分析は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により行い，ヒト血漿中の定量下限はそれぞれ0.1 ng/mL 及び1 ng/mL であった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本剤の臨床薬理学的特性は，国内第 I 相試験である PANDA 試験の結果（データカットオフ日：2021年1月[redacted]日）及び国内第 II 相試験である TACKLE 試験の結果 （データカットオフ日：2023年10月19日）に基づき評価した。

PANDA 試験は，3歳以上18歳以下の *ALK* 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者を対象とした試験である。用法・用量は母集団薬物動態（PopPK）モデルを用いて小児 PK を予測し，日本の成人患者を対象とした *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性 NSCLC に対する国内第 III 相臨床試験（JO28928試験／J-ALEX 試験）において，成人患者に本剤300 mg BID を反復投与したときの曝露量と同レベル又はそれ以下になるように設定した（表 2.5.3-1）。

表 2.5.3-1　PANDA 試験における用法・用量

対象年齢	投与群（体重）	用法及び用量		PK 予測方法
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
3歳以上18歳以下	15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg	PopPK モデル
	15 kg 以上25 kg 未満	300 mg	150 mg／150 mg	
	25 kg 以上35 kg 未満	450 mg	300 mg／150 mg	
	35 kg 以上	600 mg	300 mg／300 mg	

PK 評価対象は，PANDA 試験に登録された全患者であり，9例分の PK データが得られている。

一方，TACKLE 試験では，生後7カ月以上の *ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象とした試験である。16歳以上の患者に対する用法・用量は，試験開始当時（2018年）の本剤の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して設定されていた「本剤をアレクチニブとして1回300 mg を1日2回（300 mg BID）連日経口投与」とした。2歳以上16歳未満の小児患者に対する用法・用量は，PANDA 試験で設定したものと同一とした。2歳未満の小児患者の用法・用量は，小児の代謝機能等の発達変化（ontogeny）を考慮した PBPK モデルを用いて小児 PK を予測し，成人曝露量（300 mg BID 投与時）と同レベル又はそれ以下になるように設定した（表 2.5.3-2）。

表 2.5.3-2　TACKLE 試験における用法・用量

（16歳以上）

対象年齢	投与群	用法及び用量		設定根拠
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
16歳以上	制限なし	600 mg	300 mg／300 mg	進行性 NSCLC に対する既承認用法・用量

（2歳以上16歳未満）

対象年齢	投与群（体重）	用法及び用量		設定根拠
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
2歳以上16歳未満	15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg	PopPK モデルによる小児 PK 予測
	15 kg 以上25 kg 未満	300 mg	150 mg／150 mg	
	25 kg 以上35 kg 未満	450 mg	300 mg／150 mg	
	35 kg 以上	600 mg	300 mg／300 mg	

（7カ月以上2歳未満）

対象年齢	投与群（年齢）	用法及び用量		設定根拠
		1日量	1回投与量（朝／夕）	
7カ月以上2歳未満	7カ月以上13カ月未満	20mg	20 mg／0 mg	PBPK モデルによる小児 PK 予測
	13カ月以上20カ月未満	40 mg	20 mg／20 mg	
	20カ月以上24カ月未満	80 mg	40 mg／40 mg	

7 カ月以上 2 歳未満の小児患者では，1 回あたりの投与量は 150 mg よりも少なくなり，本剤（150 mg カプセル剤）は利用できないため，現在製造販売を終了しているアレセンサ®カ

プセル 20 mg を利用した。アレクチニブの PK 評価は，特別コホート，又は体重 15 kg 未満かつ PK 評価のための採血が可能な患者のみが対象であり，データカットオフの時点で登録時の年齢が 2 歳以上 16 歳未満の患者 3 例及び 2 歳未満の患者 2 例分の PK データが得られている。

本検討により得られた主な知見を以下に示す。

1)　単回投与時の薬物動態

- PANDA 試験

3歳以上18歳以下の *ALK* 異常を有する難治性悪性固形腫瘍又は悪性リンパ腫患者を対象に，体重でカテゴリー分類した表 2.5.3-1に示す用法・用量の1回分量の本剤を単回経口投与した。体重15 kg 以上25 kg 未満投与群では5例，体重25 kg 以上35 kg 未満では1例，体重35 kg 以上投与群では3例の PK データが得られた。各投与群の PK パラメータを比較した結果，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg）では他群（投与量300 mg）に比べ投与量は半分であるものの，アレクチニブの曝露量は他群と同等以上のレベルを維持していることが確認された。

- TACKLE 試験

単回投与時の PK データが得られた症例は，2歳以上16歳未満投与群3例，7カ月以上13カ月未満投与群1例，13カ月以上20カ月未満投与群1例であった。*ALK* 融合遺伝子を有する切除不能の希少がん患者に対し，2歳以上16歳未満の患者に対しては体重でカテゴリー分類した表 2.5.3-2に示す用法・用量の1回分量の本剤の懸濁液を，2歳未満の患者に対しては，年齢でカテゴリー分類した表 2.5.3-2に示す1回分量の20 mg カプセル剤の懸濁液を単回経口投与した。各用量区分におけるアレクチニブ及び主活性代謝物である M4の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）に明確な差異は認められなかった。一方， 2歳未満の小児患者におけるアレクチニブ及び M4の:最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）はいずれも2歳以上の小児患者に比べ明らかに低い傾向を示した。

2)　反復投与時の薬物動態

- PANDA 試験

反復投与時の PK データが得られた症例は，単回投与時と同一症例の計9例（3歳以上18歳以下）であった。各被験者に対し，体重でカテゴリー分類した表 2.5.3-1に示す用法・用量で本剤を反復経口投与した。各投与群の PK パラメータを比較した結果，体重15 kg 以上25 kg 未満群（投与量150 mg BID）では他群（投与量300 mg BID）に比べ本剤の投与量は半分であるものの，単回投与時と同様にアレクチニブの曝露量は他群と同等以上のレベルを維持していることが確認された。また，アレクチニブの蓄積係数（$R_{bos,AUC}$）は，いずれの投与群においても約3倍であった。

- TACKLE 試験

反復投与時の PK データが得られた症例は，単回投与時と同一症例の計5例（7カ月以上16歳未満）であった。2歳以上16歳未満の患者3例に対しては体重でカテゴリー分類した表 2.5.3-2に示す用量・用量の本剤の懸濁液を，2歳未満の患者2例（7カ月以上13カ月未満投与群1例，13カ月以上20カ月未満投与群1例）に対しては，年齢でカテゴリー分類した表 2.5.3-2に示す用法・用量の20 mg カプセル剤の懸濁液を反復経口投与した。2歳未満の小児患者におけるアレクチニブ及び M4の C_{max} 及び AUC は単回投与時と同様に，いずれも2歳以上の小児患者に比べ明らかに低い傾向を示した。

3)　アレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係

TACKLE 試験でアレクチニブの PK データが得られている5例の小児患者（16歳未満）を対

象に，定常状態におけるアレクチニブの曝露量と最良総合効果との関係性について評価した。その結果，アレクチニブの曝露量と最良総合効果との間に関係性は認められず，最低曝露量の小児患者であっても PR／CR が認められた。したがって， *ALK* 融合遺伝子陽性希少がんに対して強い抗腫瘍効果をもたらすのに必要な曝露量に到達していることが示唆された。

4)　アレクチニブの曝露量と有害事象との関係

PANDA 試験及び TACKLE 試験でアレクチニブの PK データが得られている症例（18歳以下）を対象に，アレクチニブの定常状態における曝露量と Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象との関係性について評価した。その結果，PANDA 試験では9例中4例で Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象が発現したが，Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象の発現の有無と定常状態におけるアレクチニブの曝露量との間に明らかな相関は認められなかった。TACKLE 試験では，Grade 3以上の本剤との関連性が否定できない有害事象は発現しなかった。

5)　用法・用量の設定根拠

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する本申請用法・用量を表 2.5.3-3に示す。

表 2.5.3-3　*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対する用法・用量

年齢	体重	1日量	1日投与量（朝／夕）
16歳未満	6 kg 以上15 kg 未満	150 mg	150 mg／0 mg
	15 kg 以上25 kg 未満	300 mg	150 mg／150 mg
	25 kg 以上35 kg 未満	450 mg	300 mg／150 mg
	35 kg 以上	600 mg	300 mg／300 mg
16歳以上	規定なし	600 mg	300 mg／300 mg

2歳以上の小児及び成人患者の用法・用量は，TACKLE 試験と同一とし，当該試験において得られた知見に基づき設定した。

一方，2歳未満の小児患者に対する本剤の用法・用量は，アレセンサ®カプセル20 mg を用いた TACKLE 試験とは異なる。TACKLE 試験における2歳未満の小児用法・用量は，代謝機能等の ontogeny を考慮した PBPK モデルによる PK シミュレーションに基づき設定していた。しかし本試験の主たる解析のデータカットオフ時点までに得られた PK データでは，本治験薬の曝露量が当初設定していた閾値（成人に300 mg BID で反復投与したときの定常状態における曝露量）に対し低値を示す結果となり，さらに M4の生成量から2歳未満でも成人と同様の代謝活性を有していることが示唆された。そこで，体重のみを共変量とした PopPK モデルによる PK シミュレーションデータ，及び国内外の臨床試験で得られている知見に基づき，2歳未満に小児患者に対する本剤の用法・用量を検討した。その結果、2歳未満の患者に対しても体重が6 kg 以上であれば，2 歳以上15歳以下かつ体重15 kg 未満の患者と同一の用法・用量（150 mg QD）においても十分な抗腫瘍効果が期待され，かつ安全性の確保が可能であることが示唆された。

6)　がん種間での PK 比較

成人及び小児患者におけるがん種間での PK の異同について検討した。

成人患者については，NSCLC，横紋筋肉腫，及び未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）のがん種間でアレクチニブの PK を比較したところ，がん種間に明確な差異は認められなかった。

小児患者については，NSCLC，ALCL，神経芽腫，軟部肉腫及び中枢神経のグリオーマのがん種間でアレクチニブの PK を比較したところ，がん種間に明確な差異は認められなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本剤の有効性は，国内第 II 相試験である TACKLE 試験の結果（データカットオフ日：2023年10月19日）に基づき評価した。また，有効性評価の参考として TAPISTRY 試験及び iMATRIX 試験の結果を用いた。本項では有効性評価に用いた TACKLE 試験の結果のみを記載する。

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

2.5.4.1.1　TACKLE 試験

1)　試験の概要

TACKLE 試験は *ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がん患者を対象に，本剤の有効性，安全性及び PK を評価する国内医師主導第 II 相試験である。

本剤の用法・用量は，16歳以上に対しては本剤300 mg を BID 経口投与，2歳以上15歳以下に対しては，体重15 kg 未満では本剤150 mg を QD 経口投与，15 kg 以上25 kg 未満では本剤150 mg を BID 経口投与，25 kg 以上35 kg 未満では1日に本剤300 mg（朝）及び150 mg（夕）を経口投与，35 kg 以上では本剤300 mg を BID 経口投与であった。また，2歳未満に対しては，7カ月以上13カ月未満では本剤20 mg を QD 経口投与，13カ月以上20カ月未満では本剤20 mg を BID 経口投与，20カ月以上24カ月未満では本剤40 mg を BID 経口投与とした。被験者は以下規準のいずれかに該当するまで本剤の投与を継続した。

- 治験治療無効と判断された場合（無効中止）
- 有害事象により治験治療が継続できない場合（毒性中止）
- 有害事象との関連が否定できない理由により，患者が治験治療の中止を申し出た場合
- 有害事象との関連が否定できる理由により，患者が治験治療の中止を申し出た場合
- 治験治療中の死亡
- その他，登録後治療開始前の増悪（急速な増悪により治験治療が開始できなかった），プロトコール違反が判明，登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した，社会的理由や安全管理上の問題により治験治療の継続が困難と判断された場合など。

TACKLE 試験には15～20例を登録する予定とした（本体コホート）。なお，後述する治験実施計画書の改訂に伴い，カプセル剤の内服が困難な患者に対する特別コホートに1～6例を登録する予定とした。また，より多くの小児患者に対する本剤の有効性，安全性及び PK を評価することを目的として15歳以下の患者を対象とした追加コホートに1～10例を登録することとした。

2)　有効性解析

TACKLE 試験の有効性解析は，全登録例のうち治験薬が1回以上投与された患者の集団から，選択規準（5.3.5.2-1 9.3項参照）を満たさないことが事後的に確認された患者（不適格例），登録後に画像中央判定（5.3.5.2-1 9.5.1.4.3項参照）にて測定可能病変ありと判定されなかった患者（画像中央判定不適格例）を除外した集団として定義した最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施することとした。

TACKLE 試験の有効性の評価項目を表 2.5.4.1.1-1に示す。

表 2.5.4.1.1-1　有効性の評価項目（TACKLE 試験）

主要／副次	項目名	定義	対象	判定
主要評価項目	ORR	確定された最良総合効果が CR，PR のいずれかである患者の割合	本体コホートの FAS	画像中央判定
副次評価項目	ORR	確定された最良総合効果が CR，PR のいずれかである患者の割合	FAS 全体及び各コホートの FAS	施設判定
	PFS	登録日を起算日とし，増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間	FAS 全体及び各コホートの FAS	画像中央判定 施設判定
	OS	登録日を起算日とし，あらゆる原因による死亡日までの期間	FAS 全体及び各コホートの FAS	—
	DCR	画像中央判定による確定された最良総合効果が CR，PR，SD のいずれかである患者の割合	FAS 全体及び各コホートの FAS	画像中央判定

PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間，DCR：病勢制御割合

TACKLE 試験が希少な患者集団を対象に実施されることを考慮し，統計学的な評価可能性は，ベイズ流接近法の枠組みで検討することとした。具体的には，Thall and Simon（1994, Biometrics）が提案したベイズ流デザイン（TS デザイン）に基づく評価を行った[18)]。

閾値 ORR については以下の2つの理由から10%と設定した。第一に，標準治療が存在しない，又は無効となった転移性，治癒切除不能，再発の希少がんでは従来の殺細胞性抗がん薬の効果はほとんど期待できない。第二に，バイオマーカーによらない一般的な第 I 相試験の ORR は6.2%と報告されており[19)]，その水準を上回る ORR が示されれば遺伝子異常に対する標的治療薬として十分な有効性が示されたと判断しうると考えた。これに対応する事前分布として，ベータ分布の5%点と95%点の距離が0.05になるような Be（38.7, 348.3）を採用した。

次に，期待 ORR については，*ALK* 遺伝子異常を有する希少がんに対するアレクチニブの投与経験はないものの，期待 ORR として40%であれば十分に臨床的意義があると考えた。これに対応する事前分布として，エフェクティブサンプルサイズが2であるベータ分布 Be（0.8, 1.2）を採用した。

以上の設定の下で ORR が閾値 ORR を超える事後確率が95%以上であることを示すために必要な登録例数別の必要奏効例数を求め，主たる判断規準とした（表 2.5.4.1.1-2）。

なお，シミュレーション実験（10,000回）により評価した結果，α エラー及び検出力はそれぞれ0.0988及び0.9685であった。

表 2.5.4.1.1-2　登録例数及び必要奏効例数

登録例数	15	16	17	18	19	20
必要奏効例数	4	4	4	4	5	5

合わせて，ORR の事後分布が閾値 ORR を超える事後確率を求めることとした。また，感度解析として，期待 ORR の事前分布にベータ分布 Be（1, 1）を設定したもとで ORR の事後分布が閾値 ORR 5%を超える事後確率を算出することとした。

3)　治験実施計画書改訂の概要

本試験の治験実施計画書の主な改訂を以下に示す。すべての治験実施計画書の変更対比表は 5.3.5.2-1 16.1.1項に示した。なお，統計解析計画書は第1版のみが作成された。

■ ■■■

[redacted]

4)　*ALK* 遺伝子異常の定義

本試験では，原則として *ALK* 遺伝子異常のスクリーニングは FoundationOne 検査をもって実施し，*ALK* 遺伝子異常を有することが確認された患者において二次登録を行った。ただし，本試験外の NGS 検査が同パネルの FoundationOne 検査であった場合や，保存検体腫瘍量不足などの理由で FoundationOne による再検査が困難と判断された場合は治験調整事務局と相談のうえ，本試験内での FoundationOne 検査の免除を検討することとした。

本試験における *ALK* 遺伝子異常は以下の3つのいずれかに該当するものとした。

a.　*ALK* 融合遺伝子

ALK の活性化が予想される既知の融合遺伝子を対象とした。*ALK* 融合遺伝子の場合には，基本的にはすべて対象となるが，未知のものについては MASTER KEY レジストリ研究内の附随研究委員会又は症例検討委員会（必要に応じてエキスパートパネル）にて判断することとした。

b.　*ALK* 活性化型変異

遺伝子変異が活性化変異であるかどうかは，MASTER KEY レジストリ研究内の附随研究委員会又は症例検討委員会（必要に応じてエキスパートパネル）にて判断することとしたが，下記の変異は既報より活性化変異とみなした。

G1128A，F1174L，F1174I，F1174S，R1192Q，F1245C，F1245L，Y1278S，M1166R，I1171N，R1275Q

c.　コピー数増加

FoundationOne の遺伝子増幅基準を満たし，clinical laboratory improvement amendments レポート（最終概要レポート）に記載される *ALK* 遺伝子コピー数増加を有する。

その他の NGS パネルに関してはそれぞれの遺伝子増幅基準を満たした *ALK* 遺伝子コピー数増加を有する。判断に迷った場合は MASTER KEY レジストリ研究内の附随研究委員会又は症例検討委員会（必要に応じてエキスパートパネル）にて判断した。

なお，FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルは2025年5月時点で *ALK* 融合遺伝子陽性固形癌患者に対する本剤のコンパニオン診断薬として本邦で未承認であるが，TACKLE 試験の結果を用いて *ALK* 融合遺伝子陽性固形癌患者に対する本剤のコンパニオン診断薬の製造販売承認事項一部変更承認申請を行う予定である。

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　患者の内訳・投与状況

TACKLE 試験の本体コホートには，18例の被験者が登録され，そのうち18例に本剤が投与された。

データカットオフ時点において，治験治療の継続例は7例であり，治験治療中止例は11例であった。治験治療中止の理由で最も多かったのは，「明らかな病変の増大が見られ治療変更を要する」（9例），次いで「病勢進行によると判断される臨床症状の悪化」及び「治験治療中の死亡」（各1例）であった。

特別コホートには，4例の被験者が登録され，そのうち4例に本剤が投与された。

データカットオフ時点において，治験治療の継続例は4例であり，治験治療中止例は0例であった。

追加コホートには，4例の被験者が登録され，そのうち4例に本剤が投与された。

データカットオフ時点において，治験治療の継続例は4例であり，治験治療中止例は0例であった。

本試験に登録された26例のうち，24例が FAS 全体に，26例が安全性の解析対象集団（SAF）全体に採用された（5.3.5.2-1 Table 14.1-5）。FAS 全体から除外された2例の除外理由は，いずれも「画像中央判定不適格例のため」であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2.3）。

表 2.5.4.2.1-1　被験者の内訳及び治療中止理由の要約（TACKLE 試験，SAF）

対象：SAF (n=26)

Reason for discontinuation	本体コホート	特別コホート	追加コホート	計
治験治療中	7	4	4	15
中止理由				
1. Progressive disease (PD)	10	0	0	10
① RECIST PD	9	0	0	9
② clinical PD	1	0	0	1
2. Adverse event (AE)	0	0	0	0
① G4 の血液毒性が認められ，4 週以内に G2 以下に回復しない（リンパ球減少は除く）	0	0	0	0
② G3 以上の非血液毒性が認められ，4 週以内に G2 以下に回復しない	0	0	0	0
③ 治験薬と因果関係のある有害事象により，連続して 4 週（28 日）を超える休薬となった	0	0	0	0
④ Others	0	0	0	0
3. Patient refusal potentially related to AE	0	0	0	0
4. Patient refusal not related to AE	0	0	0	0
5. Death	1	0	0	1
6. Others	0	0	0	0

［5.3.5.2-1 表 10-1 を再掲］

2.5.4.2.2　人口統計学的特性及びベースライン時特性

TACKLE 試験の本体コホートの FAS 16 例の登録時の年齢は 6.0～78.0 歳であり，平均値±標準偏差は 40.81±25.63 歳であった。

性別は男性が 6 例（37.5%），女性が 10 例（62.5%）であった。

組織学的大分類は SOFT TISSUE SARCOMA が 5 例（31.3%），EMBRYONAL NEOPLASMS が 4 例（25.0%），ADNEXAL CARCINOMA OF SKIN，EPITHELIAL TUMOURS OF BLADDER，EPITHELIAL TUMOURS OF LIVER AND INTRAHEPATIC BILE TRACT (IBT)，EPITHELIAL TUMOURS OF OVARY AND FALLOPIAN TUBE，EPITHELIAL TUMOURS OF SMALL INTESTINE，MALIGNANT MESOTHELIOMA，及び MIXED EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TUMOURS OF UTERUS が各 1 例（6.3%）であった。

前治療歴は，手術歴ありが 11 例（68.8%），放射線療法歴ありが 6 例（37.5%），薬物療法歴ありが 11 例（68.8%）であった。

ALK 遺伝子異常の種類は *ALK* 融合遺伝子が 10 例（62.5%），*ALK* 活性化変異が 4 例（25.0%），*ALK* 遺伝子コピー数増加が 2 例（12.5%）であった（表 2.5.4.2.2-1）。

TACKLE 試験の FAS 全体の 24 例の登録時の年齢は 0.7～78.0 歳であり，平均値±標準偏差は 29.09±26.86 歳であった。

性別は男性が 11 例（45.8%），女性が 13 例（54.2%）であった。

組織学的大分類は SOFT TISSUE SARCOMA が 10 例（41.7%），EMBRYONAL NEOPLASMS が 5 例（20.8%），GLIAL TUMOURS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM（CNS）が 2 例（8.3%），ADNEXAL CARCINOMA OF SKIN，EPITHELIAL TUMOURS OF BLADDER，EPITHELIAL TUMOURS OF LIVER AND INTRAHEPATIC BILE TRACT (IBT)，EPITHELIAL TUMOURS OF OVARY AND FALLOPIAN TUBE，EPITHELIAL TUMOURS OF SMALL INTESTINE，MALIGNANT MESOTHELIOMA，及び MIXED EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TUMOURS OF UTERUS が各 1 例（4.2%）であった。

前治療歴は，手術歴ありが 13 例（54.2%），放射線療法歴ありが 7 例（29.2%），薬物療法歴ありが 16 例（66.7%）であった。

ALK 遺伝子異常の種類は *ALK* 融合遺伝子が 17 例（70.8%），*ALK* 活性化変異が 5 例（20.8%），*ALK* 遺伝子コピー数増加が 2 例（8.3%）であった（表 2.5.4.2.2-1）。

表 2.5.4.2.2-1　人口統計学的特性，ベースライン時特性（TACKLE 試験，FAS）

対象：FAS (n=24)

	本体コホート N (%)	特別コホート N (%)	追加コホート N (%)	計 N (%)
FAS	16	4	4	24
年齢				
Median	51.00	3.50	9.50	16.00
25% - 75%	16.00 - 60.00	1.83 - 4.00	4.75 - 12.00	6.50 - 57.50
min - max	6.0 - 78.0	0.7 - 4.0	1.5 - 13.0	0.7 - 78.0
Mean	40.81	2.92	8.38	29.09
SD	25.63	1.57	5.02	26.86
年齢				
2 歳未満	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (8.3)
2 歳以上	16 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	22 (91.7)
2 歳以上かつ 16 歳未満	3 (18.8)	3 (75.0)	3 (75.0)	9 (37.5)
16 歳未満	3 (18.8)	4 (100.0)	4 (100.0)	11 (45.8)
16 歳以上	13 (81.3)	0	0	13 (54.2)
性別				
男性	6 (37.5)	3 (75.0)	2 (50.0)	11 (45.8)
女性	10 (62.5)	1 (25.0)	2 (50.0)	13 (54.2)
ECOG PS				
0	12 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	18 (75.0)
1	4 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	6 (25.0)
月経状況				
初潮前	1 (10.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (30.8)
閉経	7 (70.0)	0	0	7 (53.8)
閉経していない	2 (20.0)	0	0	2 (15.4)
不明	0	0	0	0
手術歴				
なし	5 (31.3)	2 (50.0)	4 (100.0)	11 (45.8)
あり	11 (68.8)	2 (50.0)	0	13 (54.2)
放射線療法歴				
なし	10 (62.5)	4 (100.0)	3 (75.0)	17 (70.8)
あり	6 (37.5)	0	1 (25.0)	7 (29.2)
薬物療法歴				
なし	5 (31.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	8 (33.3)
あり	11 (68.8)	3 (75.0)	2 (50.0)	16 (66.7)
既往症				
なし	6 (37.5)	4 (100.0)	4 (100.0)	14 (58.3)
あり	10 (62.5)	0	0	10 (41.7)
合併症				
なし	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (8.3)
あり	16 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	22 (91.7)
喫煙歴				
なし	11 (68.8)	4 (100.0)	4 (100.0)	19 (79.2)
あり	5 (31.3)	0	0	5 (20.8)
現在の喫煙				
なし	3 (18.8)	0	0	3 (12.5)
あり	2 (12.5)	0	0	2 (8.3)

対象：FAS (n=24)

	本体コホート N (%)	特別コホート N (%)	追加コホート N (%)	計 N (%)
喫煙本数（本/日）				
Median	10.0	-	-	10.0
25% - 75%	10.0 - 20.0	-	-	10.0 - 20.0
min - max	10 - 20	-	-	10 - 20
Mean	14.0	-	-	14.0
SD	5.5	-	-	5.5
喫煙年数				
Median	30.0	-	-	30.0
25% - 75%	21.0 - 39.0	-	-	21.0 - 39.0
min - max	20 - 41	-	-	20 - 41
Mean	30.2	-	-	30.2
SD	9.8	-	-	9.8
原発巣 大分類				
頭頚部	0	0	0	0
胸部	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
消化管/腹部	6 (37.5)	0	1 (25.0)	7 (29.2)
肝胆膵	1 (6.3)	0	1 (25.0)	2 (8.3)
婦人科	3 (18.8)	0	0	3 (12.5)
泌尿器・生殖器	2 (12.5)	0	1 (25.0)	3 (12.5)
骨軟部	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
皮膚・粘膜	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
神経系	0	3 (75.0)	0	3 (12.5)
内分泌系	1 (6.3)	0	1 (25.0)	2 (8.3)
原発不明	0	1 (25.0)	0	1 (4.2)
その他	0	0	0	0
初発時病期				
0	0	0	0	0
I	0	0	0	0
Ia	0	0	0	0
Ib	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
II	2 (12.5)	0	1 (25.0)	3 (12.5)
IIa	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
IIb	0	0	0	0
IIc	0	0	0	0
III	2 (12.5)	0	0	2 (8.3)
IIIa	0	0	1 (25.0)	1 (4.2)
IIIb	0	0	0	0
IIIc	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
IV	3 (18.8)	2 (50.0)	0	5 (20.8)
IVa	0	0	0	0
IVb	0	0	0	0
IVc	0	0	0	0
IVs	0	0	0	0
不明	6 (37.5)	2 (50.0)	1 (25.0)	9 (37.5)
その他	0	0	1 (25.0)	1 (4.2)

対象：FAS (n=24)

	本体コホート N (%)	特別コホート N (%)	追加コホート N (%)	計 N (%)
転移の有無				
なし	4 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	9 (37.5)
あり	12 (75.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	15 (62.5)
転移巣				
リンパ節	7 (43.8)	1 (25.0)	1 (25.0)	9 (37.5)
肝臓	3 (18.8)	0	1 (25.0)	4 (16.7)
肺	4 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	7 (29.2)
骨	5 (31.3)	1 (25.0)	0	6 (25.0)
脳	1 (6.3)	1 (25.0)	0	2 (8.3)
胸膜	1 (6.3)	0	1 (25.0)	2 (8.3)
髄膜	0	0	0	0
腹膜	5 (31.3)	0	0	5 (20.8)
副腎	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
腎臓	0	1 (25.0)	0	1 (4.2)
子宮	0	0	0	0
卵巣	0	0	0	0
皮膚・粘膜	0	1 (25.0)	0	1 (4.2)
膵臓	0	1 (25.0)	0	1 (4.2)
脾臓	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
その他	6 (37.5)	2 (50.0)	0	8 (33.3)
頭蓋内腫瘍*				
なし	15 (93.8)	0	4 (100.0)	19 (79.2)
あり	1 (6.3)	4 (100.0)	0	5 (20.8)
初発・再発の別				
初発時根治不能	5 (31.3)	4 (100.0)	3 (75.0)	12 (50.0)
根治治療後再発	11 (68.8)	0	1 (25.0)	12 (50.0)
その他	0	0	0	0
組織学的大分類				
SOFT TISSUE SARCOMA	5 (31.3)	2 (50.0)	3 (75.0)	10 (41.7)
EMBRYONAL NEOPLASMS	4 (25.0)	0	1 (25.0)	5 (20.8)
GLIAL TUMOURS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS)	0	2 (50.0)	0	2 (8.3)
ADNEXAL CARCINOMA OF SKIN	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
EPITHELIAL TUMOURS OF BLADDER	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
EPITHELIAL TUMOURS OF LIVER AND INTRAHEPATIC BILE TRACT (IBT)	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
EPITHELIAL TUMOURS OF OVARY AND FALLOPIAN TUBE	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)

対象：FAS (n=24)

	本体コホート N (%)	特別コホート N (%)	追加コホート N (%)	計 N (%)
EPITHELIAL TUMOURS OF SMALL INTESTINE	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
MALIGNANT MESOTHELIOMA	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
MIXED EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TUMOURS OF UTERUS	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
ALK 遺伝子異常の種類				
ALK 融合遺伝子				
なし	6 (37.5)	0	1 (25.0)	7 (29.2)
あり	10 (62.5)	4 (100.0)	3 (75.0)	17 (70.8)
ALK 活性化変異				
なし	12 (75.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	19 (79.2)
あり	4 (25.0)	0	1 (25.0)	5 (20.8)
（ありの場合の詳細）				
G1128A	0	0	0	0
F1174L	1 (25.0)	0	1 (100.0)	2 (40.0)
F1174I	0	0	0	0
F1174S	0	0	0	0
R1192Q	0	0	0	0
F1245C	0	0	0	0
Y1278S	0	0	0	0
M1166R	0	0	0	0
I1171N	0	0	0	0
その他	3 (75.0)	0	0	3 (60.0)
ALK 遺伝子コピー数増加				
なし	14 (87.5)	4 (100.0)	4 (100.0)	22 (91.7)
あり	2 (12.5)	0	0	2 (8.3)
治療ライン				
First line	5 (31.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	8 (33.3)
Second line 以降	11 (68.8)	3 (75.0)	2 (50.0)	16 (66.7)
前治療ライン数				
0	5 (31.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	8 (33.3)
1	1 (6.3)	0	1 (25.0)	2 (8.3)
2	2 (12.5)	0	0	2 (8.3)
3	0	0	0	0
4	1 (6.3)	1 (25.0)	0	2 (8.3)
5	1 (6.3)	1 (25.0)	0	2 (8.3)
6	2 (12.5)	0	0	2 (8.3)
7	0	0	0	0
8	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
9	1 (6.3)	0	0	1 (4.2)
10 以上	2 (12.5)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (16.7)

*転移巣「脳」もしくは原発巣 大分類「神経系」がありの場合，頭蓋内腫瘍ありとする。
［5.3.5.2-1 表 11-1 を再掲］

2.5.4.3　ORR

2.5.4.3.1　主解析

TACKLE 試験では本体コホートの FAS における ORR（画像中央判定）を主要評価項目，ORR（施設判定）を副次評価項目とした。

本体コホートの FAS の16例の画像中央判定による最良総合効果は，CR が1例，PR が6例，SD が3例，PD が4例及び NE が2例であった。ORR（画像中央判定）は43.8%（95%信頼区間

［CI］：19.8%～70.1%）であった（表 2.5.4.3.1-1）。

上記より本体コホートの FAS における奏効例数は7例であった。よって，TS デザインによる主たる判断規準（表 2.5.4.1.1-2）において，登録例数16例における必要奏効例数4例以上の奏効が確認された。また，事前分布として閾値 ORR にベータ分布 Be（38.7，348.3），期待 ORR にベータ分布 Be（0.8，1.2）を設定した下で ORR の事後分布が閾値 ORR を超える確率は100.0%となった。

なお，FAS 全体，特別コホートの FAS，及び追加コホートの FAS での画像中央判定による ORR（画像中央判定）は，それぞれ54.2%（95%CI：32.8%～74.4%），75.0%（95%CI：19.4%～99.4%），75.0%（95%CI：19.4%～99.4%）であった（表 2.5.4.3.1-2）。

また，副次評価項目である FAS 全体24例，本体コホートの FAS 16例，特別コホートの FAS 4例及び追加コホートの FAS 4例の ORR（施設判定）はそれぞれ58.3%（95%CI：36.6%～77.9%），50.0%（95%CI：24.7%～75.3%），75.0%（95%CI：19.4%～99.4%），75.0%（95%CI：19.4%～99.4%）であった（表 2.5.4.3.1-3）。

本体コホートの FAS 16例の画像中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率を示す図（waterfall plot），各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図（spider plot）及び各患者の治療継続期間，奏効時点，増悪時点等を示す図（swimmer plot）をそれぞれ図 2.5.4.3.1-1～図 2.5.4.3.1-3に示す。

表 2.5.4.3.1-1　ORR（TACKLE 試験，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ）

対象：本体コホートの FAS (n=16)

Analysis set	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95%CI*)
本体コホートの FAS	16	1	6	3	4	2	7	43.8% (19.8% – 70.1%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

・　補足的な解析（1）：事前分布を変えた解析

期待 ORR に無情報事前分布としてベータ分布 Be（1, 1）を設定したもとで，ORR の事後分布が閾値 ORR5%を超える確率は 100.0%となった。

［5.3.5.2-1 Table 14.2-1-2 を改変］

表 2.5.4.3.1-2　ORR（TACKLE 試験，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ，FAS 全体，特別コホート，追加コホート）

対象：FAS (n=24)

Analysis set	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95%CI*)
FAS	24	3	10	5	4	2	13	54.2% (32.8% – 74.4%)
特別コホートの FAS	4	2	1	1	0	0	3	75.0% (19.4% – 99.4%)
追加コホートの FAS	4	0	3	1	0	0	3	75.0% (19.4% – 99.4%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

［5.3.5.2-1 Table 14.2-1-1，Table 14.2-1-3，Table 14.2-1-4 を改変］

表 2.5.4.3.1-3　ORR（TACKLE 試験，施設判定，2023年10月19日データカットオフ）

対象：FAS (n=24)

Analysis set	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95%CI*)
FAS	24	4	10	5	3	2	14	58.3% (36.6% – 77.9%)
本体コホートの FAS	16	2	6	3	3	2	8	50.0% (24.7% – 75.3%)
特別コホートの FAS	4	1	2	1	0	0	3	75.0% (19.4% – 99.4%)
追加コホートの FAS	4	1	2	1	0	0	3	75.0% (19.4% – 99.4%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

［5.3.5.2-1 表 11-6 を再掲］

図 2.5.4.3.1-1　画像中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率を示す図（waterfall plot）（TACKLE 試験，本体コホートの FAS 16例，2023年10月19日データカットオフ）

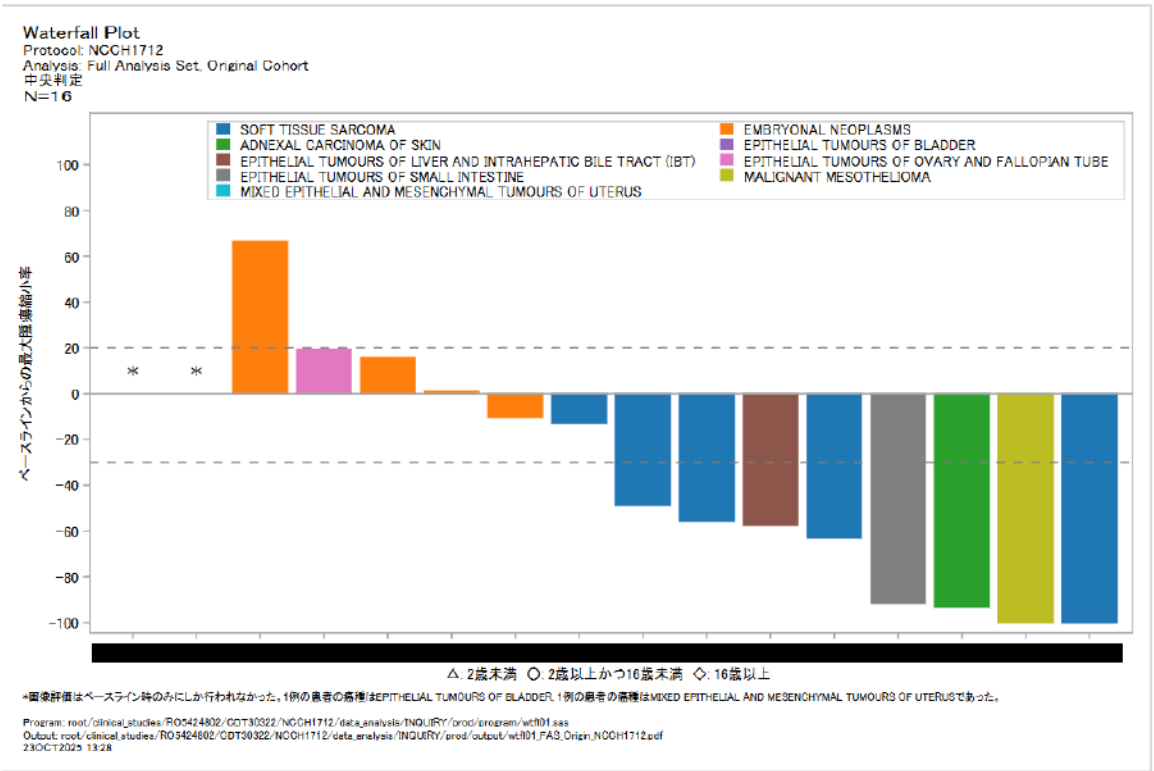


図 2.5.4.3.1-2　各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図（spider plot）（TACKLE 試験，本体コホートの FAS 16例，2023年10月19日データカットオフ）

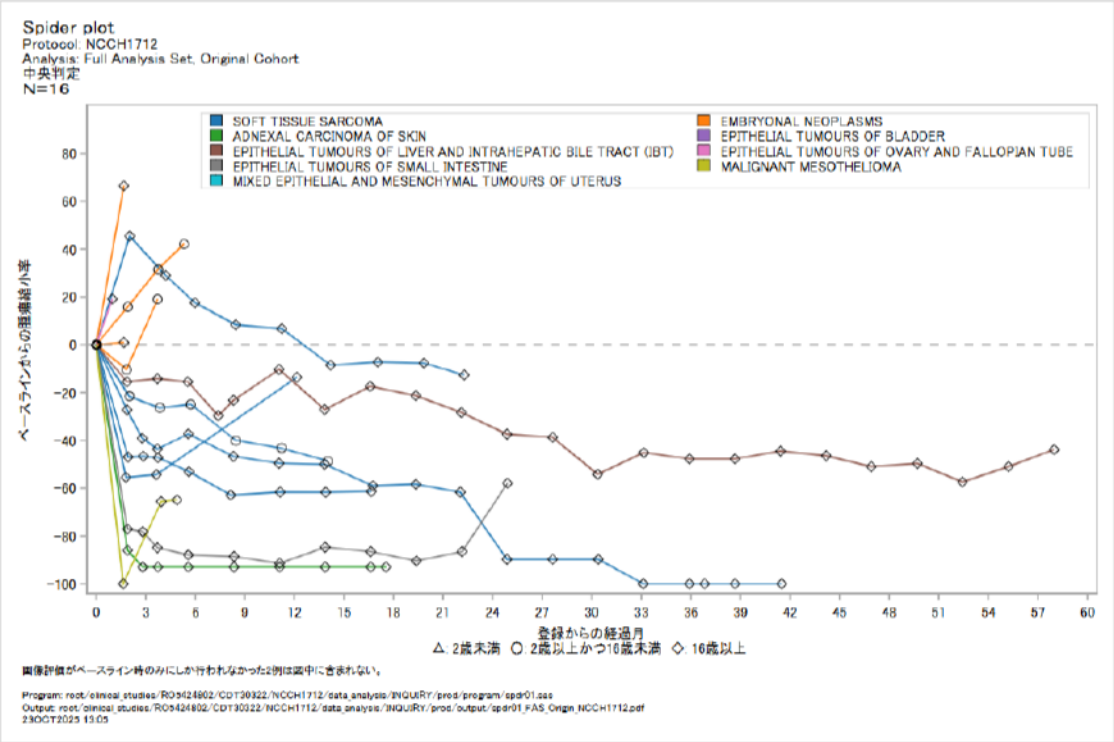
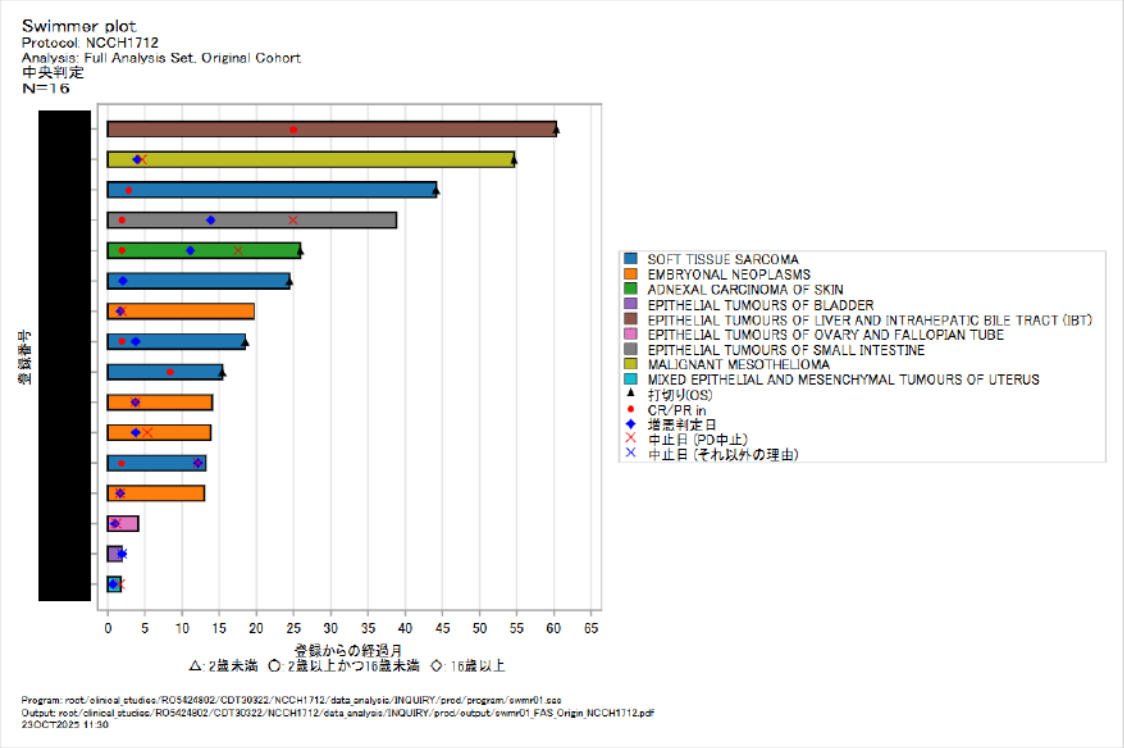


図 2.5.4.3.1-3　各患者の治療継続期間，奏効時点，増悪時点等を示す図（swimmer plot）（TACKLE 試験，本体コホートの FAS 16例，2023年10月19日データカットオフ）



2.5.4.3.2　部分集団解析

1)　本体コホート

本体コホートの FAS の年齢は全例が2歳以上であった。また，本体コホートの FAS において，画像中央判定による奏効例7例は，いずれも *ALK* 融合遺伝子ありのサブグループ，2歳以上のサブグループ，及び剤形はカプセルのサブグループであった。*ALK* 融合遺伝子ありのサブグループ（n = 10）における ORR（画像中央判定）は70.0%（95%CI：34.8%～93.3%）であった。SOFT TISSUE SARCOMA のサブグループ（n = 5）における ORR（画像中央判定）は80.0%（95%CI：28.4%～99.5%）であった。

表 2.5.4.3.2-1　ORR の部分集団解析結果（TACKLE 試験，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ）

対象：本体コホートの FAS (n=16)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95%CI*)
ALK 遺伝子異常	*ALK* 融合遺伝子	10	1	6	1	1	1	7	70.0% (34.8% – 93.3%)
	ALK 活性化変異	4	0	0	2	2	0	0	0.0% (0.0% – 60.2%)
	ALK 遺伝子コピー数増加	2	0	0	0	1	1	0	0.0% (0.0% – 84.2%)
年齢	2 歳未満	0	0	0	0	0	0	0	-
	2 歳以上	16	1	6	3	4	2	7	43.8% (19.8% – 70.1%)
年齢	16 歳未満	3	0	1	2	0	0	1	33.3% (0.8% – 90.6%)
	16 歳以上	13	1	5	1	4	2	6	46.2% (19.2% – 74.9%)
年齢	2 歳未満	0	0	0	0	0	0	0	-
	2 歳以上 16 歳未満	3	0	1	2	0	0	1	33.3% (0.8% – 90.6%)
	16 歳以上	13	1	5	1	4	2	6	46.2% (19.2% – 74.9%)
剤形	カプセル	16	1	6	3	4	2	7	43.8% (19.8% – 70.1%)
	懸濁	0	0	0	0	0	0	0	-
登録時の頭蓋内腫瘍の有無	なし	15	1	5	3	4	2	6	40.0% (16.3% – 67.7%)
	あり	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)

対象：本体コホートの FAS (n=16)

Factor	Subgroup	N	CR	PR	SD	PD	NE	N of responders	Response rate (95%CI*)
組織学的大分類	SOFT TISSUE SARCOMA	5	1	3	0	1	0	4	80.0% (28.4% – 99.5%)
	EMBRYONAL NEOPLASMS	4	0	0	2	2	0	0	0.0% (0.0% – 60.2%)
	ADNEXAL CARCINOMA OF SKIN	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	EPITHELIAL TUMOURS OF BLADDER	1	0	0	0	0	1	0	0.0% (0.0% – 97.5%)
	EPITHELIAL TUMOURS OF LIVER AND INTRAHEPATIC BILE TRACT (IBT)	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	EPITHELIAL TUMOURS OF OVARY AND FALLOPIAN TUBE	1	0	0	0	1	0	0	0.0% (0.0% – 97.5%)
	EPITHELIAL TUMOURS OF SMALL INTESTINE	1	0	1	0	0	0	1	100.0% (2.5% – 100.0%)
	MALIGNANT MESOTHELIOMA	1	0	0	1	0	0	0	0.0% (0.0% – 97.5%)
	MIXED EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TUMOURS OF UTERUS	1	0	0	0	0	1	0	0.0% (0.0% – 97.5%)
ECOG PS	0	12	1	4	3	3	1	5	41.7% (15.2% – 72.3%)
	1	4	0	2	0	1	1	2	50.0% (6.8% – 93.2%)
治療ライン	First line	5	1	3	0	1	0	4	80.0% (28.4% – 99.5%)
	Second line 以降	11	0	3	3	3	2	3	27.3% (6.0% – 61.0%)

* Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

［5.3.5.2-1 Table 14.2-2-2 を再掲］

2)　FAS 全体

FAS 全体24例の内，*ALK* 融合遺伝子のサブグループの ORR（画像中央判定）は76.5%（95%CI：50.1%～93.2%），2歳未満の *ALK* 融合遺伝子のサブグループの ORR（画像中央判定）は100.0%（95%CI：15.8%～100.0%），2歳以上の *ALK* 融合遺伝子のサブグループの ORR（画像中央判定）は73.3%（95%CI：44.9%～92.2%）であった（5.3.5.3-1 onct05_FAS_Fusion，onct05_FAS_Fusion_Y1，onct05_FAS_Fusion_Y2）。

2歳以上の *ALK* 融合遺伝子のサブグループについて，組織学的分類別の ORR を表 2.5.4.3.2-2 に，2歳未満の *ALK* 融合遺伝子のサブグループについて，組織学的分類別の ORR を表 2.5.4.3.2-3に示す。

2歳未満の症例を加えて，組織学的小分類で見ると2例以上が登録された IMT 及び Mesenchymal tumor では，いずれも登録された全例で奏効が認められた。

FAS 全体の内，*ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団（17例，2023年10月19日データカットオフ）における，画像中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率を示す図（waterfall plot），各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図（spider plot）及び各患者の治療継続期間，奏効時点，増悪時点等を示す図（swimmer plot）をそれぞれ図 2.5.4.3.2-1～図 2.5.4.3.2-3に示す。

表 2.5.4.3.2-2　2歳以上の *ALK* 融合遺伝子を有する患者の組織学的分類別の ORR（TACKLE 試験，2023年10月19日データカットオフ）

	N	CR	PR	SD	PD	NE	ORR
SOFT TISSUE SARCOMA	8	2	5	0	1	0	87.5%
IMT*	6	1	5	0	0	0	
Mesenchymal tumor	1	1	0	0	0	0	
Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma (EIMS)	1	0	0	0	1	0	
GLIAL TUMOURS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS)	2	1	0	1	0	0	50.0%
Astrocytoma, anaplastic (ALK-rearranged high-grade glioma,most consistent with pilocytic astrocytoma with focal anaplastic component)	1	0	0	1	0	0	
Other (Desmoplastic infantile ganglioglioma)	1	1	0	0	0	0	
ADNEXAL CARCINOMA OF SKIN	1	0	1	0	0	0	100.0%
Apocrine adenocarcinoma							
EPITHELIAL TUMOURS OF LIVER AND INTRAHEPATIC BILE TRACT (IBT)	1	0	1	0	0	0	100.0%
（詳細なし）							
EPITHELIAL TUMOURS OF SMALL INTESTINE	1	0	1	0	0	0	100.0%
Adenocarcinoma NOS							
MALIGNANT MESOTHELIOMA	1	0	0	1	0	0	0.0%
Epithelioid malignant mesothelioma							
MIXED EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TUMOURS OF UTERUS	1	0	0	0	0	1	0.0%
Mullerian mixed tumour							
合計	15	3	8	2	1	1	73.3%

*ID: [redacted] の「小分類」についてデータベースロック後に誤記が発覚したが，本試験の解析結果の解釈に影響を及ぼさないためデータ修正は行わない方針とした。本表は正しいデータに読み替えた状態での ORR を示している（誤：Infantile fibrosarcoma，正：Other (Inflammatory myofibroblastic tumor)）。

［5.3.5.2-1 Listing 16.2.4.1a，Listing 16.2.4.2b，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.6b 及び 5.3.5.3-1 onct05_FAS_Fusion_Y2 を改変］

表 2.5.4.3.2-3　2歳未満の *ALK* 融合遺伝子を有する患者の組織学的分類別の ORR（TACKLE 試験，2023年10月19日データカットオフ）

	N	CR	PR	SD	PD	NE	ORR
SOFT TISSUE SARCOMA	2	0	2	0	0	0	100%
Mesenchymal tumor	1	0	1	0	0	0	100%
Epithelioid inflammatory myofibroblastic tumor	1	0	1	0	0	0	100%

［5.3.5.2-1 Listing 16.2.4.1a，Listing 16.2.4.2b，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.6b 及び 5.3.5.3-1 onct05_FAS_Fusion_Y1 を改変］

図 2.5.4.3.2-1　画像中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率を示す図（waterfall plot）（TACKLE 試験，FAS 全体のうち *ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団 17例，2023年10月19日データカットオフ）

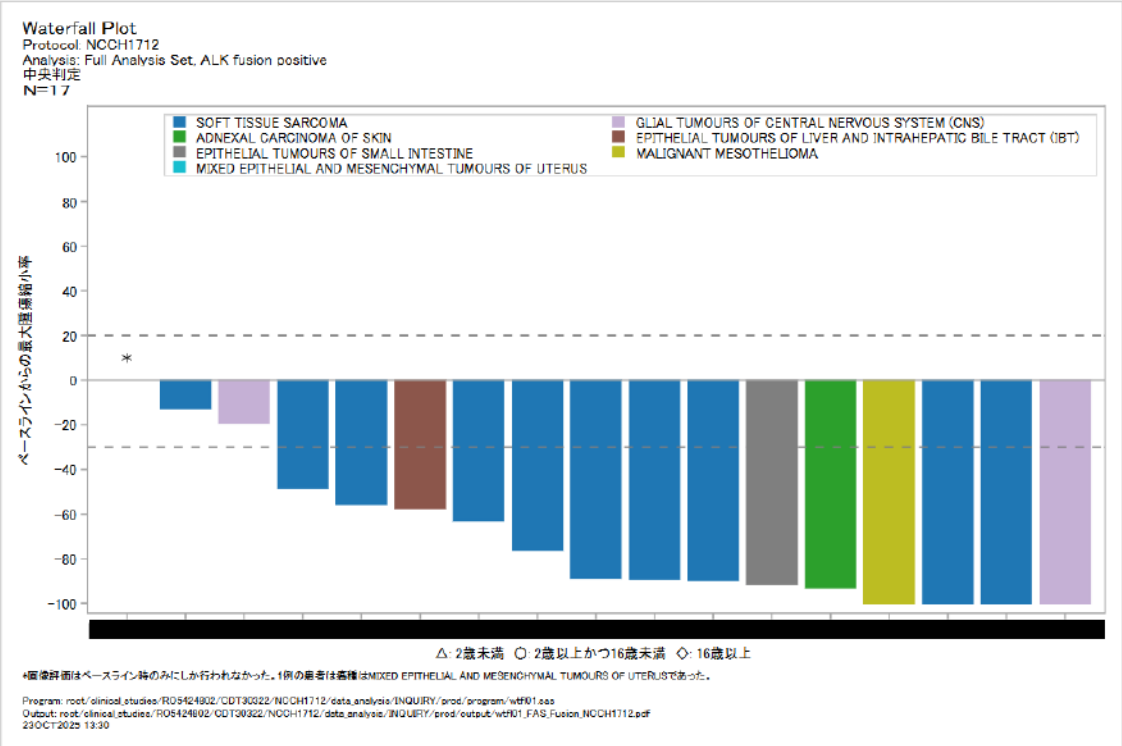


図 2.5.4.3.2-2　各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の推移図（spider plot）（TACKLE 試験，FAS 全体のうち *ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団 17例，2023年10月19日データカットオフ）

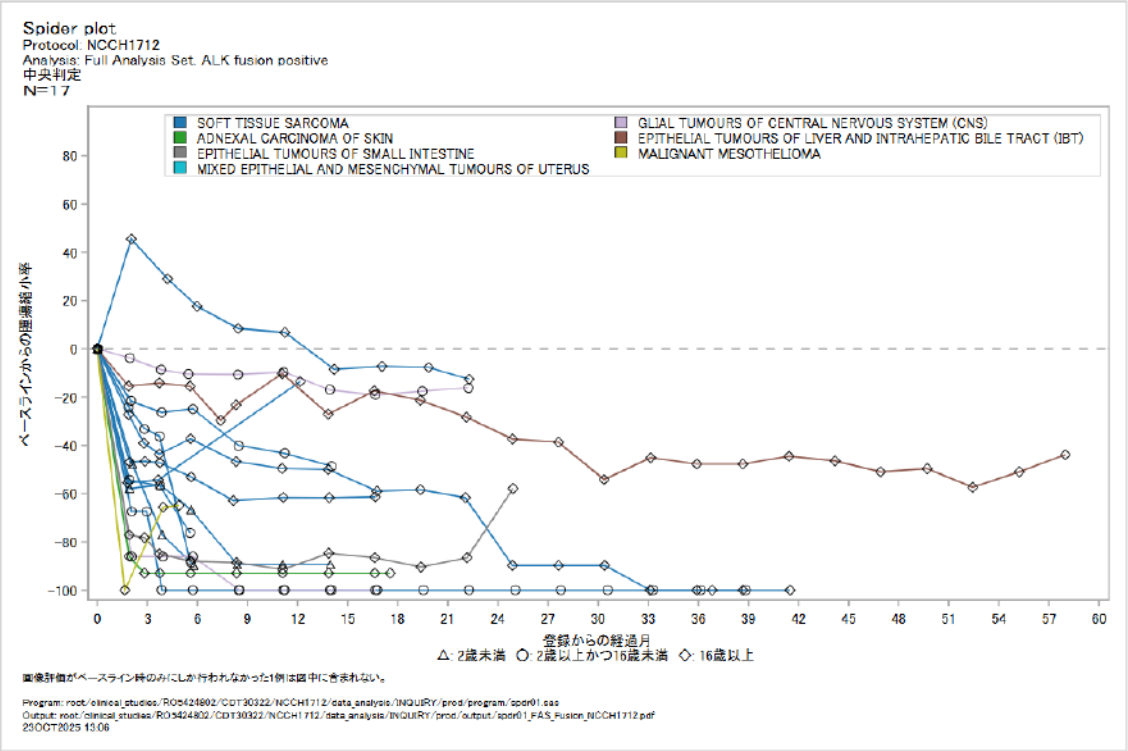
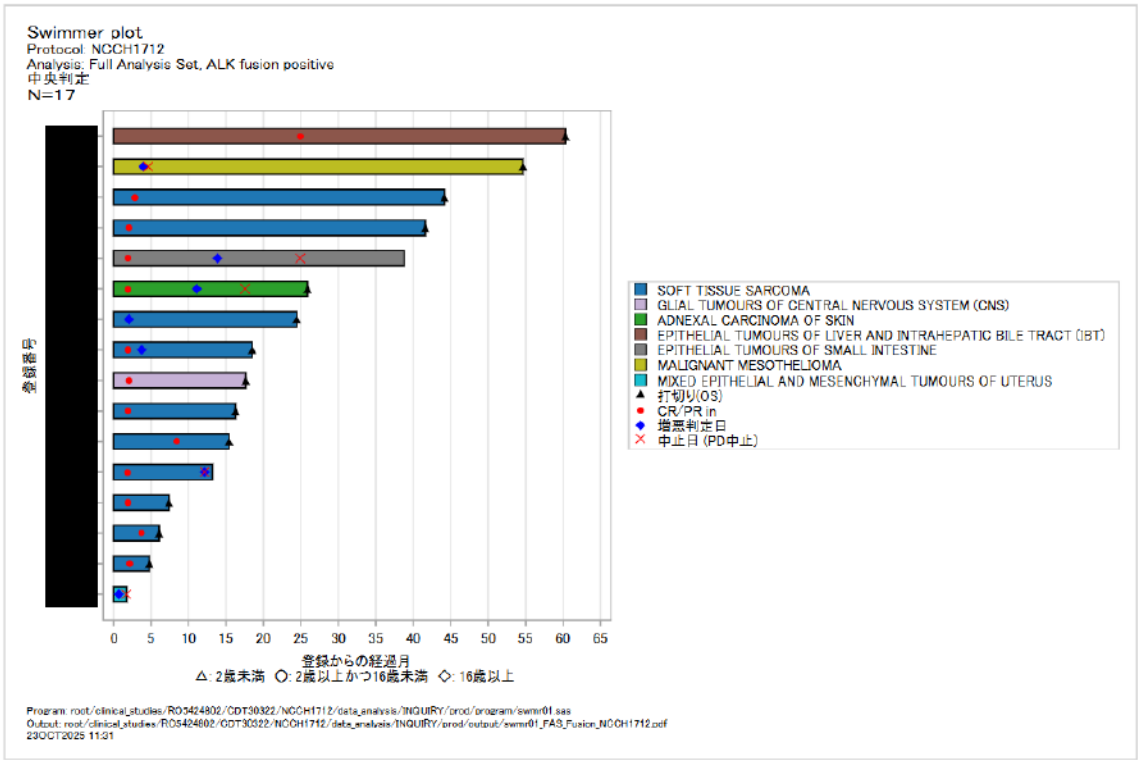


図 2.5.4.3.2-3　各患者の治療継続期間，奏効時点，増悪時点等を示す図（swimmer plot）（TACKLE 試験，FAS 全体のうち *ALK* 融合遺伝子陽性の患者集団 17例，2023年10月19日データカットオフ）



2.5.4.4　PFS

FAS 全体の24例，本体コホートの FAS 16例，特別コホートの FAS 4例及び追加コホートの FAS 4例の観察期間の中央値（最小値～最大値）（画像中央判定）は，それぞれ5.6カ月（0.7～58.0カ月），3.7カ月（0.7～58.0カ月），19.4カ月（14.0～38.8カ月），及び5.6カ月（1.8～5.8カ月）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2-7-1，Table 14.2-7-2，Table 14.2-7-3，Table 14.2-7-4）。

FAS 全体の24例，本体コホートの FAS 16例，特別コホートの FAS 4例及び追加コホートの FAS 4例のデータカットオフ時点の PFS 中央値（画像中央判定）は，それぞれ12.2カ月（95%CI：3.7カ月～推定不能），3.7カ月（95%CI：1.7～12.2カ月），推定不能，及び推定不能であった（表 2.5.4.4-1）。

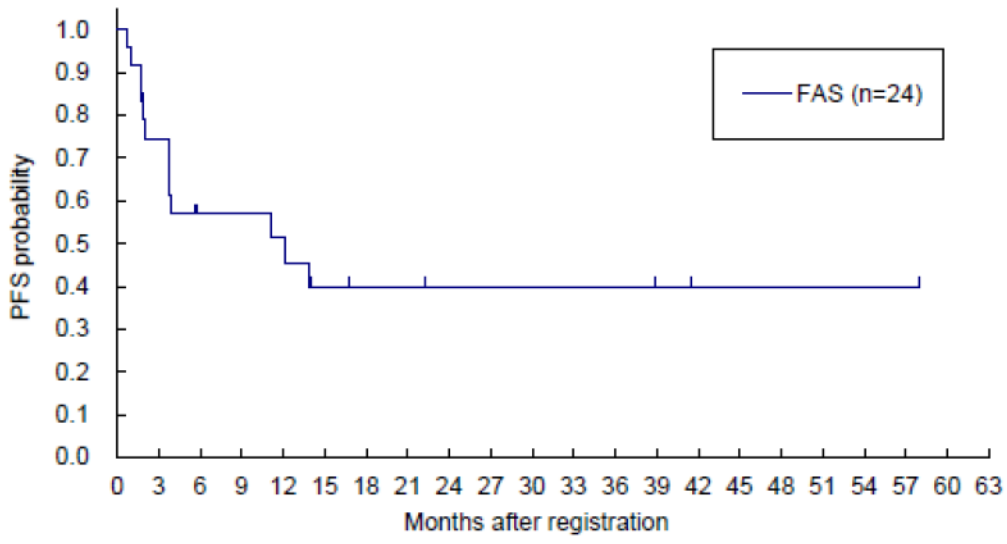
表 2.5.4.4-1　PFS の要約（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ）

Analysis set	判定	N	イベント数	中央値（月）(95%CI)	6カ月 PFS 割合 (95%CI)	1年 PFS 割合 (95%CI)
FAS	画像中央判定	24	13	12.2 (3.7～推定不能)	57.0% (34.8～74.1)	51.3% (29.1～69.7)
	施設判定	24	11	24.9 (3.9～推定不能)	65.5% (42.6～81.1)	65.5% (42.6～81.1)
本体コホートの FAS	画像中央判定	16	13	3.7 (1.7～12.2)	37.5% (15.4～59.8)	31.3% (11.4～53.6)
	施設判定	16	11	8.7 (1.7～推定不能)	50.0% (24.5～71.0)	50.0% (24.5～71.0)
特別コホートの FAS	画像中央判定	4	0	推定不能	100.0% (100.0～100.0)	100.0% (100.0～100.0)
	施設判定	4	0	推定不能	100.0% (100.0～100.0)	100.0% (100.0～100.0)
追加コホートの FAS	画像中央判定	4	0	推定不能	推定不能	推定不能
	施設判定	4	0	推定不能	100.0% (100.0～100.0)	推定不能

［5.3.5.2-1 表 11-8，Table 14.2-7-1，Table 14.2-7-2，Table 14.2-5-1，Table 14.2-5-2，Table 14.2-7-3，Table 14.2-5-3，Table 14.2-7-4，Table 14.2-5-4 を改変］

図 2.5.4.4-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（TACKLE 試験，FAS，画像中央判定，2023年10月19日データカットオフ）

対象：FAS (n=24)
・K-M 曲線



対象：FAS (n=24)

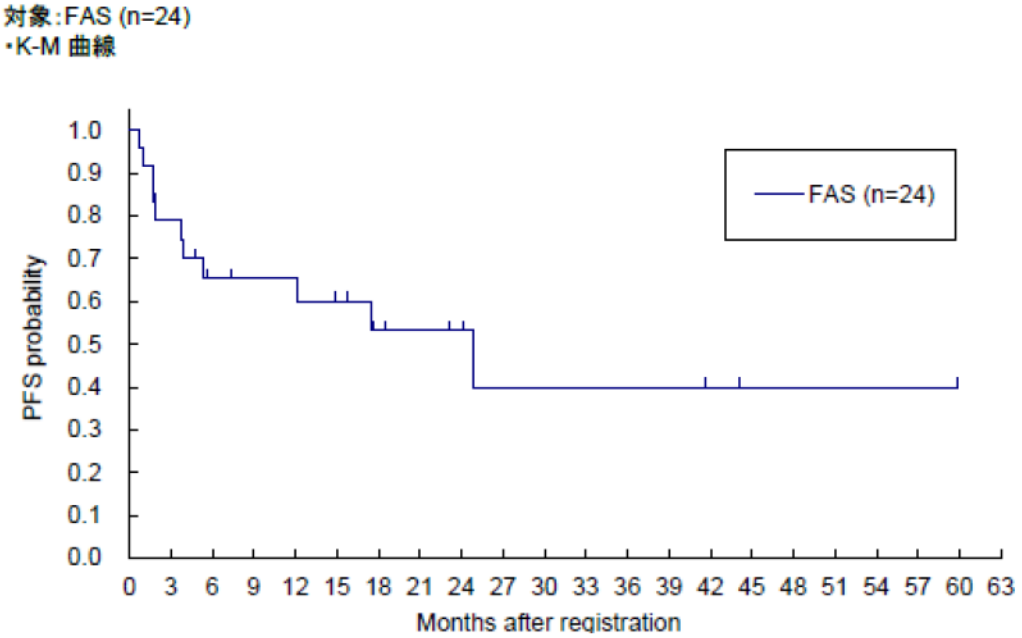
- Number of patients at risk and censoring by 3 months (PFS)

Analysis set		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
FAS	At risk	24	17	10	10	9	5	4	4	3	3	3
	Censoring	－	1	4	4	4	6	7	7	8	8	8

Analysis set		33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
FAS	At risk	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0
	Censoring	8	8	9	10	10	10	10	10	10	11	11

［5.3.5.2-1 Figure 14.2-7-1 を再掲，Table 14.2-7-1 を改変］

図 2.5.4.4-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（TACKLE 試験，FAS，施設判定，2023年10月19日データカットオフ）



対象：FAS (n=24)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (PFS)

Analysis set		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
FAS	At risk	24	18	13	12	12	10	7	6	5	3	3
	Censoring	－	1	3	4	4	5	7	8	9	10	10

Analysis set		33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
FAS	At risk	3	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0
	Censoring	10	10	10	11	12	12	12	12	12	13	13

［5.3.5.2-1 図 11-1 を再掲，表 11-8 を改変］

2.5.4.5　OS

データカットオフ時点（最終登録被験者の登録日から1年後）において，FAS 全体の24例，本体コホートの FAS 16例，特別コホートの FAS 4例及び追加コホートの FAS 4例の観察期間の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ15.8カ月（1.7～60.3カ月），17.0カ月（1.7～60.3カ月），20.6カ月（16.3～41.6カ月），及び5.4カ月（2.1～7.4カ月）であった（5.3.5.2-1 表11-9，Table 14.2-8-2，Table 14.2-8-3，Table 14.2-8-4）。

FAS 全体の24例，本体コホートの FAS 16例，特別コホートの FAS 4例及び追加コホートの FAS 4例のデータカットオフ時点の OS 中央値は，それぞれ38.8カ月（95%CI：13.9カ月～推定不能），19.6カ月（95%CI：13.0カ月～推定不能），推定不能，及び推定不能であった（表 2.5.4.5-1）。

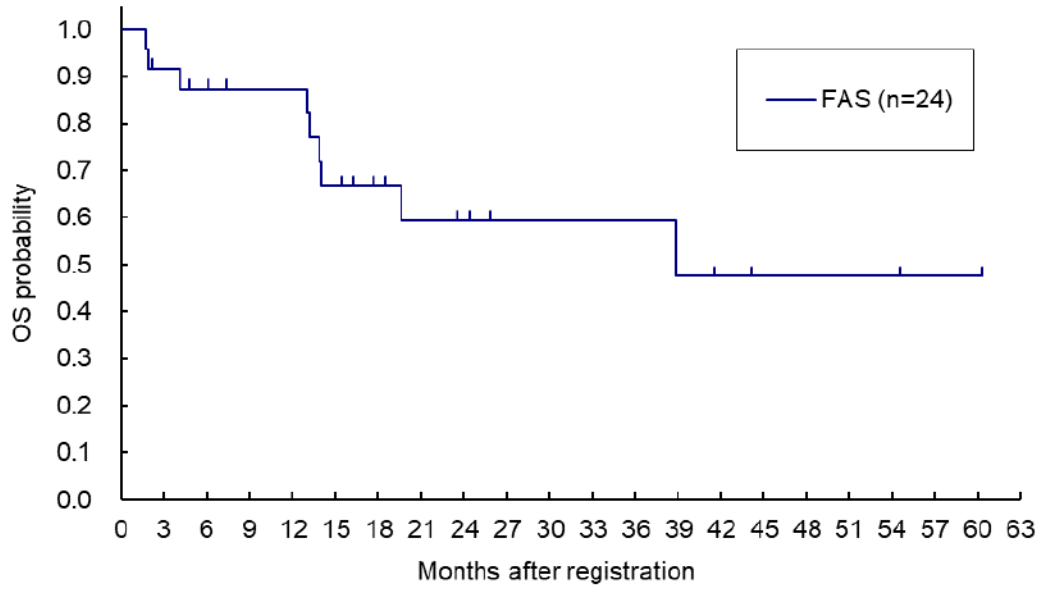
表 2.5.4.5-1　OS の要約（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ）

Analysis set	N	イベント数	中央値（月）(95%CI)	6カ月 OS 割合 (95%CI)	1年 OS 割合 (95%CI)
FAS	24	9	38.8 (13.9～推定不能)	87.3% (65.6～95.7)	87.3% (65.6～95.7)
本体コホートの FAS	16	9	19.6 (13.0～推定不能)	81.3% (52.5～93.5)	81.3% (52.5～93.5)
特別コホートの FAS	4	0	推定不能	100.0% (100.0～100.0)	100.0% (100.0～100.0)
追加コホートの FAS	4	0	推定不能	100.0% (100.0～100.0)	推定不能

［5.3.5.2-1 表 11-9，Table 14.2-8-2，Table 14.2-8-3，Table 14.2-8-4 を改変］

図 2.5.4.5-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ）

対象：FAS (n=24)
・K-M 曲線



対象：FAS (n=24)

- Number of patients at risk and censoring by 3 months (OS)

Analysis set		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
FAS	At risk	24	21	19	17	17	13	10	8	7	5	5
	Censoring	－	1	2	4	4	4	7	8	9	11	11

Analysis set		33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
FAS	At risk	5	5	4	3	2	2	2	2	1	1	0
	Censoring	11	11	11	12	13	13	13	13	14	14	15

［5.3.5.2-1 図 11-2 を再掲，表 11-9 を改変］

2.5.4.6　DCR

FAS 全体の 24 例，本体コホートの FAS 16 例，特別コホートの FAS 4 例及び追加コホートの FAS 4 例において，画像中央判定による最良総合効果が CR，PR，又は SD と判定された被験者は，それぞれ 18 例，10 例，4 例，及び 4 例であり，病勢制御割合（画像中央判定）はそれぞれ 75.0%（95%CI：53.3%～90.2%），62.5%（95%CI：35.4%～84.8%），100.0%（95%CI：39.8%～100.0%），及び 100.0%（95%CI：39.8%～100.0%）であった（表 2.5.4.6-1）。

表 2.5.4.6-1　DCR の要約（TACKLE 試験，FAS，2023年10月19日データカットオフ）

対象：FAS (n=24)

Analysis set	N	N of DC patients	DCR (95%CI*)
FAS	24	18	75.0% (53.3% – 90.2%)
本体コホートの FAS	16	10	62.5% (35.4% – 84.8%)
特別コホートの FAS	4	4	100.0% (39.8% – 100.0%)
追加コホートの FAS	4	4	100.0% (39.8% – 100.0%)

*Confidence interval by the method of Clopper and Pearson

［5.3.5.2-1 Table 14.2-11 を再掲］

2.5.4.7　有効性成績のまとめ

TACKLE 試験の本体コホートの FAS 16例のうち，画像中央判定により奏効と判定された被験者は7例であり，TS デザインに基づく必要奏効例数（4例）以上の奏効が得られたことから，本剤の *ALK* 遺伝子異常を有する切除不能の希少がんに対する有効性が示唆された。主要評価項目である ORR（画像中央判定）は43.8%（95%CI：19.8%～70.1%）であった。本体コホートの FAS 16例における部分集団解析の結果から，画像中央判定による奏効例7例は，いずれも *ALK* 融合遺伝子ありのサブグループ，2歳以上のサブグループ，及び剤形はカプセルのサブグループであった。部分集団解析において，FAS 全体24例の内，*ALK* 融合遺伝子陽性のサブグループの ORR（画像中央判定）は76.5%（95%CI：50.1%～93.2%）と良好な結果が得られた。また，FAS 全体24例における副次評価項目である ORR（施設判定），PFS，OS 及び病勢制御割合においても，良好な結果が得られた。

2.5.5　安全性の概括評価

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する本剤の安全性は，国内第 I 相試験である PANDA 試験の結果（データカットオフ日：2021年1月[redacted]日）及び国内第 II 相試験である TACKLE 試験の結果（データカットオフ日：2023年10月19日）に基づき評価した。

2.5.5.1　安全性結果の概要

2.5.5.1.1　PANDA 試験

安全性解析対象集団（SAS）9例で，Grade 2以上の有害事象は9例（100.0%），Grade 3以上の有害事象は4例（44.4%）認められた。Grade 4の有害事象は認められなかった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

また，治験治療との因果関係が否定できない有害事象（副作用）として，Grade 2 以上の副作用は7例（77.8%），Grade 3以上の副作用は4例（44.4%）認められた。なお，Grade 4の副作用は認められなかった（表 2.7.6.2.1.1-2）。