死亡に至った有害事象は認められなかった（2.5.5.4.1項）。
投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.5.5.6.1.1項）。
休薬に至った有害事象のうち，Grade 2以上の事象は1例（11.1%），Grade 3以上の事象は1例（11.1%）に認められた。Grade 4の有害事象は認められなかった（2.5.5.6.2.1項）。
重篤な有害事象は，カテーテル留置部位疼痛1例（Grade 2），上気道感染1例（Grade 2），気胸1例（Grade 1），カテーテル除去1例（Grade 1）であり，これらのうち上気道感染及び気胸は治験治療との因果関係は「関連あり」と判断された（2.5.5.5.1項）。
主要評価項目である DLT について，DLT 解析対象集団 9例における DLT の発現割合は0.0%（95%CI：0.0%～33.6%）であった（5.3.3.2-1 12.2.1.1項）。

2.5.5.1.2　TACKLE 試験

安全性解析対象集団（SAF）全体の26例では，有害事象は25例（96.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は1例（3.8%）に認められた。重篤な有害事象は7例に認められた。投与中止に至った有害事象は1例（3.8%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は6例（23.1%）に認められた（表 2.5.5.1.2-1）。

表 2.5.5.1.2-1　安全性の概要（TACKLE 試験，SAF）

対象：SAF (n=26)

	例数（割合(%)）			
	本剤群 全体 N=26	16歳以上 N=14	16歳未満 2歳以上 N=10	2歳未満 N=2
全有害事象	25 (96.2)	13 (92.9)	10 (100.0)	2 (100.0)
Grade 3以上の有害事象	6 (23.1)	3 (21.4)	3 (30.0)	0
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	1 (7.1)	0	0
重篤な有害事象	7 (26.9)	4 (28.6)	3 (30.0)	0
投与中止に至った有害事象	1 (3.8)	1 (7.1)	0	0
休薬に至った有害事象	8 (30.8)	4 (28.6)	4 (40.0)	0
重篤な副作用	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0
休薬に至った副作用	5 (19.2)	3 (21.4)	2 (20.0)	0

対象：SAF (n=26)

	例数（割合(%)）			
	本剤群 全体 N=26	本体コホート N=18	特別コホート （追加コホートの懸濁含む） N=5	追加コホート （経口） N=3
全有害事象	25 (96.2)	17 (94.4)	5 (100.0)	3 (100.0)
Grade 3以上の有害事象	6 (23.1)	4 (22.2)	1 (20.0)	1 (33.3)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0
重篤な有害事象	7 (26.9)	4 (22.2)	1 (20.0)	2 (66.7)
投与中止に至った有害事象	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0
休薬に至った有害事象	8 (30.8)	5 (27.8)	2 (40.0)	1 (33.3)
重篤な副作用	1 (3.8)	0	0	1 (33.3)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0
休薬に至った副作用	5 (19.2)	4 (22.2)	0	1 (33.3)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-1 を再掲］

2.5.5.2　全体的な曝露状況

2.5.5.2.1　PANDA 試験

SAS 9例の施行コース数の中央値（最小値～最大値）は，4.0コース（1～36コース）であった（5.3.3.2-1 表 11.3-1）。

服薬率の中央値（範囲）は全体で99.34%（96.9% - 100.0%）であった（5.3.3.2-1 表11.3-2）。

2.5.5.2.2　TACKLE 試験

SAF 全体の26例の施行コース数の中央値（最小値～最大値）は，11.0コース（1～66コース）であった（5.3.5.2-1 表 11-2）。

本剤の相対用量強度の中央値（最小値～最大値）は99.2%（58.4%～100.0%）であった（5.3.5.2-1 表 11-3）。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.1　PANDA 試験

SAS 9例で，Grade 1～4の有害事象は9例（100.0%）に認められた。比較的高頻度に認められた有害事象（発現割合30%以上）は，血小板数減少，発熱，及び貧血が各5例（55.6%），好中球数減少4例（44.4%），リンパ球数減少，白血球数減少，上気道感染，及び四肢痛が各3例（33.3%）であった。Grade 3以上の有害事象はリンパ球数減少，貧血が各2例（22.2%），好中球数減少，発熱，及び小腸閉塞が各1例（11.1%）であった（表 2.7.6.2.1.1-1）。

2.5.5.3.2　TACKLE 試験

SAF 全体の26例では，有害事象は25例（96.2%）に認められた。比較的高頻度に認められた有害事象（発現割合10%以上）は，貧血8例（30.8%），リンパ球数減少及び好中球数減少が各6例（23.1%），便秘，ＣＯＶＩＤ－１９，発熱，及び頭痛が各5例（19.2%），血中クレアチニン増加及び下痢が各4例（15.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，白血球数減少，嘔吐，上気道感染，倦怠感，低アルブミン血症，斑状丘疹状皮疹，アレルギー性鼻炎，及び高ビリルビン血症が各3例（11.5%）であった。Grade 4の有害事象は1例（3.8%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は，6例（23.1%）に認められた。Grade 4の有害事象は悪性新生物進行1例（3.8%），Grade 3の有害事象は，斑状丘疹状皮疹2例（7.7%），貧血，脱水，低カリウム血症，低アルブミン血症，疲労，倦怠感，医療機器関連感染，肺炎，上気道感染，心電図ＱＴ延長，及び好中球数減少が各1例（3.8%）であった（表 2.7.6.2.1.2-1）。

2.5.5.4　死亡

2.5.5.4.1　PANDA 試験

データカットオフ時点（2021年1月[redacted]日）において，登録された9例中3例の死亡が確認された。死亡理由は原病死が2例，後治療による治療関連死が1例であった。

死亡に至った有害事象一覧を5.3.3.2-1 Listing 14.3.2a に示した。死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.2　TACKLE 試験

死亡に至った有害事象一覧を5.3.5.2-1 Listing 14.3.2a に示した。

SAF 全体の26例では，死亡に至った有害事象は1例（3.8%）に認められた。発現した死亡に至った有害事象は，悪性新生物進行1例（3.8%）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

2.5.5.5.1　PANDA 試験

その他の重篤な有害事象の一覧を5.3.3.2-1 Listing 14.3.2b に示した。

重篤な有害事象は，上気道感染，気胸，カテーテル除去，カテーテル留置部位疼痛が各1例（11.1%）であった（表 2.5.5.5.1-1）。これらの事象のうち上気道感染，気胸は治験治療との因果関係は「関連あり」と判断された（5.3.3.2-1 表12.3.1.2-1）。

表 2.5.5.5.1-1　重篤な有害事象の要約（PANDA 試験）

In SAS (n=9)

SOC/PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	0	1	11.1	11.1	0.0	0.0
カテーテル留置部位疼痛	0	1	0	0	1	11.1	11.1	0.0	0.0
感染症および寄生虫症	0	1	0	0	1	11.1	11.1	0.0	0.0
上気道感染	0	1	0	0	1	11.1	11.1	0.0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	0	0	1	11.1	0.0	0.0	0.0
気胸	1	0	0	0	1	11.1	0.0	0.0	0.0
外科および内科処置	1	0	0	0	1	11.1	0.0	0.0	0.0
カテーテル除去	1	0	0	0	1	11.1	0.0	0.0	0.0

N	Any G1-4 (%)	Any G2-4 (%)	Any G3-4 (%)	Any G4 (%)
9	3 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J バージョン 21.0

［5.3.3.2-1 表 12.3.1.2-1 を改変］

2.5.5.5.2　TACKLE 試験

その他の重篤な有害事象の一覧を5.3.5.2-1 Listing 14.3.2b に示した。

SAF 全体の26例では，重篤な有害事象は7例（26.9%）に，重篤な副作用は1例（3.8%）に認められた。発現した重篤な有害事象は，医療機器関連感染2例（7.7%），肺炎，上気道感染，ウイルス感染，軟部組織感染，倦怠感，脱水，悪性新生物進行及びうつ病が各1例（3.8%）であった。発現した重篤な副作用は医療機器関連感染1例（3.8%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-38）。

表 2.5.5.5.2-1　重篤な有害事象の要約（TACKLE 試験）

対象：SAF (n=26)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
感染症および寄生虫症	0	1	3	0	4	15.4	15.4	11.5	0.0
医療機器関連感染	0	1	1	0	2	7.7	7.7	3.8	0.0
肺炎	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	3.8	3.8	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	3.8	3.8	0.0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
代謝および栄養障害	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
脱水	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1	1	3.8	3.8	3.8	3.8
悪性新生物進行	0	0	0	1	1	3.8	3.8	3.8	3.8
精神障害	0	1	0	0	1	3.8	3.8	0.0	0.0
うつ病	0	1	0	0	1	3.8	3.8	0.0	0.0
Any	0	2	4	1	7	26.9	26.9	19.2	3.8

MedDRA v27.0

SOC：器官別大分類，PT：基本語，MedDRA：国際医薬用語集

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-34 を改変］

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

2.5.5.6.1　投与中止に至った有害事象

2.5.5.6.1.1　PANDA 試験

投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.3.2-1 Listing 14.3.2d）。

2.5.5.6.1.2　TACKLE 試験

SAF 全体の26例では，投与中止に至った有害事象は1例（3.8%）に認められた。発現した投与中止に至った有害事象は，悪性新生物進行1例（3.8%）であった（表 2.5.5.6.1.2-1）。投与中止に至った副作用は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-26）。

表 2.5.5.6.1.2-1　投与中止に至った有害事象（TACKLE 試験）

対象：SAF (n=26)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1	1	3.8	3.8	3.8	3.8
悪性新生物進行	0	0	0	1	1	3.8	3.8	3.8	3.8
Any	0	0	0	1	1	3.8	3.8	3.8	3.8

MedDRA v27.0

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-14 を改変］

2.5.5.6.2　休薬に至った有害事象

2.5.5.6.2.1　PANDA 試験

休薬に至った有害事象として，発熱（Grade 3）が1例認められた（5.3.3.2-1 Listing 14.3.2c）。

2.5.5.6.2.2　TACKLE 試験

SAF 全体の26例では，休薬に至った有害事象は8例（30.8%）に認められ，休薬に至った副作用は5例（19.2%）に認められた。発現した休薬に至った有害事象は，ＣＯＶＩＤ－１９ 3例（11.5%），斑状丘疹状皮疹2例（7.7%），肺炎，上気道感染，ウイルス感染，軟部組織感染，医療機器関連感染，疲労，倦怠感，脱水，低カリウム血症，心電図ＱＴ延長，顎骨壊死，及びジスキネジアが各1例（3.8%）であった（表 2.5.5.6.2.2-1）。発現した休薬に至った副作用は，斑状丘疹状皮疹2例（7.7%），医療機器関連感染，心電図ＱＴ延長，低カリウム血症，及び顎骨壊死が各1例（3.8%）であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-30）。

表 2.5.5.6.2.2-1　休薬に至った有害事象（TACKLE 試験）

対象：SAF (n=26)

SOC / PT	G1	G2	G3	G4	G1-G4	%G1-4	%G2-4	%G3-4	%G4
感染症および寄生虫症	1	2	2	0	5	19.2	15.4	7.7	0.0
ＣＯＶＩＤ－１９	1	2	0	0	3	11.5	7.7	0.0	0.0
肺炎	1	0	0	0	1	3.8	0.0	0.0	0.0
上気道感染	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
ウイルス感染	0	1	0	0	1	3.8	3.8	0.0	0.0
軟部組織感染	0	1	0	0	1	3.8	3.8	0.0	0.0
医療機器関連感染	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2	0	2	7.7	7.7	7.7	0.0
疲労	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
倦怠感	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
代謝および栄養障害	0	0	2	0	2	7.7	7.7	7.7	0.0
脱水	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
低カリウム血症	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2	0	2	7.7	7.7	7.7	0.0
斑状丘疹状皮疹	0	0	2	0	2	7.7	7.7	7.7	0.0
臨床検査	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
心電図ＱＴ延長	0	0	1	0	1	3.8	3.8	3.8	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	1	3.8	0.0	0.0	0.0
顎骨壊死	1	0	0	0	1	3.8	0.0	0.0	0.0
神経系障害	1	0	0	0	1	3.8	0.0	0.0	0.0
ジスキネジア	1	0	0	0	1	3.8	0.0	0.0	0.0
Any	1	1	6	0	8	30.8	26.9	23.1	0.0

MedDRA v27.0

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-18 を改変］

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

TACKLE 試験で認められた本剤の特に注目すべき有害事象を要約した結果を表 2.5.5.7-1に示す。なお，本剤の特に注目すべき有害事象として以下の定義に該当する事象を集計とした。

- 間質性肺疾患：MedDRA 標準検索式（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）（広域）
- 徐脈：MedDRA PT（徐脈，洞性徐脈，中枢性徐脈，心拍数減少，徐脈性不整脈，房室ブロック，完全房室ブロック，第一度房室ブロック，第二度房室ブロック）
- QT 間隔延長：MedDRA SMQ（トルサード　ド　ポワント／QT 延長）（狭域）
- 視覚障害：MedDRA SOC（視覚障害）
- 消化管穿孔：MedDRA SMQ（消化管の穿孔）（狭域）

- 血栓塞栓症：MedDRA SMQ（塞栓及び血栓）（狭域）
- 溶血性貧血：MedDRA SMQ（溶血性障害）（狭域）
- 腎機能異常：MedDRA SMQ（急性腎不全）（狭域），MedDRA SOC（腎および尿路障害），MedDRA 高位グループ語（腎尿路系検査および尿検査）

SAF 全体の26例で認められた本剤の特に注目すべき有害事象の内，心電図 QT 延長は休薬に至った有害事象であった（表 2.5.5.6.2.2-1）。その他，本剤の特に注目すべき有害事象で死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象に該当する事象は認められなかった。

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）

Selected Adverse Events by Grade
Protocol: NCCH1712
Analysis: Safety Analysis Set

Selected Adverse Event MedDRA Preferred Term	全体 (N=26) All Grade	 Grade3-5
好中球減少及び白血球減少		
Total number of participants with at least one adverse event	13 (50.0%)	2 (7.7%)
貧血	8 (30.8%)	1 (3.8%)
リンパ球数減少	6 (23.1%)	0
好中球数減少	6 (23.1%)	1 (3.8%)
白血球数減少	3 (11.5%)	0
腎機能異常		
Total number of participants with at least one adverse event	6 (23.1%)	0
血中クレアチニン増加	4 (15.4%)	0
蛋白尿	2 (7.7%)	0
肝機能障害		
Total number of participants with at least one adverse event	5 (19.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (11.5%)	0
高ビリルビン血症	3 (11.5%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8%)	0
視覚障害		
Total number of participants with at least one adverse event	4 (15.4%)	0
羞明	2 (7.7%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (3.8%)	0
眼球突出症	1 (3.8%)	0
眼瞼機能障害	1 (3.8%)	0
QT間隔延長		
Total number of participants with at least one adverse event	1 (3.8%)	1 (3.8%)
心電図ＱＴ延長	1 (3.8%)	1 (3.8%)
徐脈		
Total number of participants with at least one adverse event	1 (3.8%)	0
洞性徐脈	1 (3.8%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 27.0.
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/CDT30322/NCCH1712/data_analysis/INQUIRY/prod/program/aegrd2_selectedAE.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30322/NCCH1712/data_analysis/INQUIRY/prod/output/aegrd2_selectedAE_SAF.out
21FEB2025 15:10　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aegrd2_selectedAE_SAF を再掲］

2.5.5.8　臨床検査値の評価

2.5.5.8.1　PANDA 試験

SAS 9例において，Grade 3の臨床検査値に基づく有害事象として，3例（33.3%）［リンパ球数減少が2例（22.2%），好中球数減少が1例（11.1%）］認められた。Grade 4の臨床検査値に

基づく有害事象は認められなかった（5.3.3.2-1 12.4.2.1項）。

2.5.5.8.2 TACKLE 試験

SAF 全体の26例において，Grade 3以上の SOC「臨床検査」の有害事象は，好中球数減少，及び心電図ＱＴ延長が各1例（3.8%）であった（表 2.7.6.2.1.2-1）。

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

2.5.5.9.1 PANDA 試験

Grade 3以上の有害事象は発熱が1例（11.1%）認められた（5.3.3.2-1 12.5項）。

2.5.5.9.2 TACKLE 試験

Grade 3以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.6.2.1.2-1）。

2.5.5.10 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2020年2月21日に，「*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」の適応で2024年8月28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，2024年7月3日時点で，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，術後補助療法を適応として世界約36カ国で承認されている。

2.5.5.10.1 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：2023年7月4日～2024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2024年7月3日までの本剤の市販後データを要約した。

2.5.5.10.2 推定使用患者数

IBD である2014年7月4日から DLP である2024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。

2.5.5.10.3 有害事象

IBD から2024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（表 2.7.4.6.1.2-1）。

2.5.5.10.4 市販後データの結論

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。

2.5.5.11 安全性成績のまとめ

PANDA 試験の SAS 9例で，Grade 1～4の有害事象は9例（100.0%）に認められた。比較的高

頻度に認められた有害事象（発現割合30%以上）は，血小板数減少，発熱，及び貧血が各5例（55.6%），好中球数減少4例（44.4%），リンパ球数減少，白血球数減少，上気道感染，及び四肢痛が各3例（33.3%）であった。Grade 3以上の有害事象はリンパ球数減少，貧血が各2例（22.2%），好中球数減少，発熱，及び小腸閉塞が各1例（11.1%）であった。

TACKLE 試験では SAF 全体の26例では，有害事象は25例（96.2%）に認められた。比較的高頻度に認められた有害事象（発現割合10%以上）は，貧血8例（30.8%），リンパ球数減少及び好中球数減少が各6例（23.1%），便秘，ＣＯＶＩＤ－１９，発熱，及び頭痛が各5例（19.2%），血中クレアチニン増加及び下痢が各4例（15.4%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，白血球数減少，嘔吐，上気道感染，倦怠感，低アルブミン血症，斑状丘疹状皮疹，アレルギー性鼻炎，及び高ビリルビン血症が各3例（11.5%）であった。

TACKLE 試験の年齢別の安全性の概要から，16歳以上と2歳以上16歳未満の間で本剤の安全性は大きく変わらないことが示された。

本剤の作用機序を考慮し，注目すべき有害事象を検討した。注目すべき有害事象の発現割合は，本剤の安全性プロファイルから予測可能な範囲であり，多くは軽度で休薬や適切な治療によって管理可能であった。

以上のことから，*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における本剤の安全性プロファイルは，他疾患で確認された既知の本剤の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。また，同様に本剤の安全性プロファイルは16歳以上と2歳以上16歳未満の患者で同様であった。

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

ALK 融合遺伝子を有する固形癌の疫学は2.5.1.1.1項に示した。

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 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 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）。

2.5.6.1.2　現行の治療

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。

2.5.6.2　ベネフィット

TACKLE 試験では本体コホートの FAS における ORR（画像中央判定）を主要評価項目として評価した。

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進行・再発の希少がん患者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。また，FAS 全体の24例における部分集団解析の結果から，本申請の対象である *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%）であった。

2歳以上のサブグループで奏効が認められ，2例以上登録された *ALK* 融合遺伝子陽性のがん種は IMT のみであった。IMT における ORR は100%であった。その他のがん種は1例のみの登録であったが，2歳未満の被験者2例も含めてみると，Mesenchymal tumor が2例となり，ORR は100%であった。

TACKLE 試験は希少がん患者が対象であり，TACKLE 試験で登録又は有効性が確認されなかった複数のがん種において，海外で実施された TAPISTRY 試験，MyPathway 試験[17)] 及び iMATRIX 試験で奏効例が報告されている。これらの試験は本申請の用法・用量と異なることやがん種分類方法が TACKLE 試験と異なる点は注意するべきであるが，本剤が多くの *ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌のがん種に対して有用であることを支持する結果であると考えられた。

なお，TACKLE 試験，TAPISTRY 試験，MyPathway 試験及び iMATRIX 試験のいずれにも登録されていない固形癌のがん種があるものの，2.5.1.1.2.1項に示したように，*ALK* 融合遺伝子陽性の各がん種は共通の生物学的特徴を持ちがん化すると考えられることから，本剤の有効性を外挿しうると考えられ，*ALK* 融合遺伝子陽性の固形癌に対して本剤は広く臨床的ベネフィットを有すると考えられた。

2.5.6.3　リスク

PANDA 試験及び TACKLE 試験における，安全性成績から，*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌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，TACKLE 試験の年齢別の安全性の概要から，16歳以上，2歳以上16歳未満，及び2歳未満の間で本剤の安全性は大きく変わらないことが示された。なお，2歳未満への本剤の承認予定用法・用量における安全性は，PopPK モデルによる PK シミュレーション及び国内外の臨床試験で得られている試験成績から，体重が6 kg 以上であれば日本人成人の用法・用量における曝露量を超えないと予測され，成人と同様の忍容性が期待できると考えられた。

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，及び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項に記載したように，これらの内，好中球減少及び白血球減少，腎機能異常，肝機能障害，視覚障害，QT 間隔延長，徐脈が TACKLE 試験で認められた。これらの中には Grade 3 以上の事象も含まれていたが，重篤な事象や投与中止に至った事象は認められず，適切な処置により管理可能であった。

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，新たな治療選択肢に対する医療上の必要性は高い。

小児患者を含む *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 TACKLE 試験において，主要評価項目である本体コホートの FAS における ORR（画像中央判定）は43.8%（95%CI：19.8%～70.1%）であり，事前に設定された主たる判断規準を満たし，有効性が示された。また，本申請の対象である *ALK* 融合遺伝子ありのサブグループ17例における ORR（画像中央判定）は76.5%（95%CI：50.1%～93.2%）であった。

PANDA 試験及び TACKLE 試験における安全性成績から，*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌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。

以上のことから，*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単剤療法はベネフィットがリスクを上回り，新たな治療選択肢になると考えられる。

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150mg 添付文書2024年8月改訂（第2版，効能変更，用法及び用量変更）.
2) [redacted]. アレセンサ固形がん_C-CAT データ解析計画報告書_v100. 中外製薬株式会社 社内報告書.
3) 国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター. NCCC-CAT 2024年度版.
4) 中外製薬株式会社. ロズリートレク®カプセル100mg，200mg 添付文書2025年2月改訂（第11版）.
5) 日本イーライリリー株式会社. レットヴィモ®カプセル40mg，80mg 添付文書2025年2月改訂（第7版）.
6) Aubry A, Galiacy S, Allouche M. Targeting ALK in cancer: therapeutic potential of proapoptotic peptides. Cancers (Basel) 2019;11(3):275.
7) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007;448(7153):561-6.
8) Lin E, Li L, Guan Y, Soriano R, Rivers CS, Mohan S, et al. Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers. Mol Cancer Res 2009;7(9):1466-76.
9) Mano H. ALKoma: a cancer subtype with a shared target. Cancer Discov 2012;2(6):495-502.
10) Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. Cancer Cell 2011;19(5):679-90.
11) Hsiao SY, He HL, Weng TS, Lin CY, Chao CM, Huang WT, et al. Colorectal cancer with EML4-ALK fusion gene response to alectinib: a case report and review of the literature. Case Rep Oncol 2021;14(1):232-8.
12) Sunga CGG, Higgins MS, Ricciotti RW, Liu YJ, Cranmer LD. Inflammatory myofibroblastic tumor of the mesentery with a SQSTM1::ALK fusion responding to alectinib. Cancer Rep 2023;6(3):e1792.
13) Honda K, Kadowaki S, Kato K, Hanai N, Hasegawa Y, Yatabe Y, et al. Durable response to the ALK inhibitor alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor of the head and neck with a novel SQSTM1-ALK fusion: a case report. Invest New Drugs 2019;37(4):791-5.
14) Saiki M, Ohyanagi F, Ariyasu R, Koyama J, Sonoda T, Nishikawa S, et al. Dramatic response to alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor with anaplastic lymphoma kinase fusion gene. Jpn J Clin Oncol 2017;47(12):1189-92.
15) Pal SK, Bergerot P, Dizman N, Bergerot C, Adashek J, Madison R, et al. Responses to alectinib in ALK-rearranged papillary renal cell carcinoma. Eur Urol 2018;74(1):124-8.

16) Shimizu N, Akashi Y, Fujii T, Shiono H, Yane K, Kitahara T, et al. Use of ALK immunohistochemistry for optimal therapeutic strategy of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma and identification of a novel *KIF5B-ALK* fusion oncokinase. Anticancer Res 2019;39(1):413-20.
17) Swanton C, Friedman CF, Sweeney CJ, Meric-Bernstam F, Spigel D, Bose R, et al. Abstract CT032: Activity and safety of alectinib for ALK-altered solid tumors from MyPathway. Cancer Res 2022;82(12_Suppl): Abstract nr CT032.
18) Thall PF, Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIB clinical trials. Biometrics 1994;50(2):337-49.
19) Mizugaki H, Yamamoto N, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamada Y, Tamura T. Current Status of Single-Agent Phase I Trials in Japan: Toward Globalization. J Clin Oncol 2015;33(18):2051-61.