

アレセンサ胶囊 20 mg

アレセンサ胶囊 40 mg

(alectinib 盐酸盐)

第 2 部：CTD 概要

2.7.3 临床有效性

简称一览

简称 英文 日文名

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	Area under plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	肥満度指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DLTP	DLT Population	DLT 評価対象集団
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
FISH	Fluorescence in situ hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
IRC	Independent review committee	効果安全性評価委員会
ITT	Intention-to-treat population	Intent-to-treat の原則に基づく対象集団
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	病勢進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
QOL	Quality of life	—
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	Stable disease	安定
SP	Safety population	安全性評価対象集団
T _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.3.1 背景及概述

アレセンサ胶囊 20 mg 和 40 mg（后面写为本药）由 xxxx 和 xxxx 组成的 20mg 或 40mg 的胶囊药。本药有效性根据化学疗法（ALK），以有 ALK 融合遗传基因非小细胞肺癌患者为对象，国内 13 家设施实行的根据第 I/II 相多设施下的临床实验得出的结果。AF-001JP 试验请看下表。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

試験番号	相	試験デザイン		対象	主要目的	被験者数	CTD 番号 <資料 区分>
AF-001JP	I/II	ステップ1a	用量漸増 20-300 mg* 1日2回	化学療法既 治療の ALK 陽性非小細胞 肺癌	絶食下及び空腹時投 与での用量漸増法に よる安全性、忍容 性、薬物動態の確 認、ステップ2の推奨 用量の決定	15	5.3.5.2-1 <評価>**
		ステップ1b	用量漸増 240-300 mg* 1日2回		食直後投与での用量 漸増法による安全 性、忍容性、薬物動 態の確認	9	
		ステップ2	単群 300 mg* 1日2回		推奨用量での有効性 及び安全性の確認	46	

*: アレクチニブ換算量

**: 2013年4月18日データカットオフ（試験は継続中）

試験号	相	試験設計		対象	目的	被試験人数
AF-001JP	I/II	Step1a	用量漸増 20-300mg 一天两次	化学療法 既治疗 ALK 陽性非小 細胞肺癌 患者	絶食和空 腹时候喂 药逐渐增 加药量根 据其安全 性忍容性 确认药物 动态以及 step2 的推 荐用量的 决定	15
		Step1b	用量漸増 240-300mg 一天两次		饭后喂药 逐渐增加 药量判断 安全性忍 容性及药 物动态	9
		Step2	単群 300mg 一天两次		推荐用量 有效性安 全性的确 认	46

試験資料截止时间 2014 年 4 月 18 日（試験还在继续）

AF-001JP 試験是根据对 ALD 阳性非小细胞肺癌患者使用本药喂药时的表现，以判断药物安全性忍容性和药物动态以及判断出推荐用量，并判断推荐用量的安全性忍容性为目的的第 I/II 相多项设施共同非盲目检查临床实验。

Step1 是根据用量逐渐增加，20-300mg 单次喂药以及一日两次反复口服喂药（step1a），然后为了确认食物的影响，240 和 300mg 饭后单词喂药以及一日两次反复喂药（step1b）。Step2 是根据 Step1 决定的推荐用量（300mg 一天两次）早饭服药。

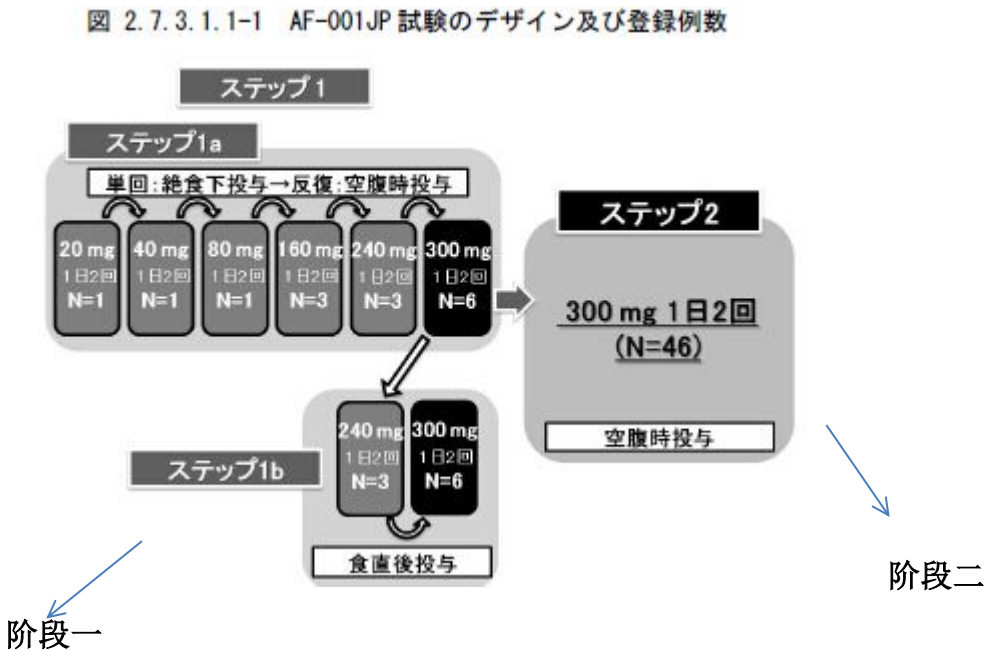
Step1 主要测试项目为用量限制毒性（DLT），最大耐量（MTD），安全性（有害事项，临床检查值，用药最低值）以及药物动态参数。次要测试项目为肿瘤缩小效果。

Step2 主要测试项目为有效率，次要测试项目为安全性，有效性（疾病控制率，有无增加恶性病变（PFS）以及全生存期间（OS））和药物动态参数。

本试验数据为一年前最后服用本药的实验者到 2014 年 4 月 18 日止。

2.7.3.1.1 试验设计

以下为本试验概要图。



(1) step1
step1a

每次根据 Accelerated Titration 法增加药量。根据试验计划书实行（5.3.5.2-1 16.1.1）方案 1（20mg 一天两次），方案 2（40mg 一天两次）和方案 3（80mg 一天两次）各一人，方案 4（160mg 一天两次）和方案 5（240mg 一天两次）各 3 人，方案 6（300mg 一天两次）6 人共计 15 人。然而方案 4 中的病人血浆 XX 浓度低，为了检测药物动态同组又追加了两人。方案 5 的用量是根据有害事项发现状况和实施计划设定的，即使可以服用最高量为了考虑安全性和可以对比出推荐用量，方案 4 的用量上小幅增长（50%增量），设定量为 240mg 一日两次。

由 step1a 中 15 名测试者测试出最佳推荐用量 300mg 一日两次

Step1b

考虑服用本药者的状况，为了研究食物的影响，设定了试验 step1b。因为 step1a 中 300mg 一日两次，MTD 没有达标，考虑到饭后食用本药有可能要增加药物吸收量和暴露量，试验用量从 240mg 300mg 开始，合计 9 人参与。

(2) Step2

以 ALK 阳性非小细胞肺癌患者为对象，使用 step1a 中决定的推荐用量，测试药物的有效性及安全性，参与者共计 46 人。

2.7.3.1.2 试验实施方法

2.7.3.1.2.1 对象患者

以（抗恶性肿瘤药的临床评价引导）为基准，step1排除了对现有化学疗法有所期待的患者，step2排除了一次治疗后对效果有期待的患者，详情看下表。另外为了测试安全性有效性，排除了过去服用过ALD阻害剂的患者。

表 2.7.3.1.2.1-1 登録に必要な化学療法の施行歴

ステップ	登録に必要な基準
ステップ1	<ul style="list-style-type: none"> 前化学療法^{a)}を2レジメン以上受けた患者^{b)} 既存の化学療法^{a)}による治療効果が期待できない患者
ステップ2	<ul style="list-style-type: none"> 前化学療法^{a)}を1レジメン以上受けた患者^{b)}

a) 白金製剤を含む併用化学療法，分子標的薬を含む併用化学療法，又は抗癌剤による単独療法（ドセタキセル，ベメトレキセド，エルロチニブ，ゲフィチニブ等）など。ALK 阻害剤を除く

b) 術前・術後補助化学療法は1レジメンとしないが，治療終了後6カ月以内に再発した場合は1レジメンとして扱う

Step	参加標準
Step1	接受过两次以上化学疗法的患者 对已经存在的化学疗法治疗效果不理想的患者
Step2	接受过一次以上化学疗法的患者

2.7.3.1.2.2 ALK 检查

AF-001JP试验是进行中央测定机关下ALD检查。ALK检查是免疫组织化学（IHC），荧光insitu法（FISH）以及逆转写连锁反映法（RT-PCR）的应用。

IHC法是XXXX公司开发采用的手法，FISH法是公益财团癌症研究所确定的，RT-PCR法是XXXX公司开发的。因为现在没有体外诊断用的ALD药品，AF-001JP试验是参考癌症研究会用的网上资料，采用的上述检查方法。

然后FISH法是根据2012年3月体外诊断用药Vysis® ALK Break Apart的检查方法做试验的。

以下为FISH法和Vysis FISH 法判断阴性阳性的图表

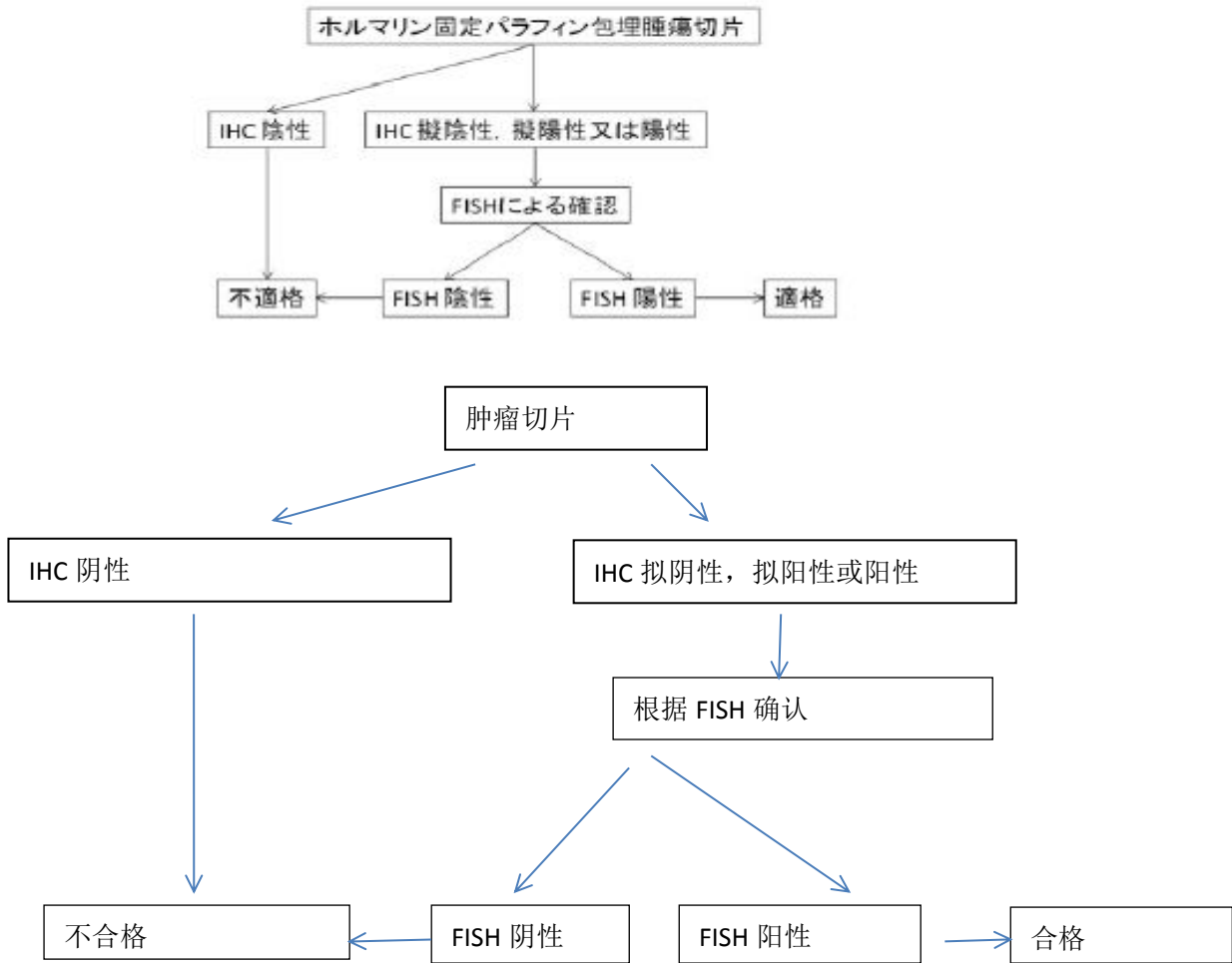
表 2.7.3.1.2.2-1 がん研 FISH 法と Vysis FISH 法の検査結果の一致性

		がん研 FISH 法	
		陽性	陰性
Vysis FISH 法	陽性	41	0
	陰性	0	188

[5.3.5.4-1 表5-2を再掲]

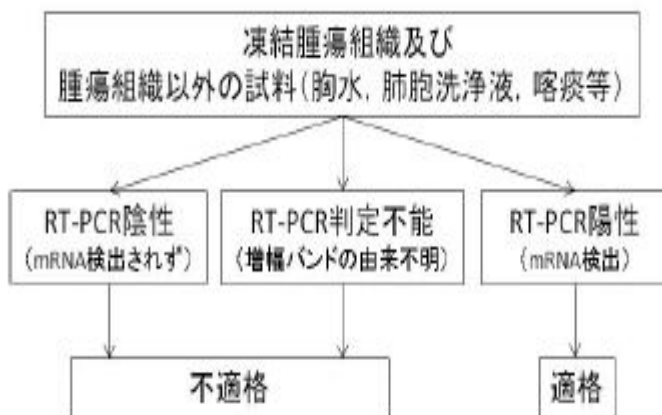
(1) IHC法和FISH法

図 2.7.3.1.2.2-1 IHC 法及び FISH 法による確認

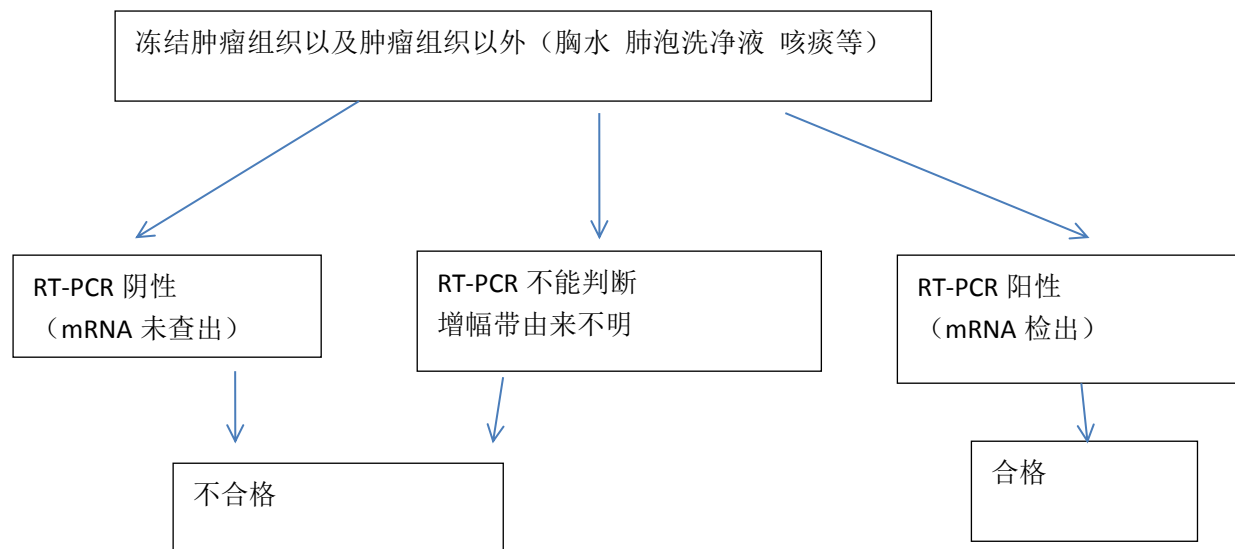


(2) RT-PCR 法

図 2.7.3.1.2.2-2 RT-PCR 法による確認



[5.3.5.2-1 図 9.4.3.1-2を再掲]



(3) ALK 检查结果

Step1中的24位试验者中，22位根据肿瘤切片由IHC和FISH法判断出ALK阳性。余下的两位分别由冻结肿瘤组织和胸水利用RT-PCR法判断出ALK阳性。

Step2中46位试验者中，39位根据肿瘤切片由IHC和FISH法判断出ALK阳性。余下的7人，分别用肿瘤组织以外的试料，通过RT-PCR法判定ALK阳性。

2.7.3.1.2.3 本药喂药方法

(1) Step1

Step1a为了检测药物动态，各方案初次服用时（周期0，day1），绝食环境下（服用前十小时及服用后两小时绝食）单词服用。单词服用后2天内停药，周期1开始。周期1开始以后空腹时（服用前两小时及服用后一小时绝食），一天两次早饭服用，21天为一周期，21天后中止（观察病逝，继续治疗，发现判断有害事项）

Step1b为餐后服用该药。

(2) Step2

空腹时一天两次早晚服用，21天为一周期。

2.7.3.1.3 有效性的评判方法

2.7.3.1.3.1 有效性的假设及被试验者的设定依据

Step1是以安全性的确认以及MTD，推荐用量的决定为目的，假设设定和统计为基础，因此不设定试验者人数。另一方面，Step2主要目的为判断药物有效性及对假说的验证。因此需要一定被试验人数。

研究数据表明，AF-001JP试验开始前，利用白金制剂和化学疗法，药品对ALK阳性非小细胞肺癌患者的有效率为25%。因此试验开始时step2的有效率设定为25%。对被试验者有以下假设。

$H_0: \pi \leq 0.25$ vs. $H_1: \pi > 0.25$

以下略。。。。。。

2.7.3.1.3.2 有效性的评价项目

表 2.7.3.1.3.2-1 AF-001JP 試験のステップ1及び2の評価項目

ステップ	評価項目	
ステップ1	主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ DLT, MTD ・ 安全性（有害事象，臨床検査値，バイタルサイン） ・ 薬物動態パラメータ
	副次的評価項目	腫瘍縮小効果
ステップ2	主要評価項目	奏効率*
	副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性（有害事象，臨床検査値，バイタルサイン） ・ 有効性（病勢コントロール率*, PFS*, OS） ・ 薬物動態パラメータ
	探索的評価項目	・ 奏効期間*, 奏効までの期間*

* 効果安全性評価委員会（以下，IRC）評価

Step	评价项目	
Step1	主要评价项目	DTL, MTD 安全性（有害事项，临床检查值，生命体征） 药物动态参数
	次要评价项目	肿瘤缩小效果
Step2	主要评价项目	走效率
	次要评价项目	安全性（有害事项，临床检查值，生命体征） 有效性（病势控制率，PFS，OS） 药物动态参数
	探索评价项目	奏效期间，截止的奏效期间

表 2.7.3.1.3.2-2 ステップ2における有効性評価項目の定義及び解析方法

	項目	定義及び解析方法
主要評価項目	奏効率	RECIST 1.1に従って評価した最良総合効果が完全奏効（以下，CR）又は部分奏効（以下，PR）である被験者を奏効例と定義し，奏効率は解析対象集団中の奏効例の割合として定義する。95%CI の推定には Clopper-Pearson 法を用いる。
副次的評価項目	病勢コントロール率	RECIST 1.1に従って評価した最良総合効果が CR, PR 又は安定（以下，SD）である被験者を病勢コントロール例と定義し，病勢コントロール率は解析対象集団中の病勢コントロール例の割合として定義する。95%CI の推定には Clopper-Pearson 法を用いる。
	PFS	初回投与日を起点として，画像により判断された病勢進行（以下，PD）の確認日又は理由を問わない死亡日の内，いずれか早い方のイベントが発生するまでの期間として定義し，Kaplan-Meier 法により分布及び中央値とその95%CI を推定する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 担当医評価の PFS では，画像による PD の確認がなされずに臨床的に効果不十分と判断して治験を中止された場合に限って，画像により判断された PD の確認日の代わりに臨床的に効果不十分と判断した日を用いる。 ・ 解析時点でいずれのイベントも発生していない被験者は，イベントがないことが確認されている最新の日付で打ち切りとする。スクリーニング時点以降の画像評価がなされていない被験者は，初回投与日で打ち切りとする。
	OS	初回投与日を起点として，理由を問わない死亡日までの期間として定義し，Kaplan-Meier 法により分布及び中央値とその95%CI を推定する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 解析時点で死亡していない被験者は，生存が確認されている最新の日付で打ち切りとする。 ・ 生存が確認されている最新の日付としては，試験期間中又は試験中止済みで生存確認調査未実施の被験者は最終投与日，試験中止済みで生存確認調査を実施している被験者は最終生存確認日をそれぞれ採用する。

	項目	定義及解析方法
主 要 評 价 項目	奏効率	根据 RECIST1.1 评价最好效果完全奏效（CR）或者部分奏效（PR）
次 要 評 价 項目	病勢控制率	
	PFS	
	OS	