

ザーコリカプセル 200mg

ザーコリカプセル 250mg

に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はファイザー株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ファイザー株式会社

ザーコリカプセル 200mg
 ザーコリカプセル 250mg に係る
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|----------------------------------|-------------|--------|
| 販売名 | ザーコリカプセル 200mg ザーコリカプセル 250mg | 有効成分 | クリゾチニブ |
| 製造販売業者 | ファイザー株式会社 | 薬効分類 | 874291 |
| 提出年月 | | 平成 29 年 6 月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|--|----|-----------------------|----|------------------------------------|----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 肝毒性 | 4 | 生殖毒性 | 14 | 肝機能障害を有する患者における安全性 | 17 |
| 間質性肺疾患 | 5 | 光線過敏症 | 15 | CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 | 17 |
| QTc 延長 | 6 | 血栓塞栓症 | 16 | | |
| 徐脈 | 7 | | | | |
| 視覚障害 | 8 | | | | |
| 腎嚢胞 | 9 | | | | |
| 血液毒性 | 10 | | | | |
| ニューロパシー | 11 | | | | |
| 心不全 | 12 | | | | |
| | | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | 頁 |
| 使用実態下での ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における有効性 | | | | | 19 |
| 使用実態下での ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における有効性 | | | | | 19 |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | | 頁 | 4. リスク最小化計画の概要 | | 頁 |
|---|--|----|--|--|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | | 20 | 通常のリスク最小化活動 | | 24 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | 追加のリスク最小化活動 | | |
| ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | | 20 | 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成および提供 | | 24 |
| ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | | 21 | 患者向け資材 (ザーコリカプセルを服用される方へ) の作成および提供 (ALK 陽性の非小細胞肺癌, ROS1 陽性の非小細胞肺癌) | | 24 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | 頁 | 医薬品の使用条件の設定 | | 25 |
| ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | | 23 | WEB サイトによる情報提供 | | 26 |
| ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | | 23 | | | |

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 6 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 近藤 達也 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 梅田 一郎 印

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日 | 2012年3月30日 | 薬効分類 | 874291 |
| 再審査期間 | ①10年 ②10年 | 承認番号 | ザーコリカプセル 200mg 22400AMX00666000 ザーコリカプセル 250mg 22400AMX00667000 |
| 国際誕生日 | 2011年8月26日 | | |
| 販売名 | ザーコリカプセル 200mg ザーコリカプセル 250mg | | |
| 有効成分 | クリゾチニブ | | |
| 含量及び剤型 | 1カプセル中クリゾチニブ200.0mg 1カプセル中クリゾチニブ250.0mg | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減すること。 | | |
| 効能又は効果 | ①ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ②ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | | |
| 承認条件 | <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p><ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌></p> <p>1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p> <p><ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌></p> <p>本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p> | | |
| 備考 | 2017年05月18日に、「ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能で製造販売承認事項一部変更承認を取得した。 | | |

変更の履歴

前回提出日：
該当せず

変更内容の概要：
該当せず

変更理由：
該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|--|
| 肝毒性 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において肝毒性、劇症肝炎および肝不全の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない肝毒性の発現率は 1.8%（30/1669 例）であり、Grade3 以上は 1.0%（17/1669 例）であった。なお因果関係が否定できないトランスアミナーゼ上昇の発現率は 29.9%（499/1669 例）、Grade3 以上は 9.1%（152/1669 例）であった。また致死的な薬剤誘発性の肝毒性の発現率は約 0.1%であった。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できない肝毒性の発現率は 4.7%（6/127 例）であり Grade3 以上は認められなかった。なお因果関係が否定できないトランスアミナーゼ上昇の発現率は 52.8%（67/127 例）、Grade3 以上は 5.5%（7/127 例）であった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 44.1%（870/1972 例）、Grade3 以上の発現率は 13.9%（275/1972 例）であった（データカットオフ日：2016 年 8 月 25 日、以下同様）。このうち、劇症肝炎 2 件および肝不全 1 件が認められた。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動<ul style="list-style-type: none">➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定）➢ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 |

| | |
|---------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➢ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➢ 医薬品の使用条件の設定 ➢ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>間質性肺疾患</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない間質性肺疾患の発現率は 2.1%（35/1669 例）、Grade3 以上は 1.0%（16/1669 例）であった。また重度、生命を脅かすまたは致死的な間質性肺疾患が 2% 報告された。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、間質性肺疾患は認められなかった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 5.9%（116/1972 例）、Grade3 以上の発現率は 3.5%（70/1972 例）であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） ➢ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」 |

| | |
|---------------|--|
| | <p>および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➢ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➢ 医薬品の使用条件の設定 ➢ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>QTc 延長</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験において QTc 延長が認められたこと、臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において QTc 延長の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>クリゾチニブは hERG アッセイ系でカリウムチャネル阻害作用 (IC₂₀ : 0.3 μmol/L, 135 ng/mL) を示した。また、安全性薬理試験および一般毒性試験では、イヌで QT/QTc 延長が認められた。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験 (A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験) の統合解析の結果, 因果関係が否定できない QTc 延長の発現率は 3.3% (55/1669 例), Grade3 以上は 1.2% (20/1669 例) であった。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では, 因果関係が否定できない QTc 延長の発現率は 1.6% (2/127 例), Grade3 以上は 0.8% (1/127 例) であった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 4.1% (80/1972 例), Grade3 以上の発現率は 1.6% (32/1972 例) であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） ➢ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |

| | |
|----|--|
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➢ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➢ 医薬品の使用条件の設定 ➢ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| 徐脈 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験において心拍数の減少が認められたこと、臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において徐脈の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>麻酔イヌを用いた心血管系の検討において、84 ng/mL 以上の濃度で心拍数の減少が認められ、副次的薬理試験で示された 5-HT_{4E} セロトニン受容体またはドパミン取り込みトランスポーターに対する阻害作用との関連性が示唆された。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない徐脈の発現率は 10.1%（169/1669 例）、Grade3 以上は 0.2%（4/1669 例）であった。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できない徐脈の発現率は 9.4%（12/127 例）であり、Grade3 以上は認められなかった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 6.5%（129/1972 例）、Grade3 以上の発現率は 0.5%（10/1972 例）であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） ➢ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） <p>【選択理由】</p> |

| | |
|-------------|---|
| | <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➢ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➢ 医薬品の使用条件の設定 ➢ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>視覚障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験において網膜への影響が認められたこと、臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において視覚障害の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ラットの網膜電図（ERG）検査で、網膜の暗順応速度低下が認められた。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない視覚障害の発現率は 59.9%（999/1669 例）、Grade3 以上は 0.1%（1/1669 例）であった。また視力喪失が 4 例で報告されている。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できない視覚障害の発現率は 47.2%（60/127 例）であり、Grade3 以上は認められなかった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 38.5%（760/1972 例）、Grade3 以上の発現率は 0.5%（10/1972 例）であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として |

| | |
|-----|--|
| | <p>設定)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定) <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」および「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➤ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➤ 医薬品の使用条件の設定 ➤ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| 腎嚢胞 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において腎嚢胞の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない腎嚢胞の発現率は 2.8%（47/1669 例）、Grade3 以上は 0.5%（9/1669 例）であった。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できない腎嚢胞の発現率は 2.4%（3/127 例）、Grade3 以上は 1.6%（2/127 例）であった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での腎嚢胞の発現率は 1.4%（27/1972 例）、Grade3 以上の発現率は 0.9%（17/1972 例）であった。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➤ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（複雑性腎嚢胞として |

| | |
|-------------|--|
| | <p>重点調査事項に設定)</p> <p>➤ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（複雑性腎嚢胞として重点調査事項に設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➤ 患者向け資材（ザークリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➤ 医薬品の使用条件の設定 ➤ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>血液毒性</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験において骨髄への影響が認められたこと、臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において血液毒性の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ラット、イヌおよびサルにクリゾチニブを投与したとき、骨髄への影響が認められた。骨髄間質細胞においては、造血および造血微小環境維持への関与が示唆される HGF (hepatocyte growth factor) の産生および c-Met (HGF 受容体) の発現が報告されていることから、骨髄への影響は、クリゾチニブの c-Met/HGFR 活性阻害による可能性が考えられる。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない血液毒性（白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症および血小板減少症）の発現率は 26.9%（449/1669 例）であった。各副作用の発現率を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 白血球減少症：13.8%（231/1669 例）、Grade3 以上は 2.6%（44/1669 例） • 好中球減少症：20.9%（348/1669 例）、Grade3 以上は 12.0%（200/1669 例） • リンパ球減少症：4.9%（81/1669 例）、Grade3 以上は 2.5%（42/1669 例） • 血小板減少症：3.1%（51/1669 例）、Grade3 以上は 0.5%（8/1669 例） <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験における、因果関係が否定できな</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>い血液毒性(白血球減少症,好中球減少症,リンパ球減少症および血小板減少症)の発現率は 29.9% (38/127 例)であった。各副作用の発現率を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 白血球減少症：19.7% (25/127 例) , Grade3 以上は 1.6% (2/127 例) 好中球減少症：25.2% (32/127 例) , Grade3 以上は 7.9% (10/127 例) リンパ球減少症：なし 血小板減少症：2.4% (3/127 例) , Grade3 以上はなし <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 17.2% (339/1972 例) , Grade3 以上の発現率は 10.6% (209/1972 例)であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➤ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 (好中球減少症/白血球減少症として重点調査事項に設定) ➤ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 (好中球減少症/白血球減少症として重点調査事項に設定) <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成および提供 ➤ 患者向け資材 (ザーコリカプセルを服用される方へ) の作成および提供 ➤ 医薬品の使用条件の設定 ➤ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| | <p>ニューロパチー</p> |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査においてニューロパチーの発現が報告され、ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する臨床試験におい</p> |

| | |
|-----|--|
| | <p>て転帰が未回復であった患者が多く認められたことから設定した。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できないニューロパチーの発現率は 12.0%（201/1669 例）、Grade3 以上は 0.4%（6/1669 例）であった。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できないニューロパチーの発現率は 7.1%（9/127 例）、Grade3 以上は 0.8%（1/127 例）であった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 4.1%（81/1972 例）、Grade3 以上の発現率は 0.4%（8/1972 例）であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） ➢ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定） <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➢ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➢ 医薬品の使用条件の設定 ➢ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| 心不全 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後において心不全の発現が報告されたことから設定した。</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果, 因果関係が否定できない心不全の発現率は 0.2% (3/1669 例), Grade3 以上は 0.1% (1/1669 例) であった。</p> <p>ROS1 陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では心不全は認められなかった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において, 心不全 8 件が認められた。</p> <p>国内製造販売後（製造販売後調査からの報告を含む）の心不全関連症例の集積は 22 例 23 件（重篤 21 件, 非重篤 2 件）であった。（データカットオフ日：2016 年 8 月 25 日）</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 ➢ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時の国内臨床データは限られていることから, 使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として, 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また, 患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 • 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➢ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➢ 医薬品の使用条件の設定 ➢ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで, 医療関係者に対し確実な情報提供を行い, 適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い, 適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

重要な潜在的リスク

生殖毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の非臨床試験において生殖毒性が認められたこと、臨床試験において生殖毒性の発現が報告されたことから設定した。

非臨床試験において、ラットを用いた反復投与毒性試験では、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性および卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた。発現機序は明らかではないが、c-Met のヒト精上皮ならびに未成熟・成熟精子への発現、また ALK のマウス精巣および卵巣への発現が報告されている。

妊娠したラットおよびウサギに、クリゾチニブを反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした4つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない生殖毒性の発現率は0.5%（8/1669例）、Grade3以上は0.1%（1/1669例）であった。

ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では性腺機能低下症は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

承認申請時のデータは限られていること、また、製造販売後調査において十分な情報を収集することはできないと考えられることから、通常の医薬品監視活動において市販後の副作用の発現状況などを確認する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供
 - 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供
 - 医薬品の使用条件の設定
 - WEB サイトによる情報提供

【選択理由】

添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

光線過敏症

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の非臨床試験において光毒性を有する可能性が認められたこと、臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において光線過敏症の発現が報告されたことから設定した。

非臨床試験において、UVA 領域で紫外線吸収を示し、全身投与後に日光の曝露を受けやすい組織へ分布する可能性がある。3T3 線維芽細胞のニュートラルレッド取り込み試験により、光毒性を有する可能性が高いものと考えられた。

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない光線過敏症の発現率は 0.4%（8/1669 例）であり Grade3 以上は認められなかった。

ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できない光線過敏症の発現率は 1.6%（2/127 例）であり Grade3 以上は認められなかった。

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 0.9%（18/1972 例）、Grade3 以上の発現は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 - ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定）
 - ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査（重点調査事項として設定）

【選択理由】

承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供
 - 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供
 - 医薬品の使用条件の設定
 - WEB サイトによる情報提供

【選択理由】

添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

| | |
|--------------|--|
| | <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>血栓塞栓症</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において血栓塞栓症の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない血栓塞栓症の発現率は 0.9%（15/1669 例）であり、すべて Grade3 以上であった。</p> <p>ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できない血栓塞栓症は認められなかった。</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 2.4%（48/1972 例）、Grade3 以上の発現率は 1.4%（28/1972 例）であった。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 ➢ ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 <p>【選択理由】 承認申請時の国内臨床データは限られていることから、使用成績調査において市販後の副作用の発現状況等を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 ➢ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供 ➢ 医薬品の使用条件の設定 ➢ WEB サイトによる情報提供 <p>【選択理由】 添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

| 重要な不足情報 | |
|--------------------|---|
| 肝機能障害を有する患者における安全性 | |
| | <p>重要な不足情報とした理由： 肝機能障害を有する患者の安全性情報は現時点では十分に集積されていないことから設定した。</p> <p>本剤は主に肝臓で代謝を受けることから、肝機能障害は本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。ALK融合遺伝子陽性またはROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験では、肝機能障害を有する患者（血清ASTおよび血清ALTが基準値上限の2.5倍を超える、または肝機能異常が原疾患の悪性腫瘍によるものである場合はASTおよびALTが基準値上限の5倍を超える、または血清総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超える）は除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性情報が十分に集積されていないことから、重要な不足情報であると判断した。</p> <p>なお、肝機能障害を有する進行癌患者に本剤を反復投与したときの安全性および薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価する第1相臨床試験（A8081012試験）を現在実施中である。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時のデータは限られていること、また、国内添付文書において肝機能障害患者へのクリゾチニブ投与については「警告」および「慎重投与」において注意喚起を行っていることから、通常の医薬品監視活動において市販後の副作用の発現状況などを確認する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 | |
| | <p>重要な不足情報とした理由： 本剤の非臨床試験において CYP3A 阻害剤との薬物相互作用の発現が認められており、臨床において安全性情報が十分に集積されていないことから設定した。</p> <p>In vitro 代謝試験の成績から、本剤の代謝に関与する主な酵素は CYP3A4/5 であると考えられ、本剤を単回投与したときのケトコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）との薬物相互作用を検討した臨床試験においても本剤の代謝における CYP3A の重要性が示された。しかし、本剤は in vitro にお</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>いて CYP3A に対する時間依存的な阻害作用を示すことが確認されており、本剤を反復投与したときの CYP3A の強い阻害薬との相互作用に関する情報が不足していることから、重要な不足情報であると判断した。</p> <p>なお、本剤を反復投与したときの CYP3A の強い阻害薬との相互作用を評価する臨床試験（A8081001 試験のサブ試験）を現在実施中である。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>承認申請時のデータは限られていること、国内添付文書において「相互作用」の項で注意喚起を行っていることから、通常の医薬品監視活動において市販後の副作用の発現状況などを確認する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

1.2. 有効性に関する検討事項

| | |
|------------------------------------|--|
| 使用実態下での ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 |
| | 調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。 |
| 使用実態下での ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における有効性 | |
| | 有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 |
| | 調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。 |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| 副作用, 文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (および実行) | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | |
| <p>【安全性検討事項】 肝毒性, 間質性肺疾患, QTc 延長, 徐脈, 視覚障害, 腎嚢胞, 血液毒性, ニューロパチー, 心不全, 光線過敏症, 血栓塞栓症</p> <p>【目的】 本剤の製造販売後の使用実態下において, 以下の事項について安全性および有効性に関する情報を把握するとともに, 特定使用成績調査, 製造販売後臨床試験の必要の有無を検討する。</p> <p>(1) 使用上の注意から予測できない副作用 (未知の副作用) の発生状況 (2) 副作用の発生状況 (3) 安全性・有効性等に影響を与える要因</p> <p>【実施計画】</p> <p>➤ 実施期間: 調査期間 2012 年 5 月 29 日～設定しない* 登録期間 2012 年 5 月 29 日～設定しない* *規制当局の最終評価が得られるまで調査期間・登録期間を継続する</p> <p>➤ 目標症例数: 本剤が使用された ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 (保険外併用療養費制度に参加した患者も含む) を対象とした 2000 例</p> <p>[設定根拠] 国際共同試験 (A8081001 試験, A8081005 試験, A8081007 試験および A8081014 試験) のデータにおける日本人での間質性肺疾患の発現率は約 3.6% (4/111) *であり, 外国人患者と比較して日本人患者で間質性肺疾患の発現率が高い可能性もあることを考慮し, 本剤での間質性肺疾患の発現率が 4%前後と想定して検討を行った。</p> <p>ゲフィチニブのプロスペクティブ調査 (特別調査) およびエルロチニブの特定使用成績調査等の結果を参考に, 何らかの因子についてリスクの高い方の集団 (高リスク集団) の間質性肺疾患の発現率がリスクの低い方の集団 (低リスク集団) の間質性肺疾患の発現率の 2 倍以上であった場合に, この集団を高い確率をもって検出できるような症例数を設定することを考え, カイ 2 乗検定に必要な症例数と有意水準, 検出力の関係を基に検討を行った。</p> <p>有意水準が 15% の場合, 2000 例の辺りで検出力曲線はほぼプラトーに近くなり, 症例数が 2000 例であれば, 低リスク集団と高リスク集団の症例数の比が 1:2, あるいは 2:1 となった場合でも検出力は 90% 以上となり, 症例数の比が 1:3 の場合でも検出力は 86.3% となる。一方, 症例数が 2000 例で有意水準を 5% とした場合, 症例数の比が 1:1, 1:2, 2:1 の検出力はそれぞれ 83.8%, 77.5%, 81.0% であった。さらに 1:3, 3:1 となった場合の検出力は 68.4%, 75.8% とな</p> | |

| | |
|--|---|
| | <p>り一定の検出力があると考えられた。</p> <p>以上のことから、目標症例数 2000 例は Cox 比例ハザードモデル等の多変量解析によって注意喚起すべきリスク因子を検討する上でも十分な症例数である。</p> <p>※A8081007 試験および A8081014 試験は現在進行中の非盲検無作為化試験のため、2011 年 12 月 6 日時点で治験薬を投与された患者のうち、半数がクリゾチニブ投与例として算出</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 調査方法：全例調査方式 ➤ 観察期間：本剤投与開始日から 52 週間を観察期間とする。ただし、投与終了または中止した症例については投与終了・中止日までを観察期間とする。 ➤ 重点調査事項：間質性肺疾患，QTc 延長，徐脈，肝毒性，視覚障害，好中球減少症/白血球減少症，ニューロパチー，複雑性腎嚢胞，光線過敏症 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内臨床データは限られており，臨床現場での使用経験に基づく本剤の薬物プロファイルを確認するため。</p> <p>【節目となる予定の時期およびその根拠】</p> <p>安全性定期報告書作成時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 最終解析報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。 |
| ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>肝毒性，間質性肺疾患，QTc 延長，徐脈，視覚障害，腎嚢胞，血液毒性，ニューロパチー，心不全，光線過敏症，血栓塞栓症</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後の使用実態下において，以下の事項について安全性および有効性に関する情報を把握するとともに，特定使用成績調査，製造販売後臨床試験の必要の有無を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）の発生状況 (2) 副作用の発生状況 (3) 安全性・有効性等に影響を与える要因 <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 実施期間： 調査期間 2017 年 8 月～2022 年 4 月 |

登録期間 2017 年 8 月～2020 年 8 月

- 目標症例数：本剤が使用された ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした 100 例

[設定根拠]

各重点調査事項について、ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌を対象とした臨床試験

(OO12-01 試験) の治験薬と関連がある有害事象 (重点調査事項に相当すると考えられる集積用語) の発現割合 [0.0% (間質性肺疾患) ~46.5% (視覚障害)] を真の発現割合と仮定した場合、本調査で想定される発現例数を算出した。目標症例数を 100 例とした場合、全ての重点調査事項について、80%の確率で 1 例以上の発現が観察されると考える。なお、OO12-01 試験では間質性肺疾患の発現が認められなかったが、ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する調査における発現率 (139/1972, 7.05%) を参考にした場合、95%の確率で少なくとも 3 例以上の発現例が観察されると考えた。

- 調査方法：中央登録方式
- 観察期間：本剤投与開始日から 52 週間を観察期間とする。ただし、服薬中止した症例については服薬中止日までを観察期間とする。
- 重点調査事項：間質性肺疾患、QTc 延長、徐脈、肝毒性、視覚障害、好中球減少症/白血球減少症、ニューロパチー、複雑性腎嚢胞、光線過敏症

【実施計画の根拠】

国内臨床データは限られており、臨床現場での使用経験に基づく本剤の薬物プロファイルを確認するため。

【節目となる予定の時期およびその根拠】

安全性定期報告書作成時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

最終解析報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|---------------------------------|-------------------------|
| | |
| ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | |
| | 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照 |
| ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | |
| | 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照 |

4. リスク最小化計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 肝毒性，間質性肺疾患，QTc 延長，徐脈，視覚障害，腎嚢胞，血液毒性，ニューロパチー，心不全，生殖毒性，光線過敏症，血栓塞栓症</p> <p>【目的】 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するため，投与患者の選択，投与方法，投与開始時および投与期間中に注意すべき事項や，発現する可能性のある副作用とその対策について記載した資材を提供し，本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者（MR）が医療従事者に提供，説明し，資材の活用を依頼する。 企業ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書作成時 収集された安全性情報の検討結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> |
| 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供（ALK 陽性の非小細胞肺癌，ROS1 陽性の非小細胞肺癌） | |
| | <p>【安全性検討事項】 肝毒性，間質性肺疾患，QTc 延長，徐脈，視覚障害，腎嚢胞，血液毒性，ニューロパチー，心不全，生殖毒性，光線過敏症，血栓塞栓症</p> <p>【目的】 患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し，副作用の早期発見，早期受診を促すことを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に資材を提供・説明し，活用を依頼する。 企業ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 節目となる予定の時期：安全性定期報告書作成時 収集された安全性情報の検討結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> |

医薬品の使用条件の設定

【安全性検討事項】

肝毒性、間質性肺疾患、QTc 延長、徐脈、視覚障害、腎嚢胞、血液毒性、ニューロパチー、心不全、生殖毒性、光線過敏症、血栓塞栓症

【目的】

製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう設定する。

【具体的な方法】

1) 施設要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を行う。

- ・ 大学病院（分院含む）・地域がん診療連携拠点病院・全国がん（成人病）センター協議会加盟病院もしくは肺癌関連学会の所属医師が在籍している施設
- ・ 上記に加えて以下の3つの要件を満たすこと
 - ・ 当該施設または提携施設にて、胸部 CT 検査、胸部 X 線検査、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DLco) などの検査が実施可能であること
 - ・ 間質性肺疾患に対するステロイド治療など適切な処置が可能であること
 - ・ 24 時間患者からの連絡を受け付け、当該施設または提携施設にて、状況に応じて入院治療するなど、緊急対応が可能であること

2) 医師要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を行う。

- ・ 肺癌化学療法に十分な経験があり、肺癌関連学会（日本臨床腫瘍学会、日本肺癌学会または日本呼吸器学会等）に所属している。
- ・ MR の定期的な訪問が可能である。
- ・ 投与対象患者の慎重な選定等、弊社が依頼する本剤の安全対策に協力が可能である。

3) 医療従事者への事前説明

納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明および安全対策説明を実施し、必要な資材を提供する。

提供資材：

- ・ 適正使用ガイド
- ・ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）
- ・ 治療確認シート

また、治療開始に先立ち、患者またはその家族に本剤の有効性および安全性について資材を用いて十分に説明し、本剤服用中に何らかの異常を感じた場合、速やかに担当医師に連絡できるよう治療確認シートに緊急連絡先を記載して案内することおよび初回以降も処方時に治療確認シートの所持および緊急連絡先を把握しているか確認することを依頼する。

また、薬局での本剤交付に際して、治療確認シートを常に携帯し、担当医師の緊急連絡先を把握しているかの確認が必要になることの説明も依頼する。

4) 薬局への協力依頼

本剤は病院薬局だけでなく、調剤薬局でも調剤されることが想定されることから納品までに製品および安全対策の説明を実施し、以下の資材を提供する。

| | |
|-----------------------|--|
| | <p>提供資材：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適正使用ガイド ・ 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ） ・ 治療確認シート <p>保険調剤薬局の薬剤師は、本剤の投与患者またはその家族が処方せんを持参した際に治療確認シートの提示を求め、処方医師による説明が理解されていることを確認した後に薬剤を交付することを依頼する。</p> <p>5) 流通管理</p> <p>卸の協力を得て、製品および安全対策の事前説明が完了し、施設要件および医師要件を満たしている施設・薬局への納品を可能とする。なお、2回目以降の納品は制限しない。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>節目となる予定の時期：安全性定期報告書作成時、ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査の最終解析報告書作成時</p> <p>収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の終了・変更の可否および追加の措置の可否について検討する。</p> |
| <p>WEB サイトによる情報提供</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>肝毒性、間質性肺疾患、QTc 延長、徐脈、視覚障害、腎嚢胞、血液毒性、ニューロパチー、心不全、生殖毒性、光線過敏症、血栓塞栓症</p> <p>【目的】</p> <p>WEB サイトを通じ、医療従事者に本剤の副作用発現状況について最新の情報を提供し、本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>ファイザーのホームページ上にて、副作用発現状況（副作用発現状況一覧、重篤な副作用症例一覧、間質性肺疾患の発現症例一覧）を公表し、月に1回更新する。ただし、副作用の報告頻度等を勘案し、更新頻度については必要に応じて検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>節目となる予定の時期：安全性定期報告書作成時、ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査の最終解析報告書作成時、</p> <p>収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の終了・変更の可否および追加の措置の可否について検討する。</p> |

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|--|--------------------|---------------------------|----------|---|
| 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行） | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
| ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | 2000 例 | 安全性定期報告書作成時 最終解析報告書作成時 | 実施中* | 安全性定期報告書作成時調査開始から 61 ヶ月後（2017 年 6 月を予定） |
| ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | 100 例 | 安全性定期報告書作成時 最終解析報告書作成時 | 承認後に実施予定 | 安全性定期報告書作成時 調査開始から 45 ヶ月後（2021 年 5 月を予定） |

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
|---------------------------------|--------------------|---------------------------|----------|---|
| ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | 2000 例 | 安全性定期報告書作成時 最終解析報告書作成時 | 実施中* | 安全性定期報告書作成時 調査開始から 61 ヶ月後（2017 年 6 月を予定） |
| ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 | 100 例 | 安全性定期報告書作成時 最終解析報告書作成時 | 承認後に実施予定 | 安全性定期報告書作成時 調査開始から 45 ヶ月後（2021 年 5 月を予定） |

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3. リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|---|------|
| 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供 | 安全性定期報告書作成時 | 実施中* |
| 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供（ALK 陽性の非小細胞肺癌，ROS1 陽性の非小細胞肺癌） | 安全性定期報告書作成時 | 実施中* |
| 医薬品の使用条件の設定 | 安全性定期報告書作成時，ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査の最終解析報告書作成時 | 実施中* |
| WEB サイトによる情報提供 | 安全性定期報告書作成時，ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査の最終解析報告書作成時 | 実施中* |

*ALK 陽性の非小細胞肺癌においては，医薬品リスク管理計画策定以前より開始