

再審査報告書

令和 5 年 2 月 17 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ザーコリカプセル 200 mg ザーコリカプセル 250 mg
有 効 成 分 名	クリゾチニブ
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① <u>ALK</u> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ② <u>ROSI</u> 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 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはクリゾチニブとして 1 回 250 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
承 認 年 月 日	① <u>平成 24 年 3 月 30 日</u> ② 平成 29 年 5 月 18 日
再 審 査 期 間	① <u>10 年</u> ② 10 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	*平成 29 年 5 月 18 日の承認事項一部変更承認時に、承認条件として付された。 なお、今回の再審査対象の効能・効果の承認の際に付された承認条件（「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。」及び「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。」）については、特定使用成績調査及び安全対策活動（追加のリスク最小化活動）の結果が、厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件 1.及び 2.は満たされたものと判断されている（令和元年 12 月 6 日）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ザーコリカプセル 200 mg 及び同カプセル 250 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。再審査期間中に重要な不足情報から、「肝機能障害を有する患者における安全性」及び「CYP3A 阻害剤との薬物相互作用」が削除された。なお、再審査期間中に新たに設定された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・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	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での <u>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における有効性</u> ・使用実態下での <u>ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における有効性</u>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ <u>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</u> ・ <u>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</u>	・ <u>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</u> ・ <u>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</u>	・ <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供</u> ・ <u>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）</u> ・ <u>医薬品の使用条件の設定</u> ・ <u>WEB サイトによる情報提供</u>

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（ <u>ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する調査</u> ）*
--

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及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。 (1) 「使用上の注意」から予測できない副作用の発生状況 (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
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
調査方法	全例登録調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての患者（保険外併用療養費制度に参加した患者も含む）
実施期間	平成 24 年 5 月～令和元年 12 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	本剤投与開始日から 52 週間
実施施設数	787 施設
収集症例数	2,096 例
安全性解析対象症例数	2,028 例
有効性解析対象症例数	1,633 例**
備考	*本調査は、医薬品リスク管理計画が策定される以前に開始されたため、医薬品リスク管理計画に基づく追加の医薬品安全性監視計画としての調査は実施されていない。 **有効性解析除外症例（395 例）：有効性評価判定条件を満たさない症例（386 例）等

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
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、投与開始時及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。
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
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。
実施期間	平成 24 年 5 月～継続中
備考	

表 5 患者向け資材の作成及び提供の概要

患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成及び提供（ALK 陽性の非小細胞肺癌、ROS1 陽性の非小細胞肺癌）

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。
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
具体的な方法	納入時に資料を提供・説明し、活用を依頼する。企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 24 年 5 月～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 91.6% (1,858/2,028 例) であり、承認時までの臨床試験（海外第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験）の副作用発現割合 96.1% (245/255 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。

発現した主な副作用（発現割合 15%以上）は、悪心 32.2% (653 例)、下痢 24.3% (492 例)、光視症 18.9% (384 例)、嘔吐 17.5% (354 例)、味覚異常 16.8% (340 例) であった。一方、承認時までの臨床試験で発現した主な副作用（発現割合 15%以上）は、悪心 53.3% (136 例)、視力障害 45.1% (115 例)、下痢 42.7% (109 例)、嘔吐 39.6% (101 例)、便秘 27.1% (69 例)、末梢性浮腫 25.1% (64 例)、疲労 20.0% (51 例)、食欲減退 19.6% (50 例)、浮動性めまい 15.7% (40 例) であった。

本調査で 15%以上に発現した副作用のうち、光視症及び味覚異常は、承認時までの臨床試験では、それぞれ 7.1% (18 例) 及び 11.8% (30 例) であり、本調査における発現割合の方が高い傾向が認められたが、そのほとんどが、有害事象共通用語基準 Grade 分類の Grade 2 以下（光視症 99.0% (380/384 例)、味覚異常 98.8% (336/340 例)）であり、光視症及び味覚異常の転帰は、それぞれ 80.7% (310/384 例) 及び 72.9% (248/340 例) が、消失・回復又は軽快であった。

以上、本調査の副作用発現状況について、安全性上特記すべき事項はないと考えられた。

4.1.2. 重点調査事項

重点調査事項の副作用発現状況を表 6 に示す。

表 6 重点調査事項の副作用発現状況

安全性解析対象症例数	2,028
重点調査事項	副作用発現症例数（発現割合 %）
間質性肺疾患 ^{*1}	117 (5.8)
QTc 延長 ^{*2}	83 (4.1)
徐脈 ^{*3}	130 (6.4)
肝毒性 ^{*4}	894 (44.1)
視覚障害 ^{*5}	832 (41.0)
好中球減少症／白血球減少症 ^{*6}	278 (13.7)
ニューロパチー ^{*7}	83 (4.1)
複雑性腎嚢胞 ^{*8}	28 (1.4)

光線過敏症※9	18 (0.9)
---------	----------

MedDRA/J version (20.1)

- ※1：放射線肺臓炎を除く SMQ：間質性肺疾患（狭域＋広域）
PT：肺障害
- ※2：SMQ：トルサード ド ポアント／QT 延長（狭域＋広域）
- ※3：PT：徐脈性不整脈、徐脈、心拍数減少、洞性徐脈、洞停止
- ※4：SMQ：肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）、非感染性肝炎（狭域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）
- ※5：SMQ：網膜障害（狭域＋広域）
PT：色視症、複視、光輪視、視覚保続、皮質盲、昼盲、一過性失明、黒内障、一過性黒内障、夜盲、突然視力消失、視神経症、虚血性視神経症、網膜症、中毒性視神経症、視覚皮質萎縮、視覚路障害、視神経萎縮、視神経障害、半盲、異名性半盲、同名性半盲、4分の1盲、トンネル状視野、視野欠損
- ※6：SMQ：造血障害による白血球減少症（狭域）
- ※7：SMQ：末梢性ニューロパチー（狭域＋広域）
PT：知覚過敏
- ※8：PT：腎膿瘍、腎嚢胞、腎嚢胞切除、腎嚢胞出血、腎嚢胞感染、腎嚢胞破裂、腎血腫
- ※9：HLT：光過敏および光線性皮膚症状態
- SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語

本調査の重点調査事項の発現状況について、承認時までの臨床試験の発現状況と比較したところ、間質性肺疾患及び肝毒性以外の事象については、本調査における副作用発現割合及び重篤度は、承認時までの臨床試験と比較して同程度又は低い傾向であり、安全性上の新たな懸念はないと考えられた。一方、承認時までの臨床試験における間質性肺疾患及び肝毒性の発現割合は、それぞれ2.3%及び28.9%であり、本調査における発現割合の方が高かった。

本調査と承認時までの臨床試験における患者背景等に違いがあることから、明確な要因を特定することは困難であったが、本調査で発現した間質性肺疾患及び肝毒性のうち、それぞれ65.0%及び83.1%が消失・回復又は軽快に至っていたこと、また、いずれの事象も現行の添付文書の「使用上の注意」に記載し注意喚起していることから、現時点で新たな対応は不要であると考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は837例1,126件、予測できない重篤な副作用は334例485件、予測できない非重篤な副作用は932例1,451件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数10件以上収集された副作用）は表7のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の影響が考えられる、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係が不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記等の新たな対応は行わず、今後も同様の報告に留意する。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,242	1,936	334	485	932	1,451
感染症および寄生虫症	188	207	66	74	122	133
気管支炎	13	13	2	2	11	11
誤嚥性肺炎	10	10	9	9	1	1
上咽頭炎	9	11	0	0	9	11

食道カンジダ症	13	13	3	3	10	10
帯状疱疹	14	14	3	3	11	11
尿路感染	14	15	1	1	13	14
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)	107	113	26	32	81	81
悪性新生物	15	15	0	0	15	15
肺の悪性新生物	18	18	0	0	18	18
非小細胞肺癌	57	57	18	18	39	39
血液およびリンパ系障害	103	109	20	21	83	88
発熱性好中球減少症	11	11	6	6	5	5
貧血	75	79	5	5	70	74
代謝および栄養障害	106	134	26	28	80	106
高カリウム血症	48	54	8	8	40	46
低カルシウム血症	15	21	3	3	12	18
低ナトリウム血症	24	25	8	8	16	17
神経系障害	90	101	35	42	55	59
傾眠	11	13	1	1	10	12
体位性めまい	11	11	0	0	11	11
心臓障害	36	37	21	21	15	16
心嚢液貯留	12	12	10	10	2	2
血管障害	31	32	7	7	24	25
高血圧	10	11	0	0	10	11
低血圧	13	13	3	3	10	10
呼吸器、胸郭および縦郭障害	183	220	64	81	120	139
胸水	52	54	13	13	40	41
呼吸困難	18	19	5	6	13	13
呼吸不全	9	10	8	9	1	1
口腔咽頭痛	16	16	0	0	16	16
上気道の炎症	11	11	0	0	11	11
肺障害	14	14	8	8	6	6
咯血	10	11	3	3	7	8
胃腸障害	172	199	32	39	140	160
胃炎	21	27	0	0	21	27
胃腸障害	19	20	1	1	18	19
口内炎	41	41	0	0	41	41
皮膚および皮下組織障害	91	97	8	8	83	89
ざ瘡様皮膚炎	13	13	1	1	12	12
皮膚乾燥	27	27	0	0	27	27
筋骨格系および結合組織障害	46	48	4	4	43	44
筋肉痛	12	13	0	0	12	13
背部痛	10	10	0	0	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	188	190	54	54	136	136
死亡	24	24	24	24	0	0
疾患進行	97	97	18	18	79	79
臨床検査	213	255	15	19	200	236
C-反応性蛋白増加	22	22	3	3	19	19
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	63	64	3	3	60	61
血中乳酸脱水素酵素増加	30	31	0	0	30	31
好酸球数増加	11	11	1	1	10	10
腫瘍マーカー上昇	10	10	0	0	10	10
体重減少	10	10	0	0	10	10
白血球数増加	12	12	1	1	11	11

MedDRA/J version (24.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性評価は、調査担当医師が、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) –改訂版 version 1.1–」の効果判定基準にて、腫瘍縮小効果を、「完全奏効 (以下、「CR」)」、「部分奏効 (以下、「PR」)」、「安定 (以下、「SD」)」、「進行 (以下、「PD」)」、「評価不能」の5区分で判定し、CR 及び PR と判定された症例を奏効例とし、その症例割合を奏効率とした。

その結果、本剤服薬終了時までの奏効率は 66.5% (1,086/1,633 例) であった (表 8 参照)。承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため、厳密な比較は困難であるが、承認時までの海外第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験における奏効率は、それぞれ 61.2% (71/116 例) 及び 51.1% (68/113 例) であり、本調査における奏効率は、承認時までの臨床試験と同程度であった。

表 8 最良総合評価

		最良総合評価					合計	奏効例
		CR	PR	SD	PD	評価不能		
臨床効果	52 週まで	43 (8.2%)	415 (78.7%)	63 (12.0%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	527	458 (86.9%)
	本剤服薬終了時まで	78 (4.8%)	1,008 (61.7%)	313 (19.2%)	203 (12.4%)	31 (1.9%)	1,633	1,086 (66.5%)

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 24 件、研究報告は 4 件あった。それらの概要を表 9 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核データシートの改訂情報 (6 件*) ② 米国添付文書の改訂情報 (6 件*) ③ 消化管穿孔に関する欧州医薬品庁/欧州医薬品評価委員会による勧告情報 (平成 26 年 4 月) ④ 欧州製品概要の改訂情報 (6 件) ⑤ 豪州における回収情報 (平成 27 年 3 月) ⑥ 心不全に関する欧州ファーマコビジランス リスク評価委員会による勧告情報 (平成 27 年 10 月) ⑦ 米国における、潜在的な視覚への影響及び重度の視力障害が発現した症例に対する追跡調査に関する情報 (3 件) ⑧ 欧州医薬品リスク管理計画書の改訂情報 (平成 29 年 8 月)
研究報告	① 腎嚢胞発現及び進行のリスクに関する研究報告 (平成 27 年 3 月) ② 心毒性のリスクに関する研究報告 (平成 27 年 8 月) ③ CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤の反復投与が、本剤の薬物動態に影響を与えるとする研究報告 (平成 27 年 12 月) ④ 眼科的評価結果に関する報告書 (平成 29 年 1 月)
備 考	*重複あり

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上