

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ザーコリ[®]

カプセル

200mg
250mg

XALKORI[®]

Capsules

クリゾチニブカプセル

劇薬 処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ザーコリ [®] カプセル200mg：1カプセル中クリゾチニブ200.00mg含有 ザーコリ [®] カプセル250mg：1カプセル中クリゾチニブ250.00mg含有
一般名	和名：クリゾチニブ（JAN） 洋名：Crizotinib（JAN）、crizotinib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年3月30日 薬価基準収載年月日：2012年5月29日 販売開始年月日：2012年5月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2023 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 薬理作用	26
VII. 薬物動態に関する項目	43
1. 血中濃度の推移	43
2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 母集団（ポピュレーション）解析	46
4. 吸収	46
5. 分布	47
6. 代謝	48
7. 排泄	49
8. トランスポーターに関する情報	49
9. 透析等による除去率	50
10. 特定の背景を有する患者	50
11. その他	51
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	52
1. 警告内容とその理由	52
2. 禁忌内容とその理由	53

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	54
5. 重要な基本的注意とその理由	54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	56
7. 相互作用	59
8. 副作用	63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	82
10. 過量投与	82
11. 適用上の注意	82
12. その他の注意	83
IX. 非臨床試験に関する項目	86
1. 薬理試験	86
2. 毒性試験	87
X. 管理的事項に関する項目	90
1. 規制区分	90
2. 有効期間	90
3. 包装状態での貯法	90
4. 取扱い上の注意	90
5. 患者向け資材	90
6. 同一成分・同効薬	90
7. 国際誕生年月日	90
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	90
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	91
11. 再審査期間	91
12. 投薬期間制限に関する情報	91
13. 各種コード	91
14. 保険給付上の注意	91
XI. 文献	92
1. 引用文献	92
2. その他の参考文献	93
XII. 参考資料	94
1. 主な外国での発売状況	94
2. 海外における臨床支援情報	110
XIII. 備考	113
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	113
2. その他の関連資料	115

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ザーコリ[®]カプセル（一般名：クリゾチニブ）は、ファイザー社で開発された、未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase：ALK）の受容体チロシンキナーゼ（Receptor tyrosine kinase：RTK）とその発癌性変異体（ALK 融合蛋白及び特定の ALK 変異体）及び c-ROS oncogene 1（ROS1）の RTK とその発癌性変異体（ROS1 融合蛋白）等の複数のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物である。

ファイザー社では、2006 年より固形癌患者を対象として用量を検討するザーコリ[®]の臨床第 I 相試験を開始した。一方、2007 年、非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer：NSCLC）において、*EML4-ALK* 融合遺伝子が発見された。これは、ヒト 2 番染色体短腕（染色体 2p）上で逆位が起こることにより、微小管会合蛋白（Echinoderm microtubule-associated protein-like-4：*EML-4*）遺伝子と *ALK* 遺伝子が融合したものである。*EML4-ALK* 融合遺伝子から産生される *EML4-ALK* 融合蛋白は、内在するチロシンキナーゼが恒常的に活性化することにより強力な癌化能を有する。この発見を受け、ファイザー社では *ALK* 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌をターゲットとしたザーコリ[®]の開発を進め、海外第 I 相試験である PROFILE 1001 試験において高い奏効率が認められた。

米国においては、2010 年 9 月に *ALK* 陽性の進行非小細胞肺癌の治療薬として FDA から希少疾病用医薬品の指定を受け、同年 12 月には優先審査対象品目となった。2011 年 5 月に申請を完了し、2011 年 8 月に米国食品医薬品局（FDA）より承認を取得した。

本邦においては、2011 年 1 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。同年 3 月に製造販売承認申請を行い、2012 年 3 月に「*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」を適応症として承認を取得した。

ROS1 融合遺伝子は、染色体の再構成によりヒト 6 番染色体長腕（染色体 6q）上の *ROS1* 遺伝子がパートナー遺伝子の一部と融合したものである。*ROS1* 遺伝子のパートナー遺伝子は複数存在し、*ROS1* 融合遺伝子から産生される *ROS1* 融合蛋白は、内在するチロシンキナーゼが恒常的に活性化することにより癌化能を有する。

ROS1 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌をターゲットとしたザーコリ[®]の開発は、海外第 I 相試験（PROFILE 1001 試験）の *ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホートにおいて開始された。本コホートにおいて認められたザーコリ[®]の有効性・安全性のデータに基づき、米国においては、2015 年 4 月に *ROS1* 陽性の進行非小細胞肺癌の治療薬として FDA から Breakthrough Therapy の指定を受け、同年 10 月に同適応症の追加を目的とした承認申請を行い、2016 年 3 月に承認を取得した。また、欧州においては、2016 年 2 月に *ROS1* 陽性の進行非小細胞肺癌の適応症の追加を目的とした承認申請を行い、同年 8 月に承認を取得した。

海外第 I 相試験の *ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌コホートで得られた良好な予備的成績を受け、日本を含む東アジアにおいては国際共同第 II 相試験（OO12-01 試験）が実施された。本試験において認められたザーコリ[®]の有効性・安全性のデータに基づき、本邦においては「*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」を対象とした希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2016 年 8 月に指定を受けた。その後、同適応症の追加を目的とした承認申請を行い、2017 年 5 月に承認を取得した。

注）国内における本剤の効能又は効果：*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、*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

2. 製品の治療学的特性

1. ザーコリは *ALK**融合遺伝子陽性非小細胞肺癌及び *ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対して抗腫瘍効果が認められたチロシンキナーゼ阻害剤である。

*Anaplastic lymphoma kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

2. 1 日 2 回の経口投与で治療が可能である。

(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

3. *ALK* 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌を対象とした海外第 I 相試験において、奏効率は全体で 61.2% (71/116 例)、日本人で 93.3% (14/15 例) であった (海外データ)。

1 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (日本参加) において、奏効率は 51.1% (68/133 例) であった。

前治療歴としてプラチナ製剤を含む 1 レジメンの化学療法を受けた *ALK* 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (日本参加) において、ザーコリ群の無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 7.7 ヶ月、奏効率は 65% (113/173 例) であった。

前治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (日本参加) において、ザーコリ群の無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 10.9 ヶ月、奏効率は 74% (128/172 例) であった。

ROS1 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 I 相試験において、奏効率は 69.8% (37/53 例) であった (海外データ)。

化学療法による前治療歴が 3 レジメン以下の *ROS1* 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (日本参加) において、奏効率は全体で 69.3% (88/127 例)、日本人で 65.4% (17/26 例) であった。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

4. 安全性

海外第 I 相試験、国際共同第 II 相 2 試験、及び国際共同第 III 相 2 試験における安全性評価対象例 1796 例中 (日本人患者 188 例を含む)、副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現症例は、1717 例 (95.6%) であった。その主なものは、視覚障害 1059 例 (59.0%)、悪心 914 例 (50.9%)、下痢 869 例 (48.4%)、嘔吐 788 例 (43.9%)、浮腫 625 例 (34.8%) 等であった。(承認時) 重大な副作用として、間質性肺疾患、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、QT 間隔延長、徐脈、血液障害、心不全がある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド (「X III-2. その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資材：ザーコリカプセルを服用される 方へーALK 肺がんの患者さんー、ザーコリカプセル を服用される方へーROS1 肺がんの患者さんー (「X III-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「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」を予定効能又は効果として、2016 年 8 月 24 日に厚生労働省により、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定〔指定番号：（28 薬）第 386 号〕を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I-6. RMP の概要」の項参照）

「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

(令和 4 年 12 月 14 日提出)

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 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	なし
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		
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		
↓ 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		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
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 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		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 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）
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 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		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ザーコリカプセル 200mg

ザーコリカプセル 250mg

(2) 洋名

XALKORI Capsules 200mg

XALKORI Capsules 250mg

(3) 名称の由来

XALKORI

X : 染色体 ALK : *ALK* 融合遺伝子 ORI : オリジナル、最初

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クリゾチニブ（JAN）

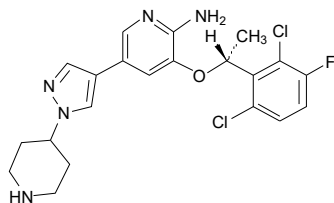
(2) 洋名（命名法）

Crizotinib（JAN）、crizotinib（INN）

(3) ステム（stem）

-tinib : tyrosine kinase inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₂₂Cl₂FN₅O

分子量 : 450.34

5. 化学名（命名法）又は本質

3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号、記号番号 : 特になし

研究所コード番号 : PF-02341066

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

クリゾチニブを 25℃、相対湿度 90%の条件下で 150 分間保存したとき、質量変化は 0.1%w/w 未満であり、本品は非吸湿性であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 202℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.4（ピペリジニウム基）及び 5.6（ピリジニウム基）

(6) 分配係数

分配係数（log D）：1.65（pH7.4、1-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

①結晶多形

熱力学的に安定な結晶形であり、結晶多形は認められていない。

②旋光度

$[\alpha]_D^{25} = +3.6^\circ$ （測定溶媒＝メタノール溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、類縁物質、光学純度、含量、微生物限度

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋/ドラム	24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ	120 万 lx・hr 及び 258W・hr/m ²	規格内
苛酷試験	70℃/5%RH 70℃/75%RH 80℃/5%RH 80℃/40%RH	シャーレ(開放)	35 日間	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)	重量	色調等
ザーコリカプセル 200mg	 1号硬カプセル	476mg	キャップ：淡赤色 ボディ：白色
ザーコリカプセル 250mg	 0号硬カプセル	596mg	キャップ：淡赤色 ボディ：淡赤色

(3) 識別コード

ザーコリカプセル 200mg：Pfizer CRZ 200

ザーコリカプセル 250mg：Pfizer CRZ 250

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	1 カプセル中 クリゾチニブ 200.00mg	1 カプセル中 クリゾチニブ 250.00mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、 デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) 酸化チタン、三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、含量、分解生成物、水分、溶出性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP 包装 ^{a)}	48 ヶ月	規格内
	30℃/75%RH	PTP 包装 ^{a)}		
加速試験	40℃/75%RH	PTP 包装 ^{a)}	6 ヶ月	
苛酷試験（光）	白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ	ガラスシャーレ（開放）	120 万 lx・hr 及び 258W・hr/m ²	

a) ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験法（回転バスケット法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ザーコリカプセル 200mg〉

10 カプセル [10 カプセル (PTP) ×1]

〈ザーコリカプセル 250mg〉

10 カプセル [10 カプセル (PTP) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○*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

○*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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

5.1 *ALK* 融合遺伝子診断及び *ROS1* 融合遺伝子診断は十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いて検査を実施し、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者であることを確認した上で使用することが重要であることから設定した。

<参考>

体外診断薬

ALK 融合遺伝子は、*ALK Break apart FISH* 法や複数の臨床試験用分析法を用いて検査した。

ROS1 融合遺伝子は、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている OncoGuide AmoyDx *ROS1* 融合遺伝子検出キットを用いて検査した。

5.2 術後患者を対象とした臨床試験は実施していない。

術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用 \ グレード ^{注1)}	1	2	3	4
血液系 ^{注2)}	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する ^{注3)} 。
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇 [1.3、8.2、11.1.2 参照]	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する ^{注4)} 。	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇 ^{注5)} [1.3、8.2、11.1.2 参照]	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患 [1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]	投与を中止する。			
QT 間隔延長 [8.3、9.1.2、10.2、11.1.3 参照]	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する ^{注4)} 。	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

<解説>

本剤の休薬・減量・中止基準の目安を情報提供するため、ALK融合遺伝子陽性の進行NSCLC患者を対象とした海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相試験²⁾、国際共同第Ⅲ相試験³⁾及びROS1融合遺伝子陽性の進行NSCLC患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験⁴⁾における用量調節基準等を参考とし、CCDS^{*)}(Company Core Data Sheet)に基づき設定した。(各副作用の発現頻度は、「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

副作用の重症度評価(グレード)は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)のグレードに準じて設定している。

有害事象共通用語規準日本語訳 JCOG/JSCO 版

・JCOG ホームページ URL <http://www.jcog.jp/> : 2020年8月現在

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

クリゾチニブは、*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及び *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で承認を取得した。本承認申請において「進行 NSCLC」とは、局所進行又は転移性 NSCLC を含む。

クリゾチニブの製造販売承認申請には、以下の試験が含まれる：

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

<評価資料>

○海外第 I 相試験 (A8081001 試験)：進行性癌患者を対象とした、クリゾチニブ経口投与時の安全性、薬物動態 (Pharmacokinetic : PK)、薬力学 (Pharmacodynamic : PD) 及び腫瘍縮小効果を検討する非盲検、単群、多施設、国際共同試験。本試験では用量漸増部分に引き続き、第 II 相試験での推奨用量 (Recommended phase 2 dose : RP2D) である 250mg 1 日 2 回 (BID) を進行性悪性腫瘍患者に投与し検討したが、250mg BID で投与を受けた患者のほとんどは *ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者コホートであった。また、本試験ではチトクローム P450 (Cytochrome P450 : CYP) 3A の基質 (ミダゾラム) の薬物動態に与えるクリゾチニブの影響及びクリゾチニブの薬物動態に与える食事の影響についても検討した。

○国際共同第 II 相試験 (A8081005 試験)：1 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした、クリゾチニブ 250mg 1 日 2 回 (BID) の経口投与時の安全性と有効性を検討する非盲検、単群、多施設、国際共同、第 II 相試験

○健康被験者を対象とした、第 I 相生物薬剤学的及び臨床薬理試験 (計 7 試験)

ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者に対する クリゾチニブの有効性評価に用いた試験の要約

	海外臨床試験	国際共同試験
I 相試験	進行性癌患者を対象とした、クリゾチニブ経口投与時の安全性、PK、PD 及び腫瘍縮小効果を検討する試験 (A8081001 試験)	
II 相試験		1 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした、クリゾチニブ 250mg 1 日 2 回 (BID) の経口投与時の安全性と有効性を検討する試験 (A8081005 試験)

注) 国内における本剤の効能又は効果：*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、*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

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

<評価資料>

- 海外第 I 相試験（A8081001 試験）：「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」承認申請時の内容に加えて検討した。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした、クリゾチニブ経口投与時の安全性、PK 及び抗腫瘍効果を検討する非盲検、単群、多施設、国際共同試験
- 国際共同第 II 相試験（OO12-01 試験）：ROS1 遺伝子座に転座又は逆位を有する ALK 融合遺伝子陰性進行 NSCLC の東アジア人患者を対象とした、クリゾチニブ 250mg 1 日 2 回（BID）の経口投与時の有効性及び安全性を検討する非盲検、単群、多施設、国際共同、第 II 相試験

ROS1 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する クリゾチニブの有効性評価に用いた試験の要約

	海外臨床試験	国際共同試験
I 相試験	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした、クリゾチニブ経口投与時の安全性、PK 及び抗腫瘍効果を検討する試験（A8081001 試験）	
II 相試験		ROS1 遺伝子座に転座又は逆位を有する ALK 融合遺伝子陰性進行 NSCLC の東アジア人患者を対象とした、クリゾチニブ 250mg 1 日 2 回（BID）の経口投与時の有効性及び安全性を検討する試験（OO12-01 試験）

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験⁵⁾

日本人健康成人男性 18 例（各投与群 6 例）に本剤 150、250 及び 400mg を単回経口投与したとき、忍容性に問題はなかった。

本治験に参加した 18 例中 3 例に有害事象が報告された。内訳は、悪心（1 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（1 例）及び鼻出血（1 例）で、いずれも軽度であった。悪心及び ALT 増加は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象、重度の有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。

2) 単回及び反復投与試験（癌患者）^{1)、6)}

ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相臨床試験において日本人癌患者（n=15）に本剤 250mg を単回及び 1 日 2 回反復経口投与したとき、副作用は 15 例全例に認められた。このうち、グレード 3 の副作用は 20%（3/15 例）に認められ、グレード 4 の副作用は認められなかった。主な副作用は視力障害（10/15 例、66.7%）、下痢（10/15 例、66.7%）、便秘（8/15 例、53.3%）、悪心（8/15 例、53.3%）、嘔吐（6/15 例、40.0%）、浮動性めまい（6/15 例、40.0%）であった。グレード 3 の副作用は好中球減少症（3/15 例、20.0%）であった。

ROS1 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相臨床試験において外国人癌患者（n=53）に本剤 250mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、副作用は 98.1%（52/53 例）に認められた。このうち、グレード 3 の副作用は 30.2%（16/53 例）に認められ、グレード 4 の副作用は認められなかった。主な副作用は視覚障害（45/53 例、84.9%）、悪心（26/53 例、49.1%）、浮腫（24/53 例、45.3%）、下痢（22/53 例、41.5%）、嘔吐（20/53 例、37.7%）、便秘（18/53 例、34.0%）、トランスアミナーゼ増加（16/53 例、30.2%）であった。

注) 国内における本剤の効能又は効果：*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、*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

国内における本剤の用法及び用量：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減量する。

(3) 用量反応探索試験

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者及び ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 海外第 I 相試験 (A8081001 試験) ¹⁾、⁶⁾ (外国人データ含む)

用量漸増コホートは進行悪性癌患者（白血病を除く）、推奨用量コホートは ALK 融合遺伝子陽性及び ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象に、本剤の安全性、PK 及び有効性を検討した 2 つのコホートから構成される第 I 相試験

目的	用量漸増コホート： 第 II 相試験推奨用量の決定 推奨用量コホート： 特定の分子学的特徴を有する患者に推奨用量を投与して有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	非盲検、多施設、国際共同*、用量漸増試験、単群 *3 カ国（米国、オーストラリア、韓国）
対象	用量漸増コホート： 標準的治療法に抵抗性を示した、又は標準的治療法が適用できない、組織学的に確認された進行悪性癌患者（白血病を除く） （有効性評価対象、安全性解析対象 各 36 例） 推奨用量コホート： ・ ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 [有効性評価対象 116 例（日本人 15 例）、安全性解析対象 119 例（日本人 15 例）] ・ ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 [有効性評価対象、安全性解析対象 各 53 例（レトロスペクティブに ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC であることが確認された ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者 3 例を含む）]
主な登録基準	1. 固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST、第 1.0 版又は第 1.1 版）に則った測定可能病変を 1 病変以上有する。 2. 米国東海岸がん臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) パフォーマンス・ステータス (Performance status: PS) が 0 又は 1 の患者。 PS2 の患者は依頼者との合意に基づく。 3. 18 歳以上の男性又は女性 等
主な除外基準	1. 治験薬投与開始前に大手術、放射線療法又は全身抗癌治療を受けた患者 （用量漸増コホートでは 4 週間以内、推奨用量コホートでは 2 週間以内） 2. 過去に造血幹細胞移植を必要とする大量化学療法を受けたことがある患者 3. 治験薬投与開始前に次のいずれかの疾患の既往がある患者：心筋梗塞、重度・不安定狭心症、冠動脈・末梢動脈のバイパス移植、うっ血性心不全又は一過性脳虚血発作を含む脳血管障害（ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者コホートでは 12 ヶ月以内、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者コホートでは 6 ヶ月以内） 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に肺塞栓症の既往がある患者 等
試験方法	用量漸増コホート： 本剤 50mg 1 日 1 回 (QD) 経口投与を投与開始用量として、100mg QD、200mg QD、200mg 1 日 2 回 (BID)、250mg BID、300mg BID まで漸増した。 推奨用量コホート： 本剤 250mg 1 日 2 回 (BID) 経口投与した。 [投与期間] 治験責任医師が臨床上のベネフィットがあると判断した場合、投与を継続した。
評価項目	有効性: 奏効率、8 週及び 16 週での病勢コントロール率、奏効までの期間 等 安全性: 用量制限毒性 (DLT) (用量漸増コホートのみの)、有害事象 等

<結果>

データカットオフ時（推奨用量コホート：ALK融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 2010 年 9 月 15 日時点、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 2014 年 11 月 30 日時点）までの中間集計の結果を記載する。用量漸増コホートの投与期間（中央値）は 8 週（範囲：1～131 週）であり、推奨用量コホートの投与期間（中央値）は、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で 31.9 週（範囲：0.7～101.7 週）、ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で 23.2 カ月 [95%信頼区間 (CI) : 15.0 カ月、未到達] であった。

推奨用量：DLT（用量漸増コホート）

200mg QD 終了時点で、悪心・嘔吐の発現頻度やその程度を軽減し増量を継続するため、1 日の投与回数を QD から BID に変更した。その結果、DLT として 200mg QD 群でグレード 3 の ALT 上昇が 1 例に、300mg BID 群でグレード 3 の疲労が 2 例にみられた。治験実施計画書に従って用量漸増を中止し、250mg BID の用量を 8 例の評価可能例で検討した結果、DLT は認められなかったため、本用量を MTD とし、臨床試験での推奨用量として設定した。

有効性：（推奨用量コホート）

1) ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

全体

治験医師判定による完全奏効 (CR) *が 2/116 例 (1.7%) に、部分奏効 (PR) *が 69/116 例 (59.5%) に認められ、その奏効率 (CR+PR) は 61.2% (71/116 例) [95%CI : 51.7%、70.1%] であった。8 週での病勢コントロール率 (CR+PR+病状安定 (SD) *) は 79.3% (92/116 例) [95%CI : 70.8%、86.3%] であり、16 週での病勢コントロール率は 67.2% (78/116 例) [95%CI : 57.9%、75.7%] であった。

また、奏効までの期間（中央値）は 7.7 週（範囲：4.3～39.6 週）であった。

日本人集団

治験医師判定による CR*が認められた症例はなかったが、PR*が 14/15 例 (93.3%) に認められ、その奏効率は 93.3% (14/15 例) [95%CI : 68.1%、99.8%] であった。8 週及び 16 週での病勢コントロール率はいずれも 93.3% (14/15 例) [95%CI : 68.1%、99.8%] であった。

*RECIST 規準 (version 1.0)

2) ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

治験医師判定による CR*が 5/53 例 (9.4%) に、PR*が 32/53 例 (60.4%) に認められ、その奏効率は 69.8% (37/53 例) [95%CI : 55.7%、81.7%] であった。8 週での病勢コントロール率は 86.8% (46/53 例) [95%CI : 74.7%、94.5%] であり、16 週での病勢コントロール率は 79.2% (42/53 例) [95%CI : 65.9%、89.2%] であった。また、奏効までの期間（中央値）は 7.9 週（範囲：4.3～32.0 週）であった。

*RECIST 規準 (ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 version 1.0、
ROS1 融合遺伝子陽性で ALK 融合遺伝子陰性の NSCLC 患者 3 例 version 1.1)

安全性：

有害事象

（用量漸増コホート）

因果関係が否定できない有害事象は 88.9% (32/36 例) に認められ、主なものは嘔吐 16/36 例 (44.4%)、悪心 15/36 例 (41.7%)、疲労 8/36 例 (22.2%) 等であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

（推奨用量コホート）

1) ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

因果関係が否定できない有害事象は 95.8% (114/119 例) に認められた。主な副作用は、悪心 58 例 (48.7%)、視力障害 57 例 (47.9%)、下痢 51 例 (42.9%)、嘔吐 42 例 (35.3%)、便秘 32 例 (26.9%) 等であった。重篤な有害事象は 5.9% (7/119 例) に認められ、肺臓炎 2 例 (1.7%)、便秘、食道潰瘍、腎膿瘍、ALT 増加、肝機能検査異常 各 1 例 (0.8%) であった。また、因果関係が否定できない死亡例は試験対象疾患による 1 例（治験責任医師により試験対象疾患によるものと判断されたが、治験依頼者により治験薬との因果関係を否定できないと判断された）に認められた。

2) *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

因果関係が否定できない有害事象は 98.1% (52/53 例) に認められた。そのうち重篤な有害事象は 3.8% (2/53 例) に認められ、徐脈及び消化管アミロイドーシス 各 1 例であった。また、死亡例は 16 例 (最終投与から 29 日以降の死亡 7 例、28 日以内の死亡 9 例) に認められたが、主な死因は NSCLC の進行であり、いずれも治験薬と関連がないと判断された。

注) 国内における本剤の効能又は効果：*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、*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

国内における本剤の用法及び用量：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減量する。

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な NSCLC 患者

国際共同第Ⅱ相試験 (OO12-01 試験) (外国人データ含む) ⁴⁾

ROS1 遺伝子座に転座又は逆位を有する *ALK* 融合遺伝子陰性 NSCLC の東アジア人患者における本剤の有効性と安全性を検討した第Ⅱ相試験

目的	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブを単剤経口投与した際の奏効率から、抗腫瘍効果を評価
試験デザイン	非盲検、多施設、国際共同*、単群 *4 カ国 (中国、日本、韓国、台湾)
対象	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 有効性評価対象・安全性解析対象 127 例 (日本人 26 例)
主な登録基準	1. 固形がんの効果判定規準 (RECIST、第 1.1 版) に準じた測定可能病変を 1 病変以上有し、その病変に対する放射線照射歴がない患者 2. ECOG PS が 0 又は 1 の患者 3. 18 歳以上の男性又は女性 4. 局所進行又は転移性病変に対して未治療の患者、又は全身治療歴のレジメン数が 3 以下の患者 5. 前治療 (化学療法、緩和的放射線療法を除く放射線療法又は外科手術) が投与開始の 2 週間以上前に完了している。また、緩和的放射線療法 (分割照射 10 回以内) は本試験登録 48 時間以上前に完了している。等
主な除外基準	1. 間質性線維症又は間質性肺疾患の既往を有する患者 2. 治験薬投与開始前 3 ヶ月以内に次のいずれかの既往がある患者：心筋梗塞、重度の不安定狭心症、冠動脈又は末梢動脈バイパス移植、うっ血性心不全、一過性脳虚血発作を含む脳血管障害等
試験方法	本剤 250mg 1 日 2 回 (BID) 経口投与した。試験期間中、発現した毒性の種類及び重症度に応じて、同一患者で 1 用量レベル又は 2 用量レベル減量した (用量レベル 1：200mg BID、用量レベル 2：250mg QD)。2 用量レベルを超える減量が必要な患者は試験を中止した。 [投与期間] 治験責任医師が臨床上のベネフィットがあると判断した場合、投与を継続した。
評価項目	有効性：主要評価項目－奏効率 (独立判定委員会による) 副次評価項目－8 週及び 16 週での病勢コントロール率、奏効までの期間等 安全性：有害事象等

<結果>

データカットオフ時（2015年7月30日時点）までの集計の結果を記載する。

本試験の投与期間（中央値）は34.0週（範囲：0.6～94.0週）であった。また、日本人集団26例の投与期間（中央値）は26.3週（範囲：0.6～88.1週）であった。

有効性：

全体

独立判定委員会による完全奏効（CR）*が14/127例（11.0％）に、部分奏効（PR）*が74/127例（58.3％）に認められ、その奏効率（CR+PR）は69.3％（88/127例）〔95％信頼区間（CI）：60.5％、77.2％〕であった。8週での病勢コントロール率（CR+PR+病状安定（SD）*）は88.2％（112/127例）〔95％CI：81.3％、93.2％〕であり、16週での病勢コントロール率は80.3％（102/127例）〔95％CI：72.3％、86.8％〕であった。また、奏効までの期間（中央値）は1.9ヵ月（範囲：1.6～7.5ヵ月）、奏効期間（中央値、Kaplan-Meier法）は未到達〔95％CI：8.5ヵ月、未到達〕であった。

日本人集団

独立判定委員会によるCR*が2/26例（7.7％）に、PR*が15/26例（57.7％）に認められ、その奏効率は65.4％（17/26例）〔95％CI：44.3％、82.8％〕であった。8週での病勢コントロール率は80.8％（21/26例）〔95％CI：60.6％、93.4％〕であり、16週での病勢コントロール率は69.2％（18/26例）〔95％CI：48.2％、85.7％〕であった。また、奏効までの期間（中央値）は1.9ヵ月（範囲：1.8～3.7ヵ月）、奏効期間（中央値、Kaplan-Meier法）は8.4ヵ月〔95％CI：3.8ヵ月、未到達〕であった。

*RECIST 規準（version 1.1）

安全性：

因果関係が否定できない有害事象は121/127例（95.3％）に認められ、主なものはトランスアミナーゼ増加67例（52.8％）、視覚障害59例（46.5％）、悪心52例（40.9％）、下痢47例（37.0％）及び嘔吐41例（32.3％）等であった。日本人集団において因果関係が否定できない有害事象は26/26例（100％）に認められた。全体と比べて日本人で20％以上発現率が高かった因果関係が否定できない有害事象は、味覚異常38.5％（10/26例）及び悪心61.5％（16/26例）であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は6例9件に認められ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び腎嚢胞各2件、肝嚢胞、尿路感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、肺炎及び肝機能異常各1件であった。そのうち、日本人集団での因果関係が否定できない重篤な有害事象は4例7件に認められ、腎嚢胞2件、ALT増加、肝嚢胞、尿路感染、AST増加及び肺炎各1件であった。

全体で死亡例は8例に認められたが、いずれも治験薬と関連がないと判断された。

注）国内における本剤の用法及び用量：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減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者

国際共同*第Ⅱ相試験（A8081005 試験）²⁾（外国人データ含む）

日本が参加した本試験において、1 レジメン以上の化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性^{注1)}の進行非小細胞肺癌患者 136 例^{注2)}（うち日本人患者 6 例）に本剤を 1 回 250mg、1 日 2 回連日投与した結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は 51%（95%信頼区間：42%、60%）であった（2011 年 2 月時点までの中間集計）。

本剤が投与された 136 例（日本人 6 例を含む）中 131 例（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 78 例（57.4%）、嘔吐 59 例（43.4%）、下痢 58 例（42.6%）、視力障害 58 例（42.6%）、便秘 37 例（27.2%）等であった（2011 年 2 月時点までの中間集計）。

*オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、韓国、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、米国

注 1：ALK 融合遺伝子は、ALK Break apart FISH 法を用いて検査された。

注 2：3 例は有効性評価対象集団から除外された。

国際共同第Ⅲ相試験（A8081014 試験）（外国人データ含む）⁷⁾

前治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の非扁平 NSCLC 患者における本剤投与と化学療法剤投与の無増悪生存期間（PFS）を比較検討した第Ⅲ相試験

試験デザイン	非盲検、多施設、国際共同* ¹⁾ 、ランダム化、クロスオーバー *1：27 カ国（米国、中国、日本、オーストラリア、イギリス 等）
対象	ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（日本人 32 例） 有効性評価対象 343 例（本剤群 172 例、化学療法群 171 例） 安全性解析対象 340 例（本剤群 171 例、化学療法群 169 例）
主な登録基準	1. 固形がんの効果判定規準（RECIST、第 1.1 版）に準じた測定可能病変を 1 病変以上有している患者 2. ECOG PS が 0～2 の患者 3. 18 歳以上の男性又は女性 等
主な除外基準	1. 過去に ALK を特異的に標的とした治療を受けたことがある患者 2. 悪性腫瘍の既往（現在の NSCLC を除く）がある患者：3 年以内に活動性の悪性腫瘍（メラノーマ以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌、局所又は治癒したと推定された前立腺癌を除く）が認められた患者 3. 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に次のいずれかの疾患の既往がある患者：心筋梗塞、重度・不安定狭心症、冠動脈・末梢動脈のバイパス移植、うっ血性心不全又は一過性脳虚血発作を含む脳血管障害（ただし、抗凝固薬による治療は除外基準に含めない） 等
試験方法	本剤群：本剤 250mg 1 日 2 回（BID）経口投与した。 化学療法群：ペメトレキセド 500mg/m ² ＋シスプラチン 75mg/m ² 、又はペメトレキセド 500mg/m ² ＋カルボプラチン目標曲線下面積 5～6mg/mL/分を 21 日サイクルで最大 6 回静脈内投与した* ²⁾ 。 *2：シスプラチン及びカルボプラチンは本邦での承認用法及び用量と異なる。
主要評価項目	無増悪生存期間（独立判定委員会による）
副次評価項目	全生存期間、奏効率、有害事象 等

<結果>

データカットオフ時（2013 年 11 月 30 日時点）までの集計の結果を記載する。

本試験の投与期間（中央値）は本剤群で 17.4 ヶ月、化学療法群で 16.7 ヶ月であった。

有効性：

独立判定委員会による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、本剤群で 10.9 カ月 [95%信頼区間（CI）：8.3 カ月、13.9 カ月]、化学療法群で 7.0 カ月 [95%CI：6.8 カ月、8.2 カ月]、ハザード比は 0.45 [95%CI：0.35、0.60、 $p < 0.001$ 、層別ログランク検定] であり、化学療法群に対して優越性を示した。

全生存期間（OS）の中央値は、両群ともに未到達であった。

完全奏効（CR）*は本剤群で 3/172 例（2%）、化学療法群で 2/171 例（1%）に認められた。部分奏効（PR）*は本剤群で 125/172 例（73%）、化学療法群で 75/171 例（44%）に認められた。奏効率（CR+PR）は本剤群で 74%（128/172 例） [95%CI：67%、81%]、化学療法群で 45%（77/171 例） [95%CI：37%、53%] であった。また、奏効までの期間（中央値）は本剤群で 1.4 カ月（範囲：0.6～9.5 カ月）、化学療法群で 2.8 カ月（範囲：1.2～8.5 カ月）であった。奏効期間（中央値）は本剤群で 11.3 カ月 [95%CI：8.1 カ月、13.8 カ月]、化学療法群で 5.3 カ月 [95%CI：4.1 カ月、5.8 カ月] であった。

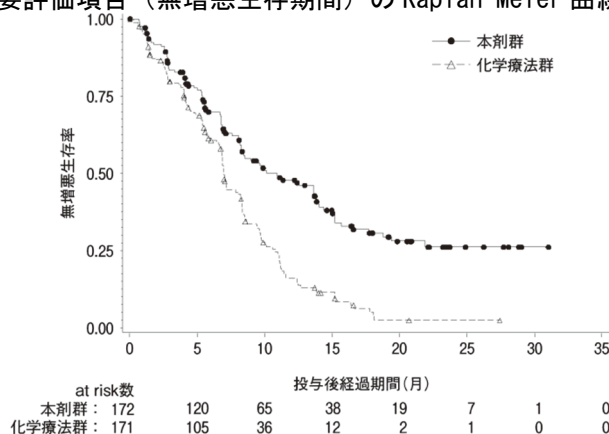
*RECIST 規準（version 1.1）

無増悪生存期間

評価項目	本剤群 (n=172)	化学療法群 (n=171)	ハザード比	p 値
無増悪生存期間の中央値 (月) (95%信頼区間)	10.9 (8.3-13.9)	7.0 (6.8-8.2)	0.454 (0.346-0.596)	<0.0001 注)

注：層別ログランク検定

主要評価項目（無増悪生存期間）の Kaplan-Meier 曲線



安全性：

本剤群で化学療法群よりも 5%以上発現頻度が高かった主な有害事象は、視覚障害 [本剤群 71%（122/171 例）、化学療法群 9%（16/169 例）]、下痢 [61%（105 例）、13%（22 例）]、浮腫 [49%（83 例）、12%（21 例）]、嘔吐 [46%（78 例）、36%（60 例）]、便秘 [43%（74 例）、30%（51 例）] 等であった。

因果関係が否定できない死亡例は本剤群で 1 例（肺炎）認められた。

国際共同第Ⅲ相試験（A8081007 試験）（外国人データ含む）^{3）、8）}

1 レジメンの化学療法歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における本剤投与と化学療法剤投与の無増悪生存期間（PFS）を比較検討した第Ⅲ相試験

試験デザイン	非盲検、多施設、国際共同*、無作為化 *22 カ国（米国、中国、日本、フランス、オーストラリア、イギリス 等）
対象	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（日本人 69 例） 有効性評価対象 347 例（本剤群 173 例、化学療法群 174 例） 安全性解析対象 343 例（本剤群 172 例、化学療法群 171 例）
主な登録基準	1. 固形がんの効果判定規準（RECIST、第 1.1 版）に準じた測定可能病変を 1 病変以上有している患者 2. 白金製剤ベースの化学療法歴（1 レジメン）がある患者 3. ECOG PS が 0～2 の患者 4. 18 歳以上の男性又は女性 等
主な除外基準	1. 過去に <i>ALK</i> を特異的に標的とした治療を受けたことがある患者 2. 悪性腫瘍の既往（現在の NSCLC を除く）がある患者：3 年以内に活動性の悪性腫瘍（メラノーマ以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌、局所又は治癒したと推定された前立腺癌を除く）が認められた患者 3. 明らかな間質性線維症又は間質性肺疾患を有する患者 4. 治験薬投与開始前 3 カ月以内に次のいずれかの疾患の既往がある又は合併している患者：心筋梗塞、重度・不安定狭心症、冠動脈・末梢動脈のバイパス移植、うっ血性心不全又は一過性虚血発作を含む脳血管障害発作 等
試験方法	本剤群：本剤 250mg 1 日 2 回（BID）経口投与した。 化学療法群：ペメトレキセド 500mg/m ² 又はドセタキセル 75mg/m ² を 21 日サイクルで静脈内投与した。
主要評価項目	無増悪生存期間（独立判定委員会による）
副次評価項目	全生存期間、奏効率、有害事象 等

<結果>

データカットオフ時（2012 年 3 月 30 日時点）までの集計の結果を記載する。

本試験の投与期間（中央値）は本剤群で 12.2 カ月、化学療法群で 12.1 カ月であった。

有効性：

独立判定委員会による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、本剤群で 7.7 カ月 [95%信頼区間 (CI) : 6.0 カ月、8.8 カ月]、化学療法群で 3.0 カ月 [95%CI : 2.6 カ月、4.3 カ月]、ハザード比は 0.49 [95%CI : 0.37、0.64、 $p < 0.001$ 、層別ログランク検定] であり、化学療法群に対して優越性を示した。

全生存期間（OS）の中央値は、本剤群で 20.3 カ月 [95%CI : 18.1 カ月、未到達]、化学療法群で 22.8 カ月 [95%CI : 18.6 カ月、未到達] であった（中間解析）。

完全奏効（CR）*は本剤群で 1/173 例（0.6%）に認められたが、化学療法群では認められなかった。部分奏効（PR）*は本剤群で 112/173 例（65%）、化学療法群で 34/174 例（20%）に認められた。奏効率（CR+PR）は本剤群で 65%（113/173 例） [95%CI : 58%、72%]、化学療法群で 20%（34/174 例） [95%CI : 14%、26%] であった。また、奏効までの期間（中央値）は本剤群で 6.3 カ月（範囲：4.4～48.4 カ月）、化学療法群で 12.6 カ月（範囲：5.0～37.1 カ月）であった。奏効期間（中央値）は本剤群で 7.4 カ月 [95%CI : 6.1 カ月、9.7 カ月]、化学療法群で 5.6 カ月 [95%CI : 3.4 カ月、8.3 カ月] であった。

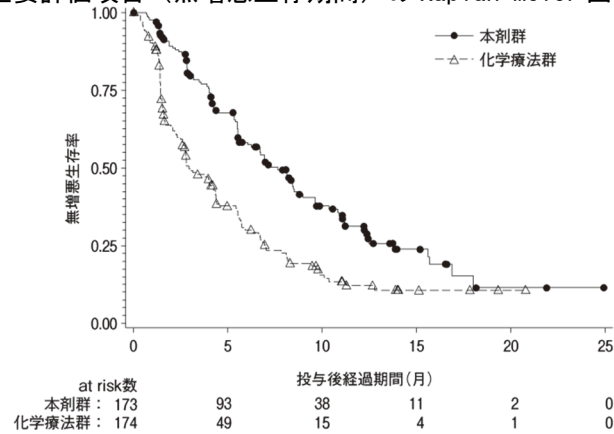
*RECIST 規準（version 1.1）

無増悪生存期間

評価項目	本剤群 (n=173)	化学療法群 (n=174)	ハザード比	p 値
無増悪生存期間の中央値 (月) (95%信頼区間)	7.7 (6.0-8.8)	3.0 (2.6-4.3)	0.49 (0.37-0.64)	<0.0001 注)

注：層別ログランク検定

主要評価項目（無増悪生存期間）の Kaplan-Meier 曲線



安全性：

本剤群で化学療法群よりも5%以上発現頻度が高かった主な有害事象は、視覚障害 [本剤群 60% (103/172 例)、化学療法群 9% (16/171 例)]、下痢 [60% (103 例)、19% (33 例)]、悪心 [55% (94 例)、37% (64 例)]、嘔吐 [47% (80 例)、18% (30 例)]、便秘 [42% (73 例)、23% (39 例)]、肝アミノトランスフェラーゼ上昇 [38% (66 例)、15% (25 例)]、浮腫 [31% (54 例)、16% (27 例)]、上気道感染 [26% (44 例)、13% (22 例)]、味覚障害 [26% (44 例)、9% (16 例)]、めまい [22% (37 例)、8% (14 例)] であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は本剤群で 12%、化学療法群で 14% であった。死亡は本剤群で 25 例、化学療法群で 7 例に認められ、因果関係が否定できない死亡例は本剤群で 3 例（心室性不整脈 1 例、間質性肺炎もしくは肺炎 2 例）、化学療法群で 1 例（敗血症）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する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、追加の特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要の有無を検討することを目的として、特定使用成績調査を実施した。

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

製造販売後の目標症例数 2000 例に達するまでの間、全例登録調査方式にて実施した。本調査の観察期間は、本剤投与開始日から 52 週間であるが、投与終了又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した。

安全性解析対象集団 2028 例のうち、男性が 46.2% (937/2028 例)、女性が 53.6% (1087/2028 例) であり、男性より女性の割合が高かった。年齢別では、65 歳以上（高齢者）が 39.6% (803/2028 例)、65 歳未満（非高齢者）が 60.2% (1221/2028 例) であり、非高齢者が過半数であった。なお、非高齢者のうち 15 歳未満（小児）は 0.1% (2/2028 例) であった。全身状態の指標である ECOG PS は 0 が 37.2% (755/2028 例)、1 が 40.4% (819/2028 例) であった。喫煙者は 5.9% (119/2028 例) で、過半数の 56.4% (1143/2028 例) が喫煙歴なしであった。合併症として、肝機能障害を有する患者は 7.1% (143/2028 例)、腎機能障害を有する患者は 4.3% (87/2028 例) であった。

安全性解析対象集団 2028 例のうち、副作用は 1858 例に 7798 件認められ、副作用発現症例率は 91.62% (1858/2028 例) であった。主な副作用（15%以上に発現）の内訳は、悪心が 653 例（32.20%）、下痢が 492 例（24.26%）、光視症が 384 例（18.93%）、嘔吐が 354 例（17.46%）及び味覚異常が 340 例（16.77%）であった。

発現した副作用を転帰別に検討したところ、消失・回復が 4081 件、軽快が 2295 件、回復したが後遺症ありが 88 件、未回復が 1217 件、不明が 116 件であり、発現した副作用のうち 81.8% (6376/7798 件) が消失・回復又は軽快に至っていた。

安全性解析対象集団 2028 例のうち、重篤な副作用は 518 例に 842 件認められ、副作用発現症例率は 25.54% (518/2028 例) であった。主な重篤な副作用（3%以上に発現）は、間質性肺疾患のみで 83 例（4.09%）であった。

発現した重篤な副作用を転帰別に検討したところ、消失・回復が 346 件、軽快が 293 件、回復したが後遺症ありが 31 件、未回復が 164 件、不明が 8 件であり、発現した重篤な副作用のうち 75.9% (639/842 件) が消失・回復又は軽快に至っていた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌

2012 年 3 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付与され、特定使用成績調査（全例調査）を実施し、2029 例のデータを集積した。使用成績調査（全例調査）及び安全対策活動の結果から、2019 年 12 月に承認条件が解除となった。

「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

(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。」

（「V-5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アレクチニブ、セリチニブ、テポチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

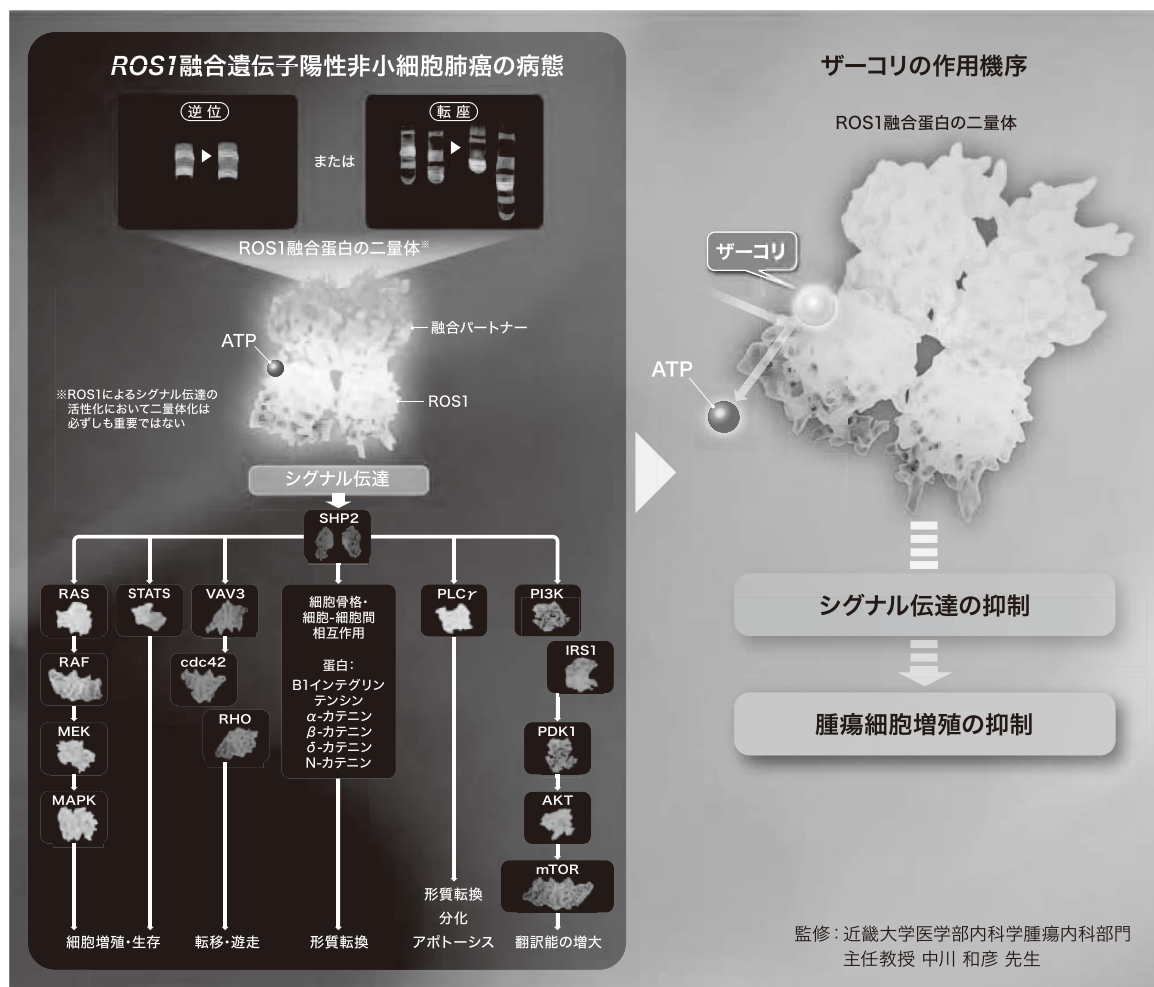
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

クリゾチニブは未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase：ALK）、c-Met/肝細胞増殖因子受容体（HGFR）及び c-ROS oncogene 1（ROS1）並びにそれらの発癌性変異体（ALK 融合蛋白、c-Met/HGFR 変異体及び ROS1 融合蛋白）のチロシンキナーゼ（tyrosine kinase：TK）活性を選択的に阻害する ATP 競合性のチロシンキナーゼ阻害剤である。

ALK 融合蛋白及び一部の ROS1 融合蛋白は二量体化することで恒常的に活性化し、下流にある多数のシグナル伝達因子を活性化することで細胞周期、増殖及び生存を促進する^{9)、10)}。クリゾチニブは ALK、ROS1 及び c-Met キナーゼを阻害することで、これらの因子の活性化を抑え、腫瘍細胞の増殖及び腫瘍血管新生を抑制することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。





(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 標的受容体チロシンキナーゼ阻害作用 (*in vitro*)

1-1. 遺伝子組換えヒト ALK 及び遺伝子組換えヒト c-Met/HGFR に対する阻害作用 ¹¹⁾

クリゾチニブの標的受容体チロシンキナーゼ (RTK) に対する作用を酵素レベルで評価したところ、組換えヒト ALK 及び組換えヒト c-Met/HGFR に対して ATP 競合的な阻害作用を示し、その K_i 値はそれぞれ 0.5nmol/L 及び 0.6nmol/L であった。

この作用を細胞レベルで確認するため、EML4-ALK 融合蛋白変異体 variant 1 (V1) を発現している NCI-H3122 及び V3 を発現している NCI-H2228 ヒト肺癌細胞に対するクリゾチニブの ALK リン酸化阻害作用について検討したところ、 IC_{50} 値はそれぞれ 63nmol/L 及び 74nmol/L であった。また、EML4-ALK V1、V2、V3a 及び V3b を発現させた NIH-3T3 細胞、及び t(2;5) 染色体転座により NPM-ALK 融合蛋白を発現しているヒト未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) Karpas299 細胞に対しても、ALK リン酸化阻害作用が認められた (IC_{50} 値: 27~69nmol/L)。さらに、c-Met/HGFR に対する作用を検討した試験では、クリゾチニブは一連のヒト腫瘍株化細胞において、HGF によって活性化された野生型 c-Met/HGFR 及び恒常的に活性化している野生型 c-Met/HGFR のチロシンリン酸化を阻害し、ヒト A549 肺癌細胞に対する IC_{50} 値は 5.0~8.6nmol/L であった。

標的受容体チロシンキナーゼ及び融合蛋白に対する阻害作用 (*in vitro*)

試験系		K_i 値又は IC_{50} 値 ^{a)} nmol/L
酵素レベル	ALK	0.5
	c-Met/HGFR	0.6
細胞レベル	EML4-ALK V1 リン酸化 (NCI-H3122 ヒト肺癌細胞)	63
	EML4-ALK V3 リン酸化 (NCI-H2228 ヒト肺癌細胞)	74
	EML4-ALK V1 リン酸化 (EML4-ALK V1 発現 NIH-3T3 細胞)	60
	EML4-ALK V2 リン酸化 (EML4-ALK V2 発現 NIH-3T3 細胞)	69
	EML4-ALK V3a リン酸化 (EML4-ALK V3a 発現 NIH-3T3 細胞)	27
	EML4-ALK V3b リン酸化 (EML4-ALK V3b 発現 NIH-3T3 細胞)	41
	NPM-ALK リン酸化 (ヒト Karpas 299 ALCL 細胞)	35
	c-Met/HGFR リン酸化 (ヒト A549 肺癌細胞)	8.6、5.0

a) 酵素レベルの評価については K_i 値、細胞レベルの評価については IC_{50} 値

1-2. 遺伝子組換えヒト ROS1 に対する阻害作用 ¹²⁾

クリゾチニブの遺伝子組換えヒト ROS1 に対する作用を酵素レベルで評価したところ、組換えヒト ROS1 に対して ATP 競合的な阻害作用を示し、その K_i 値は 0.48nmol/L であった。

この作用を細胞レベルで確認するため、ROS1 発現細胞に対するクリゾチニブのキナーゼリン酸化阻害作用について検討したところ、SLC34A-ROS1(short[s]/long[L])融合遺伝子を発現する HCC78 細胞において、クリゾチニブは濃度依存的に ROS1 のリン酸化を阻害し、 IC_{50} 値は 47nmol/L であった。また、Fig-ROS1 融合遺伝子を発現する U138MG ヒト膠芽腫細胞に対しても、濃度依存的な ROS1 のリン酸化阻害作用が認められた (IC_{50} 値: 60nmol/L)。さらに、発癌性 ROS1 融合遺伝子 (CD74-ROS1、SLC34A2-ROS1[L]、SLC34A2-ROS1[s]、Fig-ROS1[L]、Fig-ROS1[s]) を発現させた NIH-3T3 細胞においても、クリゾチニブは濃度依存的に ROS1 のリン酸化を阻害し、 IC_{50} 値は $11\sim104\text{nmol/L}$ であった。

標的受容体チロシンキナーゼ及び融合蛋白に対する阻害作用 (*in vitro*)

試験系		K_i 値又は IC_{50} 値 ^a nmol/L
酵素レベル	ROS1	0.48
細胞レベル	SLC34A2-ROS1 リン酸化 (HCC78 ヒト NSCLC 細胞)	47 ± 23^b
	Fig-ROS1 リン酸化 (U138MG ヒト膠芽腫細胞)	60^c
	CD74-ROS1 リン酸化 (NIH-3T3-CD74-ROS1(s) 細胞)	11 ± 3.6^d
	SLC34A2-ROS1(s) リン酸化 (NIH-3T3-SLC34A2-ROS1(s) 細胞)	42 ± 21^e
	SLC34A2-ROS1(L) リン酸化 (NIH-3T3-SLC34A2-ROS1(L) 細胞)	104 ± 45^d
	Fig-ROS1(s) リン酸化 (NIH-3T3-Fig-ROS1(s) 細胞)	74 ± 48^d
	Fig-ROS1(L) リン酸化 (NIH-3T3- Fig-ROS1(L) 細胞)	35 ± 11^f

平均値±標準偏差

a : 酵素レベルの評価については K_i 値、細胞レベルの評価については IC_{50} 値

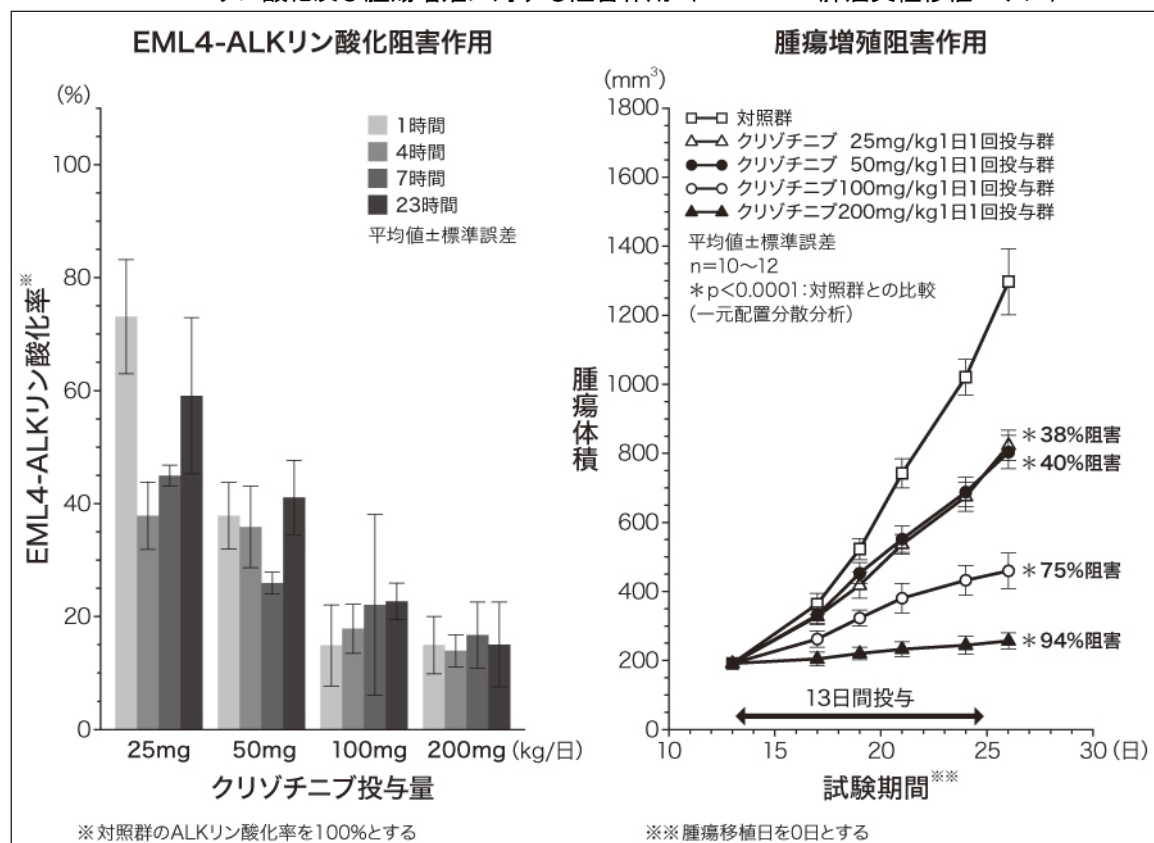
b : n=12、c:n=1、d : n=6、e : n=7、f : n=5

2. ALK 融合蛋白陽性癌細胞に対するクリゾチニブの作用

2-1. EML4-ALK リン酸化及び腫瘍増殖に対する作用（マウス）¹³⁾

NCI-H3122 肺癌異種移植モデルを用いて EML4-ALK リン酸化阻害作用と抗腫瘍効果の関係について検討したところ、クリゾチニブ 100～200mg/kg/日の投与では 24 時間にわたって EML4-ALK リン酸化が阻害され（阻害率：77～86%）、腫瘍増殖を強く阻害した（腫瘍増殖阻害率：74～94%）。一方、クリゾチニブ 25～50mg/kg/日の投与では EML4-ALK 阻害作用が投与後の一部の時間帯に限られ（投与後 23 時間の阻害率：41～59%）、抗腫瘍効果は弱かった（腫瘍増殖阻害率：38～40%）。

EML4-ALK リン酸化及び腫瘍増殖に対する阻害作用（NCI-H3122 肺癌異種移植モデル）



試験方法

胸腺欠損マウスにヒト NCI-H3122 肺癌を異種移植し、腫瘍が定着した（180mm³）マウスにクリゾチニブ（25、50、100 及び 200mg/kg/日）もしくは溶媒を 13 日間経口投与した。腫瘍増殖阻害率は、試験 26 日の腫瘍容積に基づき、以下の式で算出した。

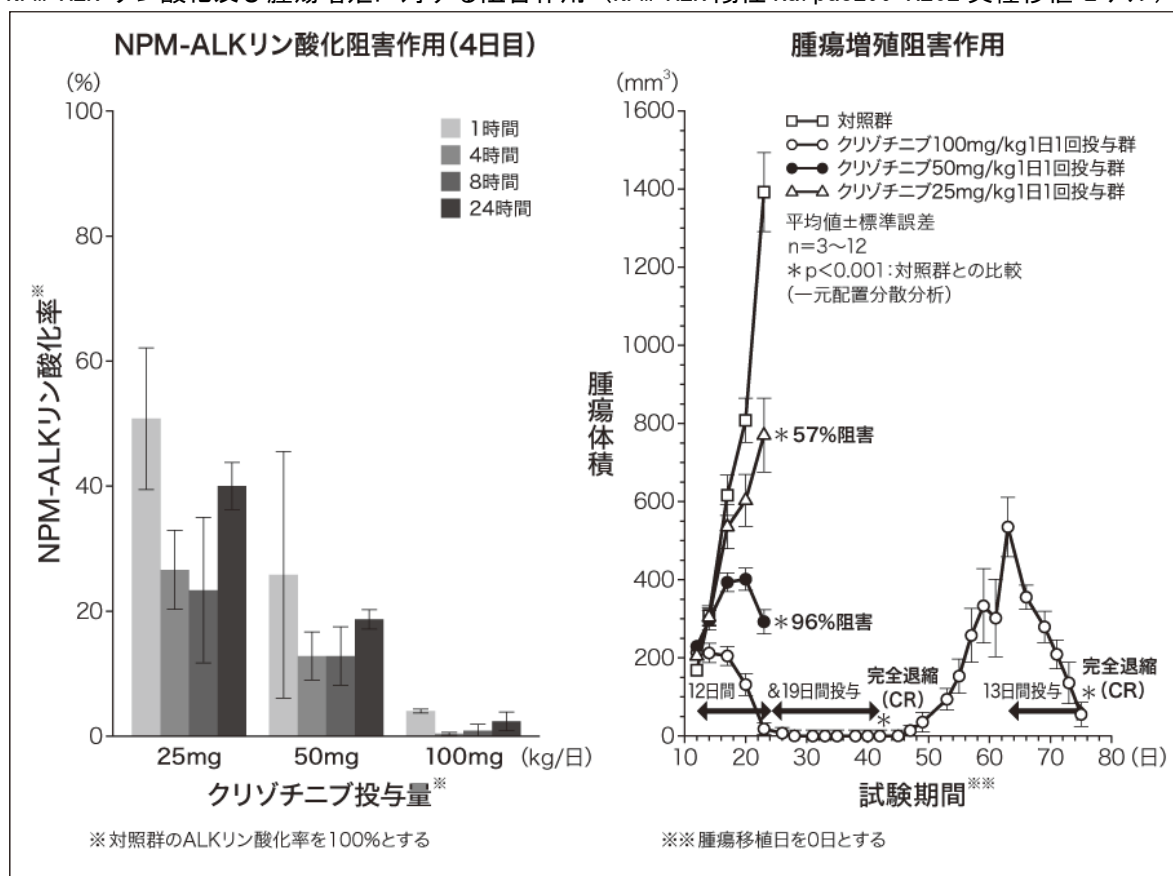
100 × (1 - [(クリゾチニブ群の試験 26 日の腫瘍容積) - (クリゾチニブ群の試験 13 日の腫瘍容積)] / [(対照群の試験 26 日の腫瘍容積) - (対照群の試験 13 日の腫瘍容積)])

2-2. NPM-ALK リン酸化及び腫瘍増殖に対する作用（マウス）¹³⁾

t(2;5)染色体転座により NPM-ALK 融合蛋白を発現する NPM-ALK 陽性 Karpas 299 未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) モデルにクリゾチニブ 100mg/kg/日を経口投与したところ、投与開始後 15 日以内にすべてのマウスの腫瘍が完全に退縮した。投与開始後 31 日にクリゾチニブの投与を中止したところ、腫瘍は再び増殖した。腫瘍が 600mm³を超えたところでクリゾチニブの投与を再開し、さらに 13 日間投与したところ、再度腫瘍が完全に退縮した。

NPM-ALK リン酸化阻害作用と抗腫瘍効果の関係について検討したところ、クリゾチニブの抗腫瘍効果は用量依存的であり、最大抗腫瘍効果（完全退縮）が得られた 100mg/kg/日投与時には、NPM-ALK リン酸化は 24 時間にわたって阻害（90%以上）されていた。一方、NPM-ALK リン酸化の阻害が 90%未満であった 25～50mg/kg/日投与時には最大の抗腫瘍効果は得られなかった。

NPM-ALK リン酸化及び腫瘍増殖に対する阻害作用（NPM-ALK 陽性 Karpas299 ALCL 異種移植モデル）



試験方法

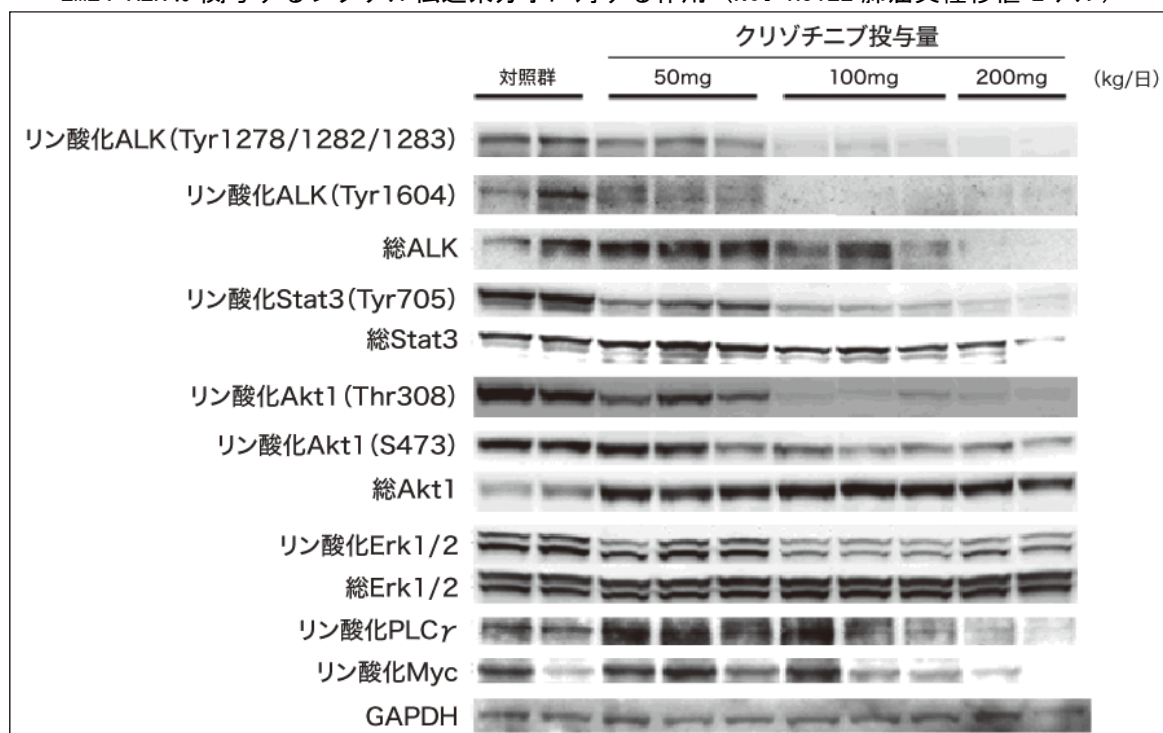
SCID マウスにヒト Karpas299 ALCL を異種移植し、腫瘍が定着した (220mm³) マウスにクリゾチニブ 25 及び 50mg/kg/日もしくは溶媒は12日間、クリゾチニブ 100mg/kg/日は31日間経口投与した。クリゾチニブ 100mg/kg/日群は19日間の休薬の後、投与開始後51日から再度13日間投与した。腫瘍増殖阻害率 (%) は、試験23日の腫瘍容積に基づき、以下の式で算出した。

100 × (1 - [(クリゾチニブ群の試験23日の腫瘍容積) - (クリゾチニブ群の試験12日の腫瘍容積)] / [(対照群の試験23日の腫瘍容積) - (対照群の試験12日の腫瘍容積)])

2-3. シグナル伝達系分子に対する作用（マウス）¹³⁾

NCI-H3122 肺癌異種移植モデルを用い、イムノブロット法で EML4-ALK が関与する機能に関わるシグナル伝達系に対する作用を検討したところ、クリゾチニブ 50～200mg/kg/日の投与により、ALK、Erk、Akt、Stat3 及び PLC γ リン酸化に対する用量依存的な抑制作用が認められた。

EML4-ALK が関与するシグナル伝達系分子に対する作用（NCI-H3122 肺癌異種移植モデル）

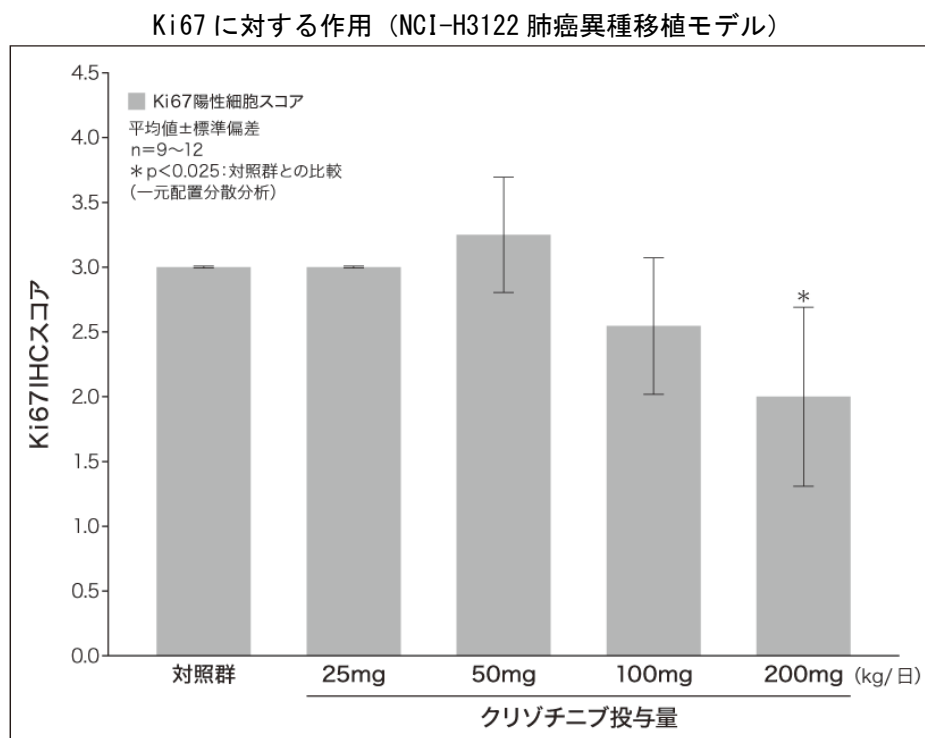


試験方法

NCI-H3122 肺癌を異種移植した胸腺欠損マウスにクリゾチニブ（50、100 及び 200mg/kg/日）もしくは溶媒を 4 日間経口投与し、最終投与 7 時間後に腫瘍組織を採取して、イムノブロット法にてシグナル伝達系分子に対するクリゾチニブの作用を評価した。

2-4. 細胞増殖マーカー (Ki67) に対する作用 (マウス) ¹³⁾

NCI-H3122 肺癌異種移植モデルを用いて、細胞増殖のマーカーである Ki67 を指標に細胞増殖阻害作用と抗腫瘍効果の関係について検討したところ、クリゾチニブ 100～200mg/kg/日の投与により、用量依存的な Ki67 の抑制作用が認められた。

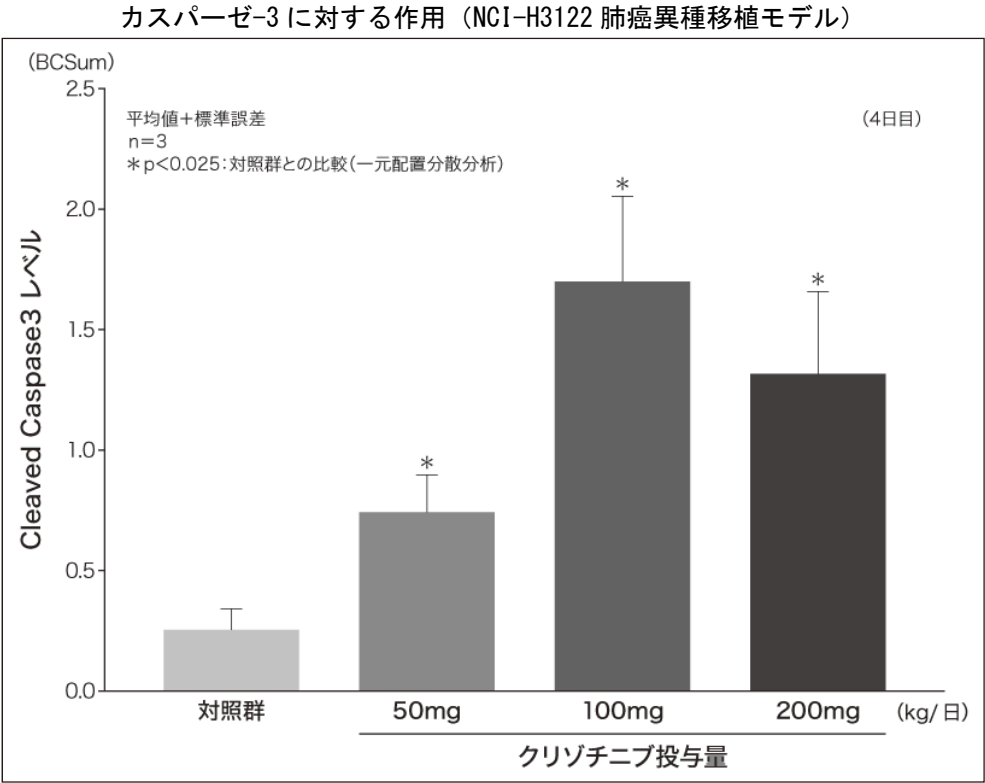


試験方法

NCI-H3122 肺癌を異種移植した胸腺欠損マウスにクリゾチニブ (25、50、100 及び 200mg/kg/日) もしくは溶媒を 14 日間経口投与し、最終投与 7 時間後に腫瘍組織を採取した。Ki67 レベルは免疫組織化学的手法で測定し、Ki67 陽性細胞数の割合を対照群と比較した。

2-5. アポトーシスマーカー（カスパーゼ-3）に対する作用（マウス）¹³⁾

NCI-H3122 肺癌異種移植モデルを用いて、アポトーシスのマーカーであるカスパーゼ-3 を指標にアポトーシス誘導作用と抗腫瘍効果の関係について検討したところ、クリゾチニブ 50～100mg/kg/日の投与によりカスパーゼ-3 の用量依存的な活性化作用がみられ、200mg/kg/日の投与によりプラトーとなった。



試験方法

NCI-H3122 肺癌を異種移植した胸腺欠損マウスにクリゾチニブ（50、100 及び 200mg/kg/日）もしくは溶媒を 4 日間経口投与し、最終投与 7 時間後に腫瘍組織を採取して、イムノブロット法にてカスパーゼ-3 活性化に対するクリゾチニブの作用を評価した。

2-6. ALK に対する有効血漿中濃度（マウス）¹³⁾

EML4-ALK 陽性の NCI-H3122 肺癌異種移植モデルにおける検討結果及び PK/PD 解析から、目標とするクリゾチニブ非結合型の有効血漿中濃度は 19～23nmol/L と算出された。

ALK に対する有効血漿中濃度

試験系	EC ₅₀ 値 nmol/L
NCI-H3122 肺癌モデルにおける経口投与時の ALK リン酸化阻害 ^{a)}	19
NCI-H3122 肺癌モデルにおける経口投与時の腫瘍増殖阻害 ^{b)}	23

※非結合型血漿中濃度：マウスの血漿蛋白結合率（96.4%）を用いて算出

a) Link モデルによる PK/PD 解析

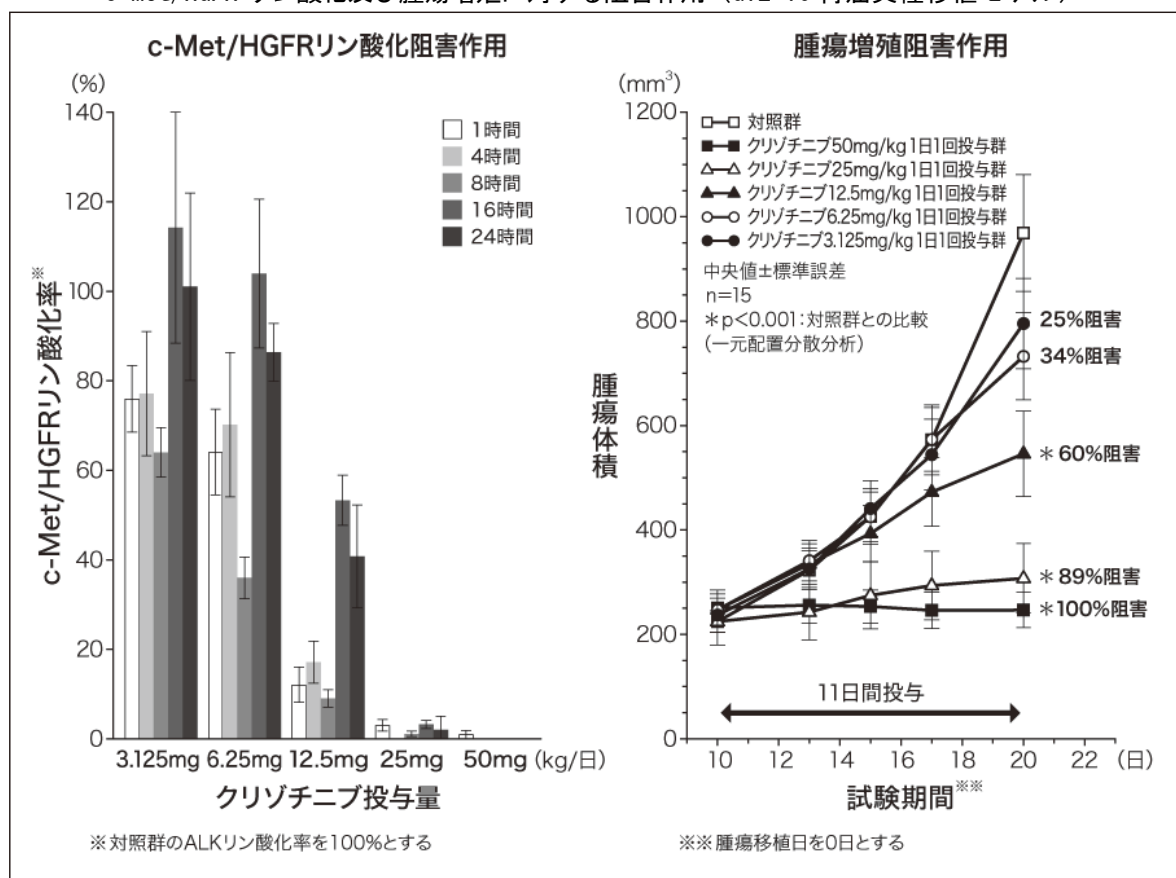
b) 間接反応モデルによる PK/PD 解析

3. c-Met 異常調節に関連する癌細胞に対するクリゾチニブの作用

3-1. c-Met/HGFR リン酸化及び腫瘍増殖に対する作用（マウス）¹³⁾

c-Met/HGFR の遺伝子発現が増幅して恒常的に活性化している GTL-16 胃癌異種移植モデルを用いて c-Met/HGFR リン酸化阻害作用と抗腫瘍効果の関係について検討したところ、クリゾチニブ 25～50mg/kg/日の投与では 24 時間にわたって c-Met/HGFR リン酸化が阻害され、腫瘍増殖を強く阻害した（腫瘍増殖阻害率：89～100%）。一方、クリゾチニブ 12.5mg/kg/日の投与ではリン酸化阻害作用が投与後の一部の時間帯に限られ（投与後 16～24 時間の阻害率：50～60%）、腫瘍増殖阻害率は 60%であった。クリゾチニブ 6.25mg/kg/日の投与ではリン酸化阻害作用は投与後 16 時間までに消失し、統計的に有意な腫瘍増殖阻害作用は認められなかった。

c-Met/HGFR リン酸化及び腫瘍増殖に対する阻害作用（GTL-16 胃癌異種移植モデル）



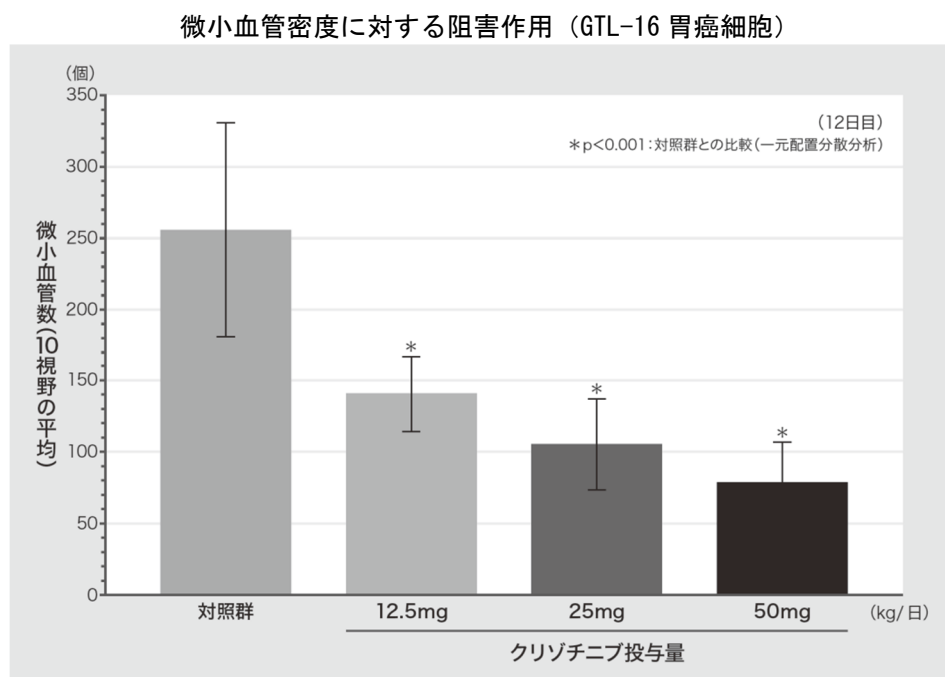
試験方法

胸腺欠損マウスにヒト GTL-16 胃癌を異種移植し、腫瘍が定着した（250mm³）マウスにクリゾチニブ（3.125、6.25、12.5、25 及び 50mg/kg/日）もしくは溶媒を 11 日間経口投与した。腫瘍増殖阻害率は、試験 20 日の腫瘍容積に基づき、以下の式で算出した。

$100 \times (1 - [(クリゾチニブ群の試験 20 日の腫瘍容積) - (クリゾチニブ群の試験 10 日の腫瘍容積)] / [(対照群の試験 20 日の腫瘍容積) - (対照群の試験 10 日の腫瘍容積)])$

3-2. 微小血管密度に対する作用（マウス）¹³⁾

GTL-16 胃癌異種移植モデルを用いて、血管新生のマーカーである CD-31 を指標に血管新生阻害作用と抗腫瘍効果の関係について検討したところ、クリゾチニブ 12.5～50mg/kg/日の投与により CD-31 陽性血管内皮細胞が用量依存的に減少し、腫瘍の微小血管密度の減少と抗腫瘍効果との用量依存的な関係が示された。

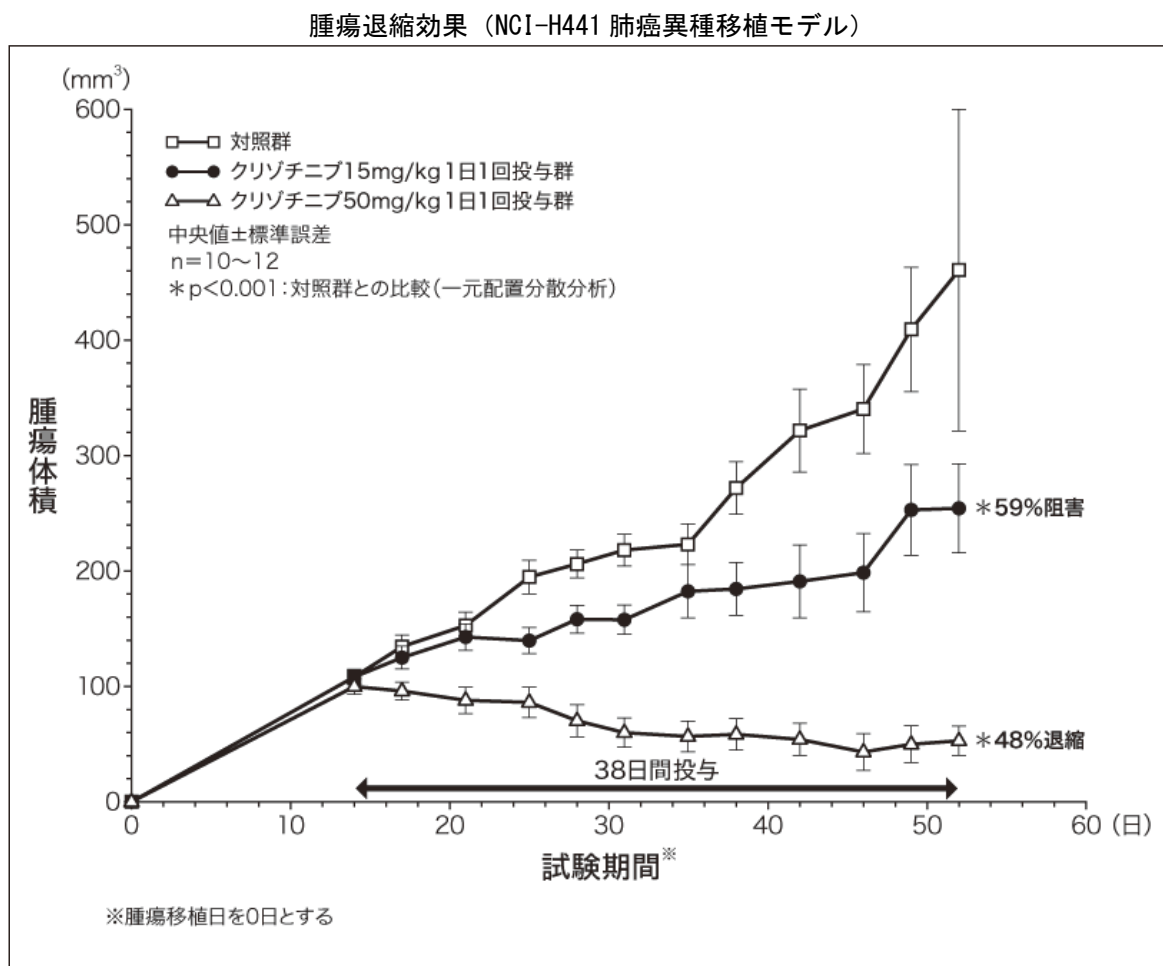


試験方法

胸腺欠損マウスに GTL-16 胃癌を異種移植し、腫瘍が定着したマウスにクリゾチニブ（12.5、25 及び 50mg/kg/日）もしくは溶媒を経口投与した。試験 12 日目の投与 4 時間後に腫瘍を採取し抗 CD-31 抗体を用いて免疫染色した。

3-3. 腫瘍退縮効果（マウス）¹³⁾

c-Met/HGFR の調節異常の関係する NCI-H441 肺癌異種移植モデル（腫瘍間質から生物学的に活性なヒト HGF を供給するためにヒト MRC5 線維芽細胞を同時移植した）を用いてクリゾチニブの抗腫瘍効果を評価したところ、クリゾチニブ 50mg/kg/日の 38 日間の投与により、11 例中 3 例で 30%以上の退縮（部分奏効）がみられ、さらに 3 例では完全奏効を示し、平均 48%の腫瘍退縮効果が認められた。



試験方法

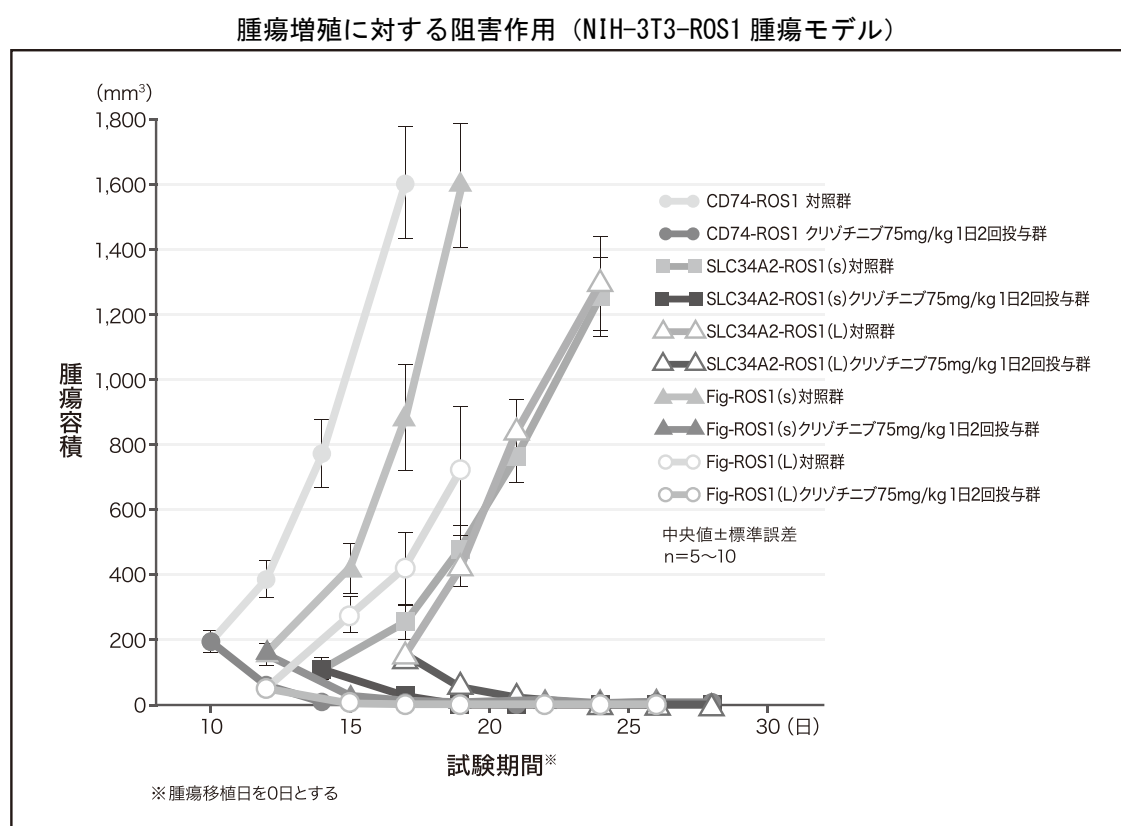
胸腺欠損マウスにヒト NCI-H441 肺癌を異種移植し、腫瘍が定着したマウスにクリゾチニブもしくは溶媒を経口投与した。腫瘍退縮率は、以下の式で算出した。

$100 \times [1 - (\text{最終腫瘍容積} / \text{投与開始時腫瘍容積})]$

4. ROS1 融合蛋白陽性癌細胞に対するクリゾチニブの作用

4-1. 腫瘍増殖に対する作用（マウス）¹²⁾

ROS1 融合遺伝子（SLC34A2-ROS1[L]、SLC34A2-ROS1[s]、CD74-ROS1、Fig-ROS1[L]、Fig-ROS1[s]）を発現させた NIH-3T3 細胞を胸腺欠損マウスに移植した。この NIH-3T3-ROS1 腫瘍モデルマウスにクリゾチニブ 75mg/kg 1 日 2 回（BID）を 11～17 日間経口投与し、抗腫瘍効果を検討したところ、すべてのマウスにおいて、溶媒対照群では急速な腫瘍増殖が認められ、クリゾチニブ投与群では投与開始後 5～7 日にほぼ完全な腫瘍の退縮が認められた。



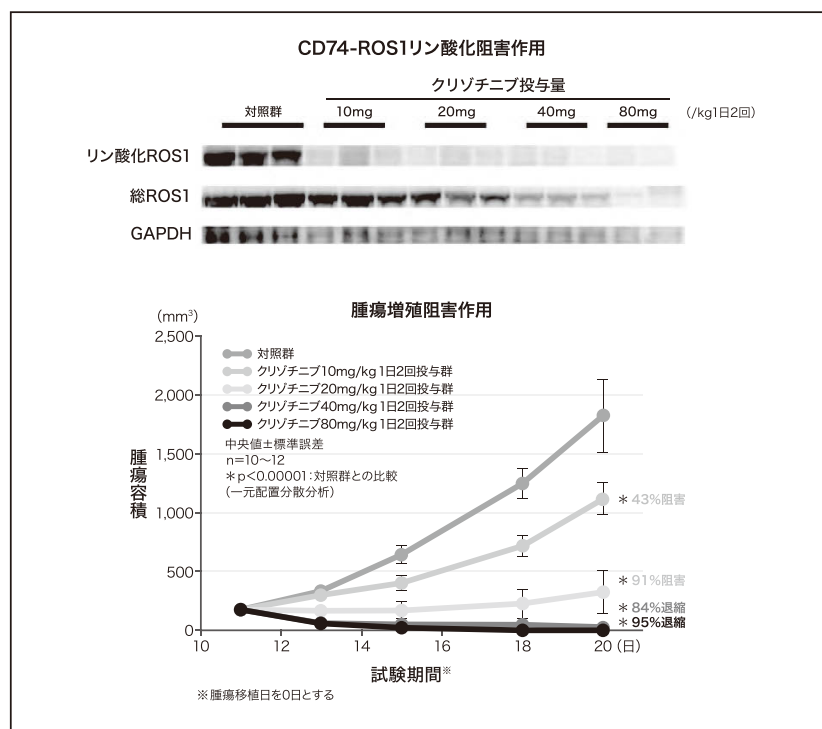
試験方法

胸腺欠損マウスに ROS1 融合遺伝子を発現させた NIH-3T3 細胞を移植し、腫瘍が定着したマウスにクリゾチニブ 75mg/kg BID を 11～17 日間経口投与した。

4-2. リン酸化阻害及び腫瘍増殖に対する作用（マウス）¹²⁾

CD74-ROS1 発現 NIH-3T3 細胞移植モデル及び SLC34A2-ROS1(L) 発現 NIH-3T3 細胞移植モデルに 10、20、40 又は 80mg/kg BID を 10～11 日間経口投与し、リン酸化阻害作用と抗腫瘍効果の関係について検討したところ、クリゾチニブは用量依存的に ROS1 のリン酸化を阻害した。また、クリゾチニブ 10 及び 20mg/kg BID では腫瘍増殖が阻害され（腫瘍増殖阻害率：34～43%及び 78～91%）、40 及び 80mg/kg BID では顕著に腫瘍が退縮した（腫瘍増殖阻害率：84～95%）。

ROS1 リン酸化及び腫瘍増殖に対する阻害作用（CD74-ROS1 発現 NIH-3T3 細胞移植モデル）



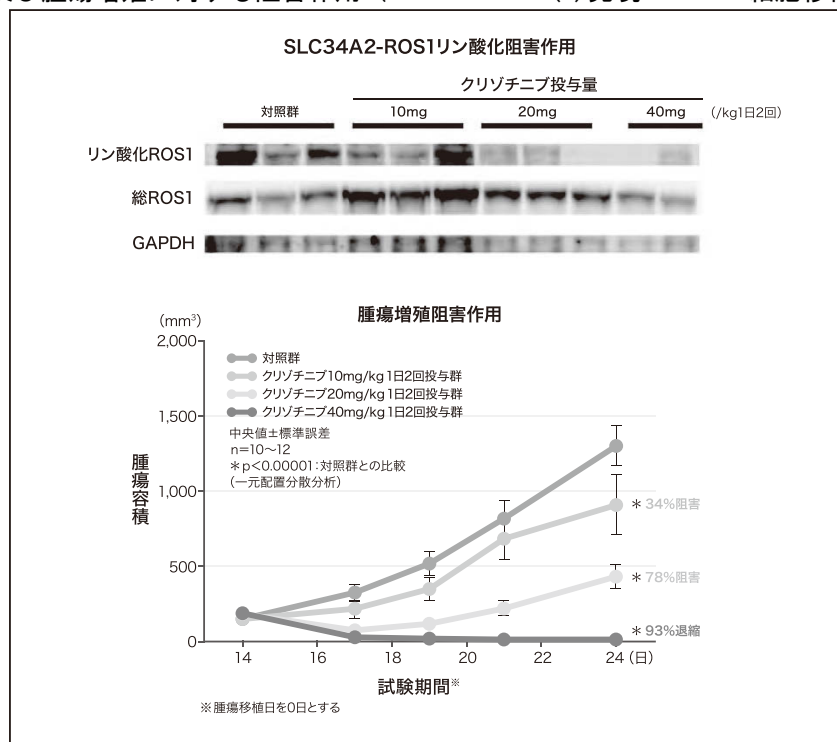
試験方法

CD74-ROS1 発現 NIH-3T3 細胞移植モデル

胸腺欠損マウスにヒト *CD74-ROS1* (s) 融合遺伝子を発現させた NIH-3T3 細胞を移植し、腫瘍が定着したマウスにクリゾチニブ 10、20、40、80mg/kg BID 又は溶媒を 10 日間経口投与した。腫瘍増殖阻害率は、試験 20 日（投与後 10 日）の腫瘍容積に基づき、以下の式で算出した。

$100 \times (1 - [(\text{クリゾチニブ群の試験 20 日の腫瘍容積}) - (\text{クリゾチニブ群の試験 11 日の腫瘍容積})] / [(\text{対照群の試験 20 日の腫瘍容積}) - (\text{対照群の試験 11 日の腫瘍容積})])$

ROS1 リン酸化及び腫瘍増殖に対する阻害作用（SLC34A2-ROS1 (L) 発現 NIH-3T3 細胞移植モデル）



試験方法

SLC34A2-ROS1 (L) 発現 NIH-3T3 細胞移植モデル

胸腺欠損マウスにヒト *SLC34A2-ROS1 (L)* 融合遺伝子を発現させた NIH-3T3 細胞を移植し、腫瘍が定着したマウスにクリゾチニブ 10、20、40mg/kg BID 又は溶媒を 11 日間経口投与した。腫瘍増殖阻害率は、試験 24 日（投与後 11 日）の腫瘍容積に基づき、以下の式で算出した。

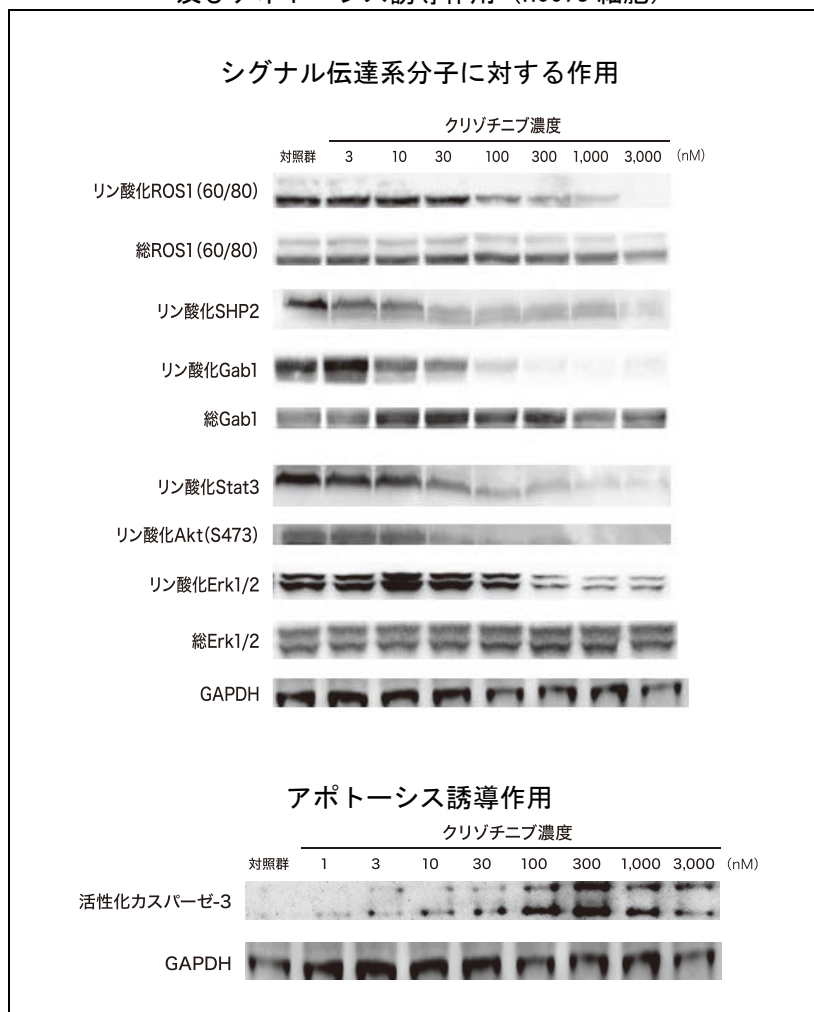
$100 \times (1 - [(\text{クリゾチニブ群の試験 24 日の腫瘍容積}) - (\text{クリゾチニブ群の試験 14 日の腫瘍容積})] / [(\text{対照群の試験 24 日の腫瘍容積}) - (\text{対照群の試験 14 日の腫瘍容積})])$

4-3. シグナル伝達系分子に対する作用及びアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)¹²⁾

HCC78 細胞を用い、ROS1 が関与するシグナル伝達系及びアポトーシスにおけるクリゾチニブの作用をイムノブロット法で評価した。HCC78 細胞をクリゾチニブで 3 時間処理したところ、クリゾチニブは、SLC34A2-ROS1 (L/s) 及び SHP2、StatTAT3、Erk1/2 及び Akt のリン酸化に対して濃度依存的な抑制作用を示した。

また、活性化カスパーゼ 3 も濃度依存的に増加したことから、クリゾチニブによりアポトーシスが誘導されたことも示された。

SLC34A2-ROS1 融合蛋白質下流のシグナル伝達系分子に対する作用 及びアポトーシス誘導作用 (HCC78 細胞)



試験方法

HCC78 細胞をクリゾチニブ 3～3000nM で 3 時間処理し、イムノブロット法にてシグナル伝達系分子に対するクリゾチニブの作用及びアポトーシス誘導作用を評価した。

4-4. ROS1 に対する有効血漿中濃度（マウス）¹²⁾

CD74-ROS1 発現 NIH-3T3 細胞移植モデル及び SLC34A2-ROS1 (L) 発現 NIH-3T3 細胞移植モデルにおける検討結果及び PK/PD 解析から、腫瘍増殖の静止（100%の腫瘍増殖阻害）が得られる濃度（非結合型血漿中濃度： C_{stasis} ）は、それぞれ 99nmol/L 及び 84nmol/L と示唆された。

ROS1 に対する有効血漿中濃度

試験系	非結合型血漿 C_{stasis} nmol/L
CD74-ROS1 発現 NIH-3T3 細胞移植モデルにおける腫瘍増殖阻害	99
SLC34A2-ROS1 (L) 発現 NIH-3T3 細胞移植モデルにおける腫瘍増殖阻害	84

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

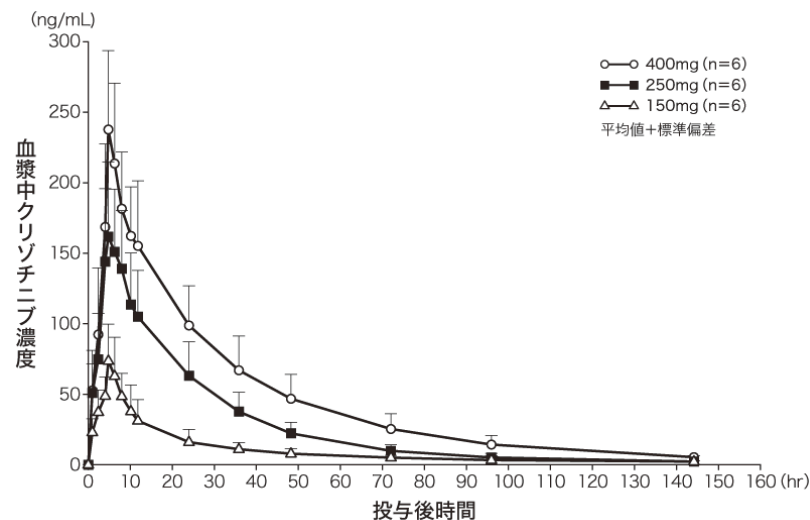
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

(健康成人被験者)⁵⁾

日本人健康成人男性（各投与群 6 例）に本剤 150^{注)}、250 及び 400mg^{注)}を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度 (C_{max}) は、73.5、164 及び 243ng/mL、血漿中クリゾチニブ濃度－時間曲線下面積 (AUC) は、1482、4020 及び 6817ng・hr/mL であった。 C_{max} 及び AUC は、150 及び 250mg では用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250 及び 400mg では用量に比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は用量間で概ね 5 時間（中央値）であり、終末相における消失半減期（平均値）は 29.1～41.1 時間であった。

健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移



健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

投与量	N	t_{max}^* (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
150mg ^{注)}	6	5.00 (5.00, 6.00)	73.5 (26)	1482 (472)	41.1 (6.8)
250mg	6	5.00 (4.00, 6.00)	164 (51)	4020 (1313)	29.9 (4.0)
400mg ^{注)}	6	5.00 (5.00, 6.00)	243 (61)	6817 (2098)	29.1 (3.6)

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。

*中央値（範囲）

注) 国内における本剤の用法及び用量：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減量する。

2) 単回及び反復投与

ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者¹⁴⁾

ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相臨床試験において日本人癌患者^{注)} (n=15) に本剤 250mg を単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。血漿中クリゾチニブ濃度は本剤 250mg 1 日 2 回反復投与後 15 日目までに定常状態に達すると考えられた。なお、本剤反復投与時に得られた見かけの経口クリアランス (平均値) は 54.7L/hr であり、単回経口投与時に得られた値 (89.3L/hr) と比べ低下した。

ALK融合遺伝子陽性の癌患者を対象として
クリゾチニブを単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

	N	$t_{\max}^*$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
単回	5	6.00 (4.00, 8.02)	131 (33)	955 (348)	3180 (1398)	39.5 (5.9)
反復	5	4.00 (0.00, 6.05)	493 (106)	4608 (467)	NC	NC

他に記載がない限り、データは算術平均 (標準偏差) で示した。NC=算出せず

単回投与時のデータは第-7 日 (導入期) の値を用いた。反復投与時のデータは第 1 サイクル第 15 日のデータを用いた。

* 中央値 (範囲)

3) 活性代謝物の速度論的パラメータ

(日本人データ)⁵⁾

日本人健康成人男性 (各投与群 6 例) に本剤 150^{注)}、250 及び 400mg^{注)} を単回経口投与^{注)} したときの血漿中 PF-0620182 の薬物動態パラメータを以下に示した。

健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の
血漿中 PF-0620182 の薬物動態パラメータの要約

投与量	N	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
150 mg	6	5.0 (4.0, 6.0)	18.1 (6.2)	199 ^{a)} (99)
250 mg	6	5.00 (4.0, 6.0)	41.5 (18)	599 (274)
400 mg	6	6.0 (5.0, 8.0)	56.6 (15)	1153 (550)

$t_{\max}$ は中央値 (範囲)、その他のパラメータは算術平均 (標準偏差) で示した。

a) n=4

(3) 中毒域

該当資料なし

注) 国内における本剤の用法及び用量: 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減量する。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

(外国人データ)¹⁵⁾

外国人健康成人 36 例に本剤 250mg を食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与^{注)}したとき、空腹時投与と比較して、クリゾチニブと高脂肪標準食の併用投与により、クリゾチニブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は約 14% 減少した。空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 85.76% [78.88%~93.25%] 及び 86.22% [77.89%~95.43%] であった。この減少の程度は、癌患者^{注)} にクリゾチニブ 250mg 1 日 2 回反復経口投与後の定常状態における曝露量の個体間の変動（海外第 I 相試験 [A8081001 試験]、 C_{max} 及び AUC_{τ} の CV*: 36~44%）に比べてわずかであったことから、食事と併用してもクリゾチニブの薬物動態に臨床的に意味のある変化が生じないことが示唆された。

*CV: 変動係数

空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
空腹時投与	135	2886
食後投与	116	2475
平均値の比 (食後投与/空腹時投与) [90%CI]	86.22% [77.89-95.43]	85.76% [78.88-93.25]

n=35~36、調整済み幾何平均値

2) 併用薬の影響

薬物相互作用

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁶⁾

臨床薬理試験におけるクリゾチニブの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

(2) 吸収速度定数¹⁶⁾

吸収速度定数 (K_a)

$$K_a = 0.817 \text{ hr}^{-1}$$

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁴⁾

日本人 *ALK* 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者 5 例にクリゾチニブ 250mg を単回経口投与^{注)}、及び 250mg 1 日 2 回反復投与（第 1 サイクル第 15 日目）したときの CL/F はそれぞれ 84.1L/hr 及び 54.5L/hr であった。

注) 国内における本剤の効能又は効果：*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、*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

国内における本剤の用法及び用量：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減量する。

(5) 分布容積

(外国人データ)¹⁷⁾

外国人健康成人 14 例を対象に本剤 50mg を静脈内単回投与^{注)}したとき、分布容積 (V_{ss}) の幾何平均値は 1772L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

(2) パラメータ変動要因

薬物動態に関する内因性要因の影響

海外第Ⅰ相試験 (A8081001 試験)、国際共同第Ⅱ相試験 (A8081005 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (A8081007 試験) から得られた 1214 例の薬物動態データから母集団薬物動態解析を行った結果、アジア人、性別、体重、クレアチニンクリアランス及び総ビリルビンが統計学的に有意な共変量として本剤の薬物動態モデルに組み込まれたが、本剤の全身曝露量 (定常状態における AUC) に大きく影響する共変量はアジア人のみであり、アジア人における本剤の全身曝露量はアジア人以外と比較して約 25% 大きい値であった。しかし、本剤の薬物動態の個体間変動は中等度であり (40~52%)、これらの共変量で説明される本剤の薬物動態の個体間変動は小さいことから (5% 未満)、これらの共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

(社内資料)

4. 吸収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 吸収率

バイオアベイラビリティ

(外国人データ)¹⁷⁾

外国人健康男性 14 例 (白人 13 例、その他の人種 1 例) に、非盲検、無作為化、2 投与期、2 処置、2 投与順、クロスオーバー単回投与試験として、クリゾチニブ 250mg 錠の単回経口投与^{注)}とクリゾチニブ静脈注射用製剤の 50mg 静脈内投与^{注)}を実施した。その結果、静脈内投与に対するクリゾチニブ 250mg 単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約 43% であった。

注) 国内における本剤の効能又は効果: *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、*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

国内における本剤の用法及び用量: 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減量する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ¹⁸⁾

雄の有色ラット（Long Evans）に¹⁴C-標識クリゾチニブを10mg/kgで単回経口投与したときの組織分布を定量オートラジオグラフィで最長投与後168時間まで検討した結果、¹⁴C-標識クリゾチニブ由来の放射能は投与後1時間には組織に広範に分布した。脳及び脊髄中の放射能濃度は定量下限（45ng eq. /g）以下であったことから、中枢への放射能の移行はわずかであり、クリゾチニブ及びその代謝物は血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ラット、ウサギにおけるデータ

クリゾチニブの胎盤通過性は検討していないが、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児への影響（胎児体重の減少）が認められ、クリゾチニブ又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられる。（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ

「VII-5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞ラットにおけるデータ¹⁸⁾

雄の有色ラット（Long Evans）に¹⁴C-標識クリゾチニブを10mg/kgで単回経口投与したときの組織分布を定量オートラジオグラフィで最長投与後168時間まで検討した。また、投与後336及び504時間の眼における放射能濃度を液体シンチレーション計測法で測定した。

¹⁴C-標識クリゾチニブ由来の放射能は投与後1時間には組織に広範に分布し、各組織をはじめ胆汁及び尿中などに放射能が認められた。ほとんどの組織において放射能濃度は投与後4～8時間に最高値に到達した。多くの組織で血液中放射能濃度より高い放射能濃度が認められたことは、クリゾチニブの分布容積が大きいことと一致した。排泄物を除いては、肝臓、ブドウ膜、副腎、小腸及び下垂体に高い放射能濃度が認められた。¹⁴C-標識クリゾチニブ由来の放射能は眼組織や有色皮膚などの色素含有組織に対して顕著な親和性を示した。眼組織からの放射能の消失は $t_{1/2}$ が24日（576時間）と緩やかであったが、組織との会合様式は可逆的と考えられた。同様に、有色皮膚からの消失は白色皮膚と比較して顕著に遅かった。色素含有組織への高い親和性はクリゾチニブなどの脂溶性の塩基性化合物において一般的に認められるもので、メラニンとの可逆的な結合に起因していると考えられた。メラニンとの結合は眼における毒性を直接的に示唆するものではないと考えられている¹⁹⁾。脳及び脊髄中の放射能濃度は定量下限（45ng eq. /g）以下であったことから、中枢への放射能の移行はわずかであり、クリゾチニブ及びその代謝物は血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた。投与後48時間までは多くの組織において放射能濃度の持続が認められ、投与後168時間では17組織で定量下限値を超える放射能が検出された。しかしながら、メラニン含有組織以外では下垂体と精巣を除くすべての組織において、投与後168時間の放射能濃度は C_{max} の10%以下まで低下した。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)²⁰⁾

in vitro のクリゾチニブ（濃度範囲 225～9000ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率（平均値）は 91% であった。

6. 代謝

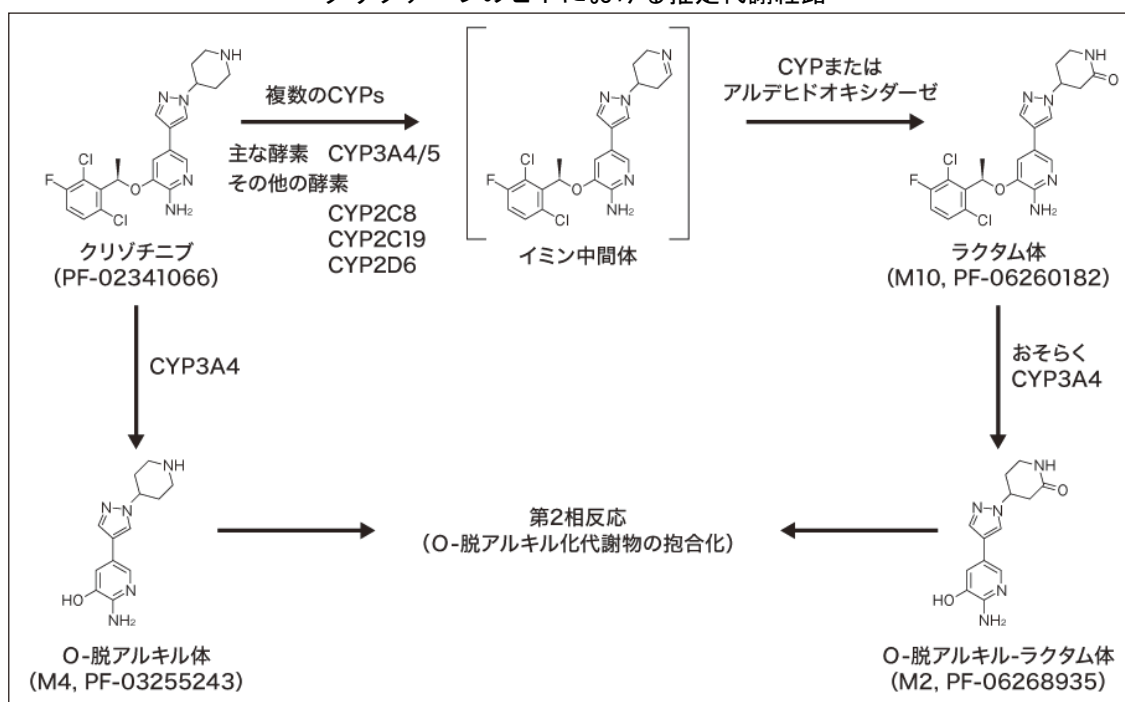
(1) 代謝部位及び代謝経路

(*in vitro*)^{21)、22)}

クリゾチニブは肝臓で代謝される。

また、健康男性被験者 6 例を対象として、¹⁴C-標識クリゾチニブ 250mg を単回経口投与^{注)} したときの試験結果から、ヒトにおけるクリゾチニブの主な代謝経路はピペリジン環の酸化及び *o*-脱アルキル化であったことが示された。

クリゾチニブのヒトにおける推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

(*in vitro*)²²⁾

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系酵素を用いた *in vitro* 代謝試験の成績から、クリゾチニブの代謝に関与する主要代謝酵素は CYP3A4/5 であり、CYP3A はラクタム体及び *o*-脱アルキルラクタム体の生成にも主に関与している薬物代謝酵素と考えられた。また、ラクタム体の生成には、まず CYP (主として CYP3A4/5) によりクリゾチニブのピペリジン環が酸化されイミン中間体が生成し、その後アルデヒド酸化酵素により中間体が酸化されてラクタム体が生成する、2 段階の反応が関与しているものと考えられた。

注) 国内における本剤の用法及び用量：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減量する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)¹⁷⁾

外国人健康成人男性被験者 14 例を対象として、クリゾチニブ経口投与と静脈内投与^{注)}を比較したところ、クリゾチニブに対する代謝物の比が経口投与に比べ静脈内投与で低かったことから、代謝物の形成には初回通過効果が関与していることが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人データ)^{11)、21)}

外国人健康成人男性被験者 6 例を対象として、¹⁴C-標識クリゾチニブ (100 μ Ci) を 250mg の用量で単回経口投与^{注)}後、血漿、尿及び糞中の代謝物の構造を推定した結果、多様な主代謝物や副次的代謝物などに代謝されることが明らかにされた。

プールした血漿の代謝物の分析結果から、血漿中の主な放射能の成分はクリゾチニブの未変化体及びクリゾチニブラクタム代謝物 (PF-06260182、M10) であり、それぞれ循環血中放射能の 33% 及び 10% を占めた。

クリゾチニブラクタム代謝物は主要な循環代謝物である。この代謝物は *in vitro* で ALK 及び c-Met/HGFR に対して阻害活性を示すが、その臨床上的重要性は現在検討中である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²¹⁾

尿中、糞中

(2) 排泄率

(外国人データ)²¹⁾

外国人健康成人被験者 6 例に ¹⁴C-標識クリゾチニブ 250mg を単回投与^{注)}したとき、投与 480 時間までに、投与放射能の 63% が糞中、22% が尿中に排泄された。また、糞及び尿中に排泄されたクリゾチニブの未変化体は、それぞれ投与量の 53% 及び 2.3% であった。

(3) 排泄速度¹⁴⁾

癌患者^{注)}にクリゾチニブを空腹時単回経口投与^{注)}した結果、投与後 4 時間 (中央値) に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達した。 C_{max} に達した後、血漿中クリゾチニブ濃度は多相性の消失過程を示し、終末半減期 (平均値) は約 42 時間 (n=31) であった。

8. トランスポーターに関する情報^{23)、24)}

(*in vitro*)

クリゾチニブ 0.1~20 μ mol/L の濃度範囲で、Caco-2 細胞でのジゴキシシン (5 μ mol/L) 排出に対する阻害作用を評価した結果、クリゾチニブによるジゴキシシン排出に対する IC_{50} 値は 5.8 μ mol/L であった。

また、有機イオントランスポーター (hOAT1、hOAT3、hOCT1 又は hOCT2) に対する阻害作用を評価した結果、クリゾチニブによる hOCT1 及び hOCT2 に対する IC_{50} 値は、それぞれ 2.4 μ M 及び 0.22 μ M

注) 国内における本剤の効能又は効果: 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、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

国内における本剤の用法及び用量: 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減量する。

であった。なお、クリゾチニブは hOAT1 及び hOAT3 を阻害しなかった。
したがって、P-糖蛋白 (Pgp)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1 又は OCT2 の基質となる薬
剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。
In vitro 試験から、本剤は P-糖蛋白 (Pgp) 基質であることが示唆された²⁵⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

(外国人データ)²⁶⁾

重度の腎機能障害を伴う被験者 (クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満) に本剤 250mg を単回
経口投与^{注)} したときの C_{max} 及び AUC は、腎機能正常被験者 (クレアチニンクリアランスが 90mL/分
以上) と比べてそれぞれ 1.3 倍及び 1.8 倍大きかった。

(2) 肝機能障害患者

(外国人データ)²⁷⁾

NCI-ODWG 基準により分類した肝機能の異なる進行癌患者に本剤を反復経口投与したときの定常状
態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約を下表に
示した。

肝機能の異なる進行癌患者にクリゾチニブを反復経口投与したときの
定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約

パラメータ (単位)	A1 群	A2 群	B 群	C 群	D 群
総クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C_{max} (ng/mL)	375.1 (50)	283.9 (65)	342.1 (68)	408.3 (56)	272.4 (29)
AUC_{daily} (ng・hr/mL)	7107 (48)	5422 (66)	6476 (73)	8108 (58)	4596 (63)
t_{max}^* (hr)	4.0 (0.98-4.0)	4.0 (1.0-6.0)	4.0 (1.7-11)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.1)
CL/F (L/hr)	70.39 (48)	73.79 (66)	77.21 (73)	49.26 (58)	54.36 (63)
蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
$C_{max, u}$ (ng/mL)	13.59 (41)	8.703 (74)	14.77 (93)	16.96 (56)	9.608 (34)
$AUC_{daily, u}$ (ng・hr/mL)	257.7 (38)	166.1 (73)	279.4 (95)	337.0 (59)	161.9 (48)
CL/F _u (L/hr)	1940 (38)	2407 (73)	1791 (95)	1188 (59)	1542 (47)

A1 群 (n=8) : 肝機能正常 (クリゾチニブ 250mg を 1 日 2 回反復経口投与)

A2 群 (n=9) : 肝機能正常 (クリゾチニブ 200mg を 1 日 2 回反復経口投与)^{注)}

B 群 (n=10) : 軽度の肝機能障害 (クリゾチニブ 250mg を 1 日 2 回反復経口投与)

C 群 (n=8) : 中等度の肝機能障害 (クリゾチニブ 200mg を 1 日 2 回反復経口投与)^{注)}

D 群 (n=6) : 重度の肝機能障害 (クリゾチニブ 250mg を 1 日 1 回反復経口投与)^{注)}

他に記載がない限り、データは幾何平均値 (幾何%変動係数) で示した。

*中央値 (範囲)

注) 国内における本剤の用法及び用量 : 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減量する。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。〔7、8.1、9.1.1、11.1.1 参照〕

<解説>

患者の安全確保並びに適正使用の観点から、副作用発現時等の緊急時に十分な対応ができる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例を慎重に選択する必要があることから設定した。治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分に説明し、同意を得られた患者に対して本剤を投与すること。

海外第Ⅰ相試験¹⁾及び国際共同第Ⅱ相2試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相2試験^{3)、7)}において、1796例中37例(2.1%)に間質性肺疾患の副作用が報告され、死亡に至った肺臓炎(グレード5)が4例、死亡に至った間質性肺疾患(グレード5)が1例報告されている。

本剤の投与に関連する間質性肺疾患の発現を予測することは困難であるため、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状^{28)、29)}を確認し、胸部CT検査等を実施することにより観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

1.3 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
[7.、8.2、11.1.2 参照]

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾及び国際共同第Ⅱ相2試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相2試験^{3)、7)}において、1796例中608例(33.9%)に肝機能障害の副作用が報告されている(Hy's Lawの基準³⁰⁾に該当する可能性のある肝機能障害の症例を含む)。さらに死亡に至った肝不全(グレード5)を発現した症例が1例みられた。また、市販後に、劇症肝炎があらわれ死亡に至った症例が報告されている。

肝機能障害の初期症状としては、倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、かゆみ、吐き気・嘔吐等³¹⁾がみられるが、症状があらわれずに肝機能検査値のみが異常を示すこともある。そのため、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

<参考>

Hy's Law の概念³²⁾

ある薬剤がある対象集団で、総ビリルビンが正常上限の2倍以上、トランスアミナーゼ上昇が正常上限の3倍以上の薬剤性肝障害が1例以上に認められた場合、より大規模な対象においても、ある対象集団での発生割合の10分の1以上の頻度で、重篤な薬剤性肝障害が起こるといわれている。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤成分に対する既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

2.2 ロミタピドを投与中の患者 [10.1参照]

<解説>

ロミタピドメシル酸塩の添付文書[2019年5月作成(第1版、承継に伴う作成)]では、「禁忌」及び「併用禁忌」の項において中程度又は強いCYP3A阻害剤との併用に関して注意喚起され、「併用禁忌」の項の中程度のCYP3A阻害剤の具体的な薬剤名として本剤が記載された。今般、相互作用を生じる医薬品が互いに禁忌となるよう整合性を図るために、本剤添付文書の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にロミタピドとの併用に関する記載を追記し、注意喚起を行うこととした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）、動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（ A-aDO_2 ）、肺拡散能力（ DL_{CO} ）等の検査を行うこと。間質性肺疾患の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1. 2、7、9. 1. 1、11. 1. 1 参照]

<解説>

海外第 I 相試験¹⁾、国際共同第 II 相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第 III 相 2 試験^{3)、7)}において、本剤による間質性肺疾患及び肺臓炎の副作用が報告されている。間質性肺疾患の早期発見のため、問診により息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無等の初期症状を確認し、胸部 CT 検査等の画像検査を実施するなど、十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（ PaO_2 : Oxygen Partial Pressure）、動脈血酸素飽和度（ SpO_2 : Pulse Oximeter Oxygen Saturation）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（ A-aDO_2 : Alveolar Arterial Difference of Oxygen Pressure）、肺拡散能力（ DL_{CO} : Carbon Monoxide Diffusing Capacity）等の呼吸機能検査²⁸⁾を実施すること。

（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（各副作用の発現頻度は、「VIII-8. 副作用」の項参照）

8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1. 3、7、11. 1. 2 参照]

<解説>

海外第 I 相試験¹⁾、国際共同第 II 相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第 III 相 2 試験^{3)、7)}において、ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン、 Al-P 等の上昇を伴う肝機能障害及び死亡に至った肝不全の症例が報告されている。また、市販後に、劇症肝炎があらわれ死亡に至った症例が報告されている。

ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした海外第 I 相試験、国際共同第 II 相試験、及び国際共同第 III 相 2 試験における ALT (GPT) 上昇及び AST (GOT) 上昇等を含むトランスアミナーゼ上昇は 1669 例中 499 例 (29.9%) に認められ、初回発現までの期間中央値は投与開始後 22 日（範囲: 1~1057 日）、持続期間中央値は 85 日（範囲: 1~1526 日）であった。

ROSI 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験におけるトランスアミナーゼ上昇は 127 例中 67 例 (52.8%) に認められ、初回発現までの期間中央値は投与開始後 28 日（範囲: 4~477 日）、持続期間中央値は 30 日（範囲: 1~365 日）であった。

本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を実施すること。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 QT 間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔7.、9.1.2、10.2、11.1.3 参照〕

＜解説＞

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、心電図 QT 延長、徐脈の副作用が報告されている。

ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験で規定された心電図の評価では、大部分の患者で QTc 間隔の最大値は 450msec であったものの、QTc 間隔の最大値が 500msec 以上又はベースラインからの最大変化量が 60msec 以上を示した患者が 255 例中 10 例報告され、このうちの 4 例 (1.6%) は本剤との因果関係が否定できず、そのうちの 1 例はグレード 3 の事象であった。これらの QT 間隔延長はいずれも症状を伴っていなかった。一方、心電図 QTc データの中心傾向の解析から、QTc の両側 90%CI の上限の最大値は 20msec 未満であることが示され、臨床推奨用量での本剤の使用は臨床的に意味のある QTc 間隔への影響を及ぼす可能性が低いことが示されている。また、線形混合効果モデルを用いた血漿中クリゾチニブ濃度-QTc の解析結果からは、血漿中クリゾチニブ濃度と QTc との間に関係が認められたものの、QTc 延長の予測値は小さく (10msec 未満)、臨床推奨用量においては臨床的に意味のある QT 延長は予期されないことが示唆された。

しかしながら本剤投与前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなどにより患者の状態を十分に観察すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.4 血液障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.4 参照〕

＜解説＞

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、1796 例中 380 例 (21.2%) に好中球減少症、256 例 (14.3%) に白血球減少症、81 例 (4.5%) にリンパ球減少症、54 例 (3.0%) に血小板減少症が報告されている。これらの試験において、好中球減少症はグレード 3 又は 4 の副作用で発現例数の多かった事象の 1 つであった。本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど観察を十分に行うこと。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.5 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。また、視覚障害の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

＜解説＞

自動車運転及び機械操作に及ぼす本剤の影響を評価する試験は実施していない。

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、1796 例中 1059 例 (59.0%) に視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等の視覚障害が報告されている。本剤投与中の自動車運転等危険を伴う機械操作について注意するよう患者を指導すること。（各副作用の発現頻度は、「VIII-8. 副作用」の項参照）

また、視覚障害の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [1. 2、7.、8. 1、11. 1. 1 参照]

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、本剤による肺臓炎及び間質性肺疾患の副作用が報告されている。他剤（EGFR チロシンキナーゼ阻害剤）の製造販売後調査では、間質性肺疾患の合併又は既往歴を有する患者に間質性肺疾患の発現リスクが高い傾向がみられている。間質性肺疾患の合併又は既往歴を有する患者に対する本剤の投与は慎重に行う必要があるために設定した。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が起こるおそれがある。 [7.、8. 3、10. 2、11. 1. 3 参照]

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、1796 例中 57 例（3. 2%）に QT 間隔延長の副作用が報告されている。57 例中 21 例はグレード 3 の事象であり、36 例はグレード 1 又は 2 の事象であった。QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者に対する本剤の投与は慎重に行う必要があるために設定した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [16. 6. 1 参照]

<解説>

重度及び末期の腎機能障害患者については十分なデータが得られていない。

重度の腎機能障害のある患者に対しては、本剤の投与は慎重に行うよう注意喚起するために設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2 参照]

<解説>

肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していないが、海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相試験²⁾、⁴⁾、及び国際共同第Ⅲ相試験³⁾、⁷⁾において、1796例中509例(28.3%)にアラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT(GPT))増加、396例(22.0%)にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST(GOT))増加が報告されている。また、本剤は主に肝臓で代謝されることを考慮し、肝機能障害のある患者に対する本剤の投与は慎重に行う必要があるために設定した。

また、肝機能障害の程度が、クリゾチニブの薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価した試験の結果を受け、中等度以上の肝機能障害患者に対する注意喚起を行うこととした。

(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅶ-10. (2) 肝機能障害患者(外国人データ)」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

<解説>

「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60mg/kg/日(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等)反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた³³⁾。
[9.4 参照]

<解説>

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

ラット及びウサギにクリゾチニブ200mg/kg/日投与及び60mg/kg/日(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等)投与した胚・胎児発生に関する試験において、胎児体重減少(対照群と比較して-6.2~-9.1%)が認められた³³⁾。動物実験結果からは、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を与えるおそれがあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与する際には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

<解説>

クリゾチニブ及びその代謝物の母乳中への移行性についての試験は実施していないため不明である。したがって、授乳中の女性への本剤の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）に基づき設定した。

本剤の小児患者における安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施していない。そのため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）に従い、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は CYP3A4/5 により代謝され、CYP3A に時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている³⁴⁾。また、CYP2B6 に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6 の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤は P-糖蛋白 (Pgp)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1 及び OCT2 に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT1 又は OCT2 の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある^{23, 24)}。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド (ジャクスタピッド) [2.2 参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。	本剤が CYP3A の阻害剤であることから、ロミタピドの代謝が阻害される。

<解説>

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムの AUC 及び C_{max} はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ 3.7 倍及び 2.0 倍となった ³⁵⁾ 。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤が CYP3A の阻害剤であることから、CYP3A の基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール等	本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} は単独投与と比べそれぞれ 57% 及び 33% 増加した ³⁶⁾ 。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、左記のような CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} は単独投与と比べそれぞれ 84% 及び 79% 低下した ³⁷⁾ 。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、左記のような CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 [7.、8.3、9.1.2、11.1.3 参照]	QT 間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

<解説>

1. CYP3A の基質となる薬剤

ミダゾラム³⁵⁾

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 14 例にクリゾチニブ 250mg BID を投与し、ミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤の影響を評価した。クリゾチニブ 250mg BID 28 日間反復投与後にミダゾラム 2mg^{*)} を単回併用投与したとき、ミダゾラム 2mg 単独投与時と比べてミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の値は、それぞれ 3.65 倍及び 2.02 倍であった。

本剤は CYP3A を阻害することから、CYP3A の基質^(参考) となる薬剤との併用により、併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。そのため、CYP3A の基質となる薬剤と本剤の併用は可能な限り避けること。

血漿中ミダゾラム薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	投与前		投与後		調整済み 幾何平均値の比 (投与後/投与前)	比の 90%信頼区間
	N	調整済み 幾何平均値	N	調整済み 幾何平均値		
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	14	32.1	8	117	3.65	(2.63-5.07)
C_{max} (ng/mL)	14	12.8	8	25.8	2.02	(1.39-2.92)

N：被験者数

(参考)

基質：酵素の作用を受けて化学反応を起こす物質

医薬情報担当者用語集（改訂第 6 版）からの抜粋

*) ミダゾラム 2mg 経口剤は本邦未承認の剤形である。

2. CYP3A 阻害剤

イトラコナゾール³⁶⁾

進行癌患者 11 例に試験処置及び対照処置を施行し、クリゾチニブの反復投与時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響を検討した。

- 処置 A（試験処置）：サイクル 1 の第 1 日からサイクル 1 の第 15 日までクリゾチニブ 250mg QD 反復経口投与し、サイクル 1 の第 1 日からサイクル 1 の第 16 日（サイクル 1 の第 16 日のクリゾチニブの投与前）までイトラコナゾール 200mg QD 反復経口投与する。
- 処置 B（対照処置）：サイクル 1 の第 16 日からサイクル 2 の第 1 日までクリゾチニブ 250mg QD 反復経口投与する。

クリゾチニブ単独反復投与時と比較して、イトラコナゾール併用時のクリゾチニブ反復投与時のクリゾチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} は、57.4%及び 32.8%増加した。

本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。そのため、本剤と併用する場合には、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤の使用を考慮すること。もし CYP3A 阻害剤と併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

注) 国内における本剤の用法及び用量：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減量する。

血漿中クリゾチニブ薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比 (%) (試験処置/対照処置)	比の 90%信頼区間
	試験処置 (n=10)	対照処置 (n=10)		
AUC _{tau} (ng・hr/mL)	6497.35	4128.02	157.40	(136.89, 180.97)
C _{max} (ng/mL)	345.19	259.92	132.81	(119.10, 148.10)

試験処置 (処置 A) : クリゾチニブ 250mg QD+イトラコナゾール 200mg QD、

対照処置 (処置 B) : クリゾチニブ 250mg QD

3. CYP3A 誘導剤

リファンピシン³⁷⁾

進行癌患者 10 例にクリゾチニブ 250mg BID をサイクル 1 の第 1 日からサイクル 1 の第 15 日まで単独反復投与した後に、クリゾチニブ 250mg BID とリファンピシン 600mg QD をサイクル 1 の第 16 日からサイクル 2 の第 1 日まで併用反復投与し、クリゾチニブの反復投与時の薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を検討した。クリゾチニブ単独反復投与時と比較して、リファンピシン併用時のクリゾチニブ反復投与時のクリゾチニブの AUC_{tau} 及び C_{max} は、84.4%及び 79.4%減少した。

したがって、CYP3A 誘導剤との併用により本剤の反復投与時の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。本剤と併用する場合には CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤の使用を考慮すること。

血漿中クリゾチニブ薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	調整済み幾何平均値		幾何平均値の比 (試験処置/対照処置)	比の 90%信頼区間
	試験処置	対照処置		
AUC _{tau} (ng・hr/mL)	484	3110	0.156	(0.109-0.223)
C _{max} (ng/mL)	67.4	326	0.206	(0.146-0.292)

試験処置 : クリゾチニブ 250mg BID+リファンピシン 600mg QD

対照処置 : クリゾチニブ 250mg BID

4. QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

イミプラミン、ピモジド等

本剤とこれらの薬剤との相互作用に関する臨床及び基礎データはないが、いずれの薬剤も QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により QT 間隔延長を増強する可能性があることから設定した。

注) 国内における本剤の効能又は効果 : 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、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

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（2.1%）

死亡に至った症例も報告されている。[1.2、7.、8.1、9.1.1 参照]

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相2試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相2試験^{3)、7)}において1796例中37例（2.1%）に間質性肺疾患の副作用が報告され、死亡に至った肺臓炎（グレード5）が4例、死亡に至った間質性肺疾患（グレード5）が1例報告されている。

本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

ALK融合遺伝子陽性の進行NSCLC患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験において2011年12月時点までに得られた日本人症例4例の概要を次頁に示す。

【症例の概要】

症例 1 (ALK 融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者) 副作用名：肺臓炎

患者背景		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症) [既往歴]		経過及び処置	転帰
男性 30 歳代	非小細胞肺癌 (疲労、発声障害、 疼痛、貧血、低アル ブミン血症、血中 AL-P 増加、ALT 増 加、呼吸困難) [盲腸炎、胸膜癒着 術]	250mg BID 9 日間	喫煙歴：29 本/日、20 年間 前治療：一次治療として、カルボプラチン＋パク リタキセル、2 コース 投与 1 日目 (投与開始日) 酸素飽和度 92% (room air)、深呼吸して 94% (room air)。症状緩和目的にて在宅酸素を導入。 本剤 250mg 1 日 2 回の投与開始。 投与 8 日目 酸素飽和度 91～92% (room air)。画像上、右肺 は clear、左肺もやや air 入り認められた。 投与 9 日目 同日朝に本剤を内服、酸素飽和度 94～95% (O₂ : 2L、カニユラ)。呼吸苦の訴えなし。 同日午後、酸素飽和度 66% (O₂ : 2L、カニユラ)、 O₂ : 10L マスクに変更し、酸素飽和度 93% に。胸 部 CT にて左肺原発巣は著明に縮小、右肺に広汎な 浸潤影、スリガラス陰影を認めた。本剤及び他の 内服薬を中止。ステロイドパルス療法開始。シブ ロフロキサシン、ペンタミジンイセチオン酸塩の 投与開始。 中止 1 日後 吸気・呼気に Coarse crackle (水泡音) を聴取。 酸素飽和度 90～91% (O₂ : 15L、リザーバ)。 中止 2 日後 ステロイドパルス療法に反応を示し、酸素必要量 の減少を認めた。 中止 3 日後 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 120mg/日の投与開始。 中止 5 日後 患者の呼吸状態が悪化。2 回目のステロイドパル ス療法を開始。酸素飽和度 83～98% (O₂ : リザー バ最大)。 中止 7 日後 酸素化の改善。酸素飽和度 96% (O₂ : 7L)。 中止 9 日後 患者の呼吸状態が再増悪。左肺呼吸音消失。3 回 目のステロイドパルス開始。酸素飽和度 86～99% (O₂ : 15L、リザーバ)。 中止 11 日後 治療への反応が乏しく、酸素はリザーバ最大下で 80～92% と厳しい状態。以降も急速に悪化。 中止 12 日後 死亡。 ＜病理組織診結果＞ 右肺の肺組織所見：びまん性肺胞障害 (Diffuse alveolar damage : DAD) のスペクトラムに入る所 見と考える。	死亡
臨床検査値 (本剤投与 9 日目) :				
BNP : 11.0 (基準値 : 20.0 未満)、KL-6 : 997 (基準値 : 500 未満)、サイトメガロウイルス IgM : 0.77 ; 陰性 (基準値 : 0.80 未満)、 β -D グルカン : 7.0 未満 (基準値 : 11.0 以下)、SP-D : 95.2 (基準値 : 110 未満)				
併用薬 : ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェン、ランソプラゾール、モルヒネ硫酸塩水和物、モルヒネ塩酸塩水和物、塩酸メトクロプラミド、濃グリセリン・果糖				

症例 2 (ALK融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者) 副作用名：間質性肺疾患

患者背景		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症) [既往歴]		経過及び処置	転帰
女性 30 歳代	非小細胞肺癌 (癌疼痛、皮膚乾燥、悪心、季節性アレルギー、アトピー性皮膚炎、喘息)	250mg BID 8 日間 150mg BID 39 日間	原発巣：肺上葉、縦隔リンパ節転移あり 喫煙歴：なし 前治療歴： シスプラチン＋ペメトレキセド 1 コース カルボプラチン＋ペメトレキセド 5 コース 前治療期間中に肺障害なし 放射線治療歴なし 本剤服用開始 (250mg BID)。 投与 1 日目 (投与開始日) 投与 8 日目 投与 28 日目 投与 65 日目 投与 66 日目 中止 2 日後 中止 3 日後 中止 4 日後 中止 11 日後 中止 17 日後 Grade3 の薬疹が出現、本剤は同日より休薬。 薬疹の回復により本剤は 150mg BID に減量して投与再開。投与再開後も腫瘍熱と思われる発熱がありプレドニゾロンにて対応。プレドニゾロンの投与量は漸次減量。 38 度台の発熱あり。 発熱が続くため外来受診。体温 37.5 度。胸部 X 線検査結果及び CRP 上昇から肺炎と考えられ、同日入院。セフェピム塩酸塩水和物及び輸液の投与開始。本剤は同日より中止。SpO₂ 98%。 SpO₂ 98%、セフェピム塩酸塩水和物の投与は同日にて終了。 単純 CT 検査を実施。画像所見より癌性リンパ管症もしくは薬剤性肺炎の可能性が考えられた。 TBLB (経気管支肺生検) を実施。同日夜に体温が 40 度まで上昇。プレドニゾロン (15mg/day) の投与開始。 TBLB の結果が判明し、病理組織から腫瘍の転移を含む悪性像は認められず、肺泡隔壁の肥厚、軽度のリンパ節浸潤があり、これらは間質性肺炎の像であり、サイトメガロウイルス (CMV) の封入体も認められず。また、気管支肺胞洗浄 (BAL) の細菌検査の結果も陰性であったことから、薬剤性間質性肺炎との最終診断が行われ、本患者は治験中止となった。 プレドニゾロン投与は継続しているものの (10mg/day)、2011/07/01 以降の SpO₂ が安定していたため、間質性肺炎は回復したと判断された。	回復
臨床検査値： (投与中止 3 日後) β-D-グルカン：2.99 以下、KL-6：618 (投与中止 4 日後) マイコプラズマ (CF)：4 倍未満 (上限値：4 倍)、カンジダ抗原：陰性、SP-D：22.0ng/mL (上限値：110.0ng/mL)、クラミジア・ニューモニエ IgA：陰性、クラミジア・ニューモニエ IgG：陰性、アスペルギルス抗原：陰性、CMV 抗原 (C7-HRP)：陰性、一般細菌検査 (気管支吸引痰)：起炎菌を認めず、抗酸菌検査 (気管支吸引痰)：陰性 併用薬： アセトアミノフェン、ジフルプレドナート、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウム				

症例 3 (ALK融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者) 副作用名：間質性肺疾患

患者背景		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症) [既往歴]		経過及び処置	転帰
女性 60 歳代	非小細胞肺癌 (高血圧、不眠症、 高脂血症) [子宮平滑筋腫、急 性心筋梗塞]	250mg BID 10 日間	本剤投与前：肺門・縦隔リンパ節転移が複数あり。癌性リンパ管症あり。治験薬投与前は、右肺はほぼ無気肺。左胸水あり。 呼吸器系の既往歴なし。喫煙歴なし。 前治療歴：カルボプラチン＋ペメトレキセド投与。肺への放射線照射の既往なし。 脳転移に対してガンマナイフ実施。 本剤投与開始。 投与 1 日目 (投与開始日) 投与 9 日目 37℃台の発熱あり、SpO₂ 94% (O₂ カニューラ 2L/分下) に低下。会話時の呼吸苦ややあり。 投与 10 日目 体温が 37.8℃に上昇。SpO₂ 92～93% (O₂ カニューラ 2L/分下)。胸部 X 線上、左肺全体に網状影出現。胸部 CT 検査にて小葉間隔壁の肥厚を主体とした網状影とスリガラス陰影を確認。右肺の含気は回復傾向。肺臓炎を疑い本剤投与中止。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000mg)、セフタジジム水和物 2g の投与を開始。酸素吸入量を 3L へ増量。同日の PS は 1～2。 中止 1 日後 ニューモシスティス肺炎予防のため、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの内服開始。酸素吸入を 5L へ増量。 中止 3 日後 プレドニゾロン 60mg に変更。セフタジジム水和物 2g の投与継続。酸素吸入は 7L へ増量。SpO₂ 90～92% (O₂ マスク 7L/分下)。PS は 2～3。 中止 4 日後 呼吸状態の改善みられず。SpO₂ 93～94% (O₂ マスク 8L/分下)。ミノサイクリン塩酸塩へ変更。酸素吸入は 7L から 10L へ増量。 中止 6 日後 胸部 X 線上、右側 (患側) の含気回復傾向。左肺の陰影は残存しているも増悪はみられず。 中止 7 日後 呼吸状態がさらに悪化。SpO₂ 91% (O₂ マスク 15L/分下)。 中止 11 日後 死亡。 剖検で確定した死因：左肺の diffuse alveolar damage (DAD) 及び右肺の急性うっ血性水腫による呼吸不全	死亡
臨床検査値： KL-6 (中止 1 日後)：2766U/mL (基準範囲：500U/mL 未満)、KL-6 (中止 8 日後)：3999U/mL (基準範囲：500U/mL 未満)、BNP (中止 1 日後)：213pg/mL (基準範囲：18.4pg/mL 以下)、β-D-グルカン (中止 1 日後)：10pg/mL (基準範囲：20.0pg/mL 以下)				
併用薬： エナラプリルマレイン酸塩、プロチゾラム、酸化マグネシウム、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物、ラベプラゾールナトリウム、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ドンペリドン、センノシド A・B、グリセリン				

症例 4 (ALK融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者) 副作用名：間質性肺疾患

患者背景		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症) [既往歴]		経過及び処置	転帰
女性 40 歳代	非小細胞肺癌 (癌疼痛、脱毛症、 便秘、不眠症、悪心、 嘔吐、食欲減退) [脳放射線療法]	250mg BID 14 日間 200mg BID 22 日間	原疾患の部位：左肺下葉（両側頸部、左鎖骨上、 左腋窩、縦隔内、左肺門部に腫大リンパ節） 喫煙歴なし、COPD 等の肺疾患の病歴なし 前治療歴：カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベ バシズマブ＋ゾレドロン酸水和物、全脳照射、ペ メトレキセド（A8081007 試験 B 群） 肺癌に対する手術歴なし 投与 1 日目 (投与開始日) 本剤（250mg BID）投与開始。 投与 22 日目 有害事象（好中球減少）のため治験薬の投与量を 200mg BID に減量して服薬再開。 <u>投与 44 日目</u> 9/15 CT 検査にて間質性肺炎の疑いあり。SpO₂：98% 翌日より治験薬を中止。 中止 7 日後 CT 検査にてスリガラス影の改善傾向が認められ た。SpO₂：98% 中止 21 日後 CT 検査にて（中止 7 日後と比べて）スリガラス影 の改善傾向が認められたが、依然として陰影残存。 SpO₂：98% 中止 42 日後 CT にてスリガラス影の消失を確認。	回復
臨床検査値： 一般細菌 鏡検・培養結果（中止 7 日後、検体：喀痰）：グラム染色鏡検結果：グラム陽性球菌：2+、グラム陰性球菌：1+、グラム陽性桿菌：1+、グラム陰性桿菌：1+、真菌：0、白血球：0、上皮細胞：1+、赤血球：0、同定結果：α-streptococcus：2+、Neisseria sp.：2+、Haemophilus sp.：2+、真菌：陰性 気管支肺胞洗浄（BAL）液の培養、細胞診、β-D-グルカン、KL-6、SP-A 及び SP-D の検査は未実施。				
併用薬： エナラプリルマレイン酸塩、プロチゾラム、酸化マグネシウム、デキストロメトर्फェン臭化水素酸塩水和物、ラベプラゾールナトリウム、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ドンペリドン、センノシド A・B、グリセリン				

11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.2%）、ALT、AST、ビリルビン、Al-P 等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[1.3、7.、8.2 参照]

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン、Al-P 等の上昇を伴う肝機能障害、及び死亡に至った肝不全の症例も報告されている。副作用としてグレード 3 又は 4 の ALT 増加が 7.9%の患者にみられた。また、市販後に、劇症肝炎があらわれ死亡に至った症例が報告されている。

本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

臨床試験における副作用発現状況

	海外 第Ⅰ相試験： A8081001 試験 (n=154)	国際共同 第Ⅱ相試験： A8081005 試験 (n=1063)	国際共同 第Ⅲ相試験： A8081007 試験 (n=172)	国際共同 第Ⅲ相試験： A8081014 試験 (n=280)	国際共同 第Ⅱ相試験： OO12-01 試験 (n=127)	合計 (n=1796)
肝機能障害	28 (18.2)	333 (31.3)	75 (43.6)	97 (34.6)	75 (59.1)	608 (33.9)

発現例数 (%)

11.1.3 QT 間隔延長（3.2%）、徐脈（10.1%）

QT 間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがある。[7.、8.3、9.1.2、10.2 参照]

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、1796 例中 57 例（3.2%）に QT 間隔延長、181 例（10.1%）に徐脈が認められている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

臨床試験における副作用発現状況

	海外 第Ⅰ相試験： A8081001 試験 (n=154)	国際共同 第Ⅱ相試験： A8081005 試験 (n=1063)	国際共同 第Ⅲ相試験： A8081007 試験 (n=172)	国際共同 第Ⅲ相試験： A8081014 試験 (n=280)	国際共同 第Ⅱ相試験： OO12-01 試験 (n=127)	合計 (n=1796)
QT 間隔延長	2 (1.3)	37 (3.5)	6 (3.5)	10 (3.6)	2 (1.6)	57 (3.2)
徐脈	17 (11.0)	113 (10.6)	13 (7.6)	26 (9.3)	12 (9.4)	181 (10.1)

発現例数 (%)

11.1.4 血液障害

好中球減少症 (21.2%)、白血球減少症 (14.3%)、リンパ球減少症 (4.5%)、血小板減少症 (3.0%) 等があらわれることがある。[8.4 参照]

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、本剤投与により好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症が報告されている。これらの試験で認められた血液障害を以下に示す。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

臨床試験における副作用発現状況

	海外 第Ⅰ相試験： A8081001 試験 (n=154)	国際共同 第Ⅱ相試験： A8081005 試験 (n=1063)	国際共同 第Ⅲ相試験： A8081007 試験 (n=172)	国際共同 第Ⅲ相試験： A8081014 試験 (n=280)	国際共同 第Ⅱ相試験： OO12-01 試験 (n=127)	合計 (n=1796)
好中球減少症	25 (16.2)	218 (20.5)	51 (29.7)	54 (19.3)	32 (25.2)	380 (21.2)
白血球減少症	14 (9.1)	160 (15.1)	37 (21.5)	20 (7.1)	25 (19.7)	256 (14.3)
リンパ球減少症	7 (4.5)	63 (5.9)	5 (2.9)	6 (2.1)	—	81 (4.5)
血小板減少症	6 (3.9)	39 (3.7)	5 (2.9)	1 (0.4)	3 (2.4)	54 (3.0)

発現例数 (%)

11.1.5 心不全 (0.2%)

体液貯留 (肺水腫、胸水、心嚢液貯留等)、急激な体重増加、心不全症状 (息切れ、呼吸困難、浮腫等) が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相 2 試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相 2 試験^{3)、7)}において、1796 例中 3 例 (0.2%) に心不全の副作用が報告されている。また、市販後に、心不全及びその症状の 1 つである肺水腫が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	頻度不明
眼	視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等）（59.0%）			
神 経 系	味覚異常（20.4%）、浮動性めまい（14.3%）、ニューロパチー（11.7%）	頭痛、不眠症		
代 謝	食欲減退（20.2%）	低アルブミン血症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水		
心 血 管 系		血栓塞栓症		
呼 吸 器		咳嗽、肺炎		
皮 膚	発疹（11.1%）	そう痒症、紅斑	光線過敏症	
筋骨格系		筋痙縮、関節腫脹		
消 化 器	悪心（50.9%）、下痢（48.4%）、嘔吐（43.9%）、便秘（32.2%）、腹痛（上腹部痛、腹部不快感等）（12.6%）	食道障害（食道炎、食道潰瘍等）、消化不良、腹部膨満、口内乾燥		
腎 臓		血中クレアチニン増加、複雑性腎嚢胞	腎機能障害、腎膿瘍	
そ の 他	浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等）（34.8%）、疲労（26.8%）	発熱、血中テストステロン減少		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

<解説>

海外第Ⅰ相試験¹⁾、国際共同第Ⅱ相２試験^{2)、4)}、及び国際共同第Ⅲ相２試験^{3)、7)}を合わせて解析した結果に基づき記載した。

多様な副作用があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて本剤の減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

海外第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅱ相２試験、及び国際共同第Ⅲ相２試験における副作用

安全性評価対象例数	1796 例
副作用発現例数	1717 例
副作用発現率	95.6%

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
胃腸障害	悪心	913	50.8	741	41.3	147	8.2	24	1.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	下痢	869	48.4	733	40.8	121	6.7	15	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	784	43.7	656	36.5	108	6.0	19	1.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	便秘	578	32.2	463	25.8	111	6.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	上腹部痛	109	6.1	87	4.8	20	1.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	腹痛	93	5.2	79	4.4	13	0.7	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化不良	85	4.7	72	4.0	13	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口内炎	66	3.7	56	3.1	8	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部膨満	52	2.9	40	2.2	12	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃食道逆流性疾患	48	2.7	35	1.9	13	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嚥下障害	43	2.4	33	1.8	7	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部不快感	37	2.1	35	1.9	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	放屁	27	1.5	26	1.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口内乾燥	26	1.4	24	1.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食道炎	20	1.1	6	0.3	11	0.6	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔内潰瘍形成	19	1.1	12	0.7	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口の感覚鈍麻	11	0.6	11	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心窩部不快感	11	0.6	11	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃炎	10	0.6	8	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口唇炎	8	0.4	7	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食道潰瘍	6	0.3	1	0.1	3	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	レッチング	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下腹部痛	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食道痛	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嚥下痛	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃潰瘍	4	0.2	0	0.0	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯痛	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痔核	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌痛	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	吐き戻し	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化器痛	3	0.2	1	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	びらん性胃炎	3	0.2	1	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	便失禁	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	おくび	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃腸障害	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔内痛	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉痛	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉潰瘍	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃腸出血	2	0.1	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	大腸炎	2	0.1	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	裂孔ヘルニア	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	吐血	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アフタ性潰瘍	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	異常便	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口の錯感覚	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔知覚不全	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口唇乾燥	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口唇障害	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯の磨耗	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉出血	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉障害	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	消化管運動障害	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腸憩室	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	イレウス	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血性下痢	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口唇腫脹	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	十二指腸胃逆流	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	小腸炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	大腸ポリープ	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腸の軸捻転	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腸炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
胃腸障害	腸閉塞	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹膜障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肛門の炎症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膵炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃拡張	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔内不快感	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口唇のひび割れ	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口唇上皮剥脱	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食道閉塞症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食道痙攣	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌苔	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	舌変色	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	直腸出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	軟便	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排便障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹水	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部硬直	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	変色便	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	便意切迫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	慢性胃炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	流涎過多	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脾臓動脈瘤	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および 投与部位の状態	末梢性浮腫	539	30.0	419	23.3	107	6.0	13	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	疲労	358	19.9	230	12.8	91	5.1	37	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無力症	135	7.5	86	4.8	41	2.3	7	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	浮腫	89	5.0	65	3.6	22	1.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発熱	69	3.8	60	3.3	8	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面浮腫	45	2.5	38	2.1	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢腫脹	35	1.9	32	1.8	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	粘膜の炎症	24	1.3	19	1.1	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胸痛	23	1.3	21	1.2	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	17	0.9	11	0.6	5	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	疼痛	17	0.9	14	0.8	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胸部不快感	16	0.9	16	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身性浮腫	10	0.6	6	0.3	1	0.1	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	限局性浮腫	8	0.4	6	0.3	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪寒	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	インフルエンザ様疾患	4	0.2	0	0.0	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乾燥症	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	死亡	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	0.2	0	0.0
	非心臓性胸痛	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	局所腫脹	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	異物感	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口渇	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	熱感	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	予想外の治療反応	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	重力性浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身健康状態低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低体温	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高熱	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腫脹	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	恥骨上痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	粘膜乾燥	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	分泌物分泌	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歩行障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外科および内科処置	眼内レンズ挿入	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	上気道感染	25	1.4	5	0.3	20	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻咽頭炎	23	1.3	16	0.9	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺炎	17	0.9	0	0.0	9	0.5	6	0.3	0	0.0	2	0.1	0	0.0
	尿路感染	14	0.8	2	0.1	10	0.6	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜炎	14	0.8	7	0.4	7	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支炎	10	0.6	3	0.2	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪囲炎	10	0.6	6	0.3	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蜂巣炎	9	0.5	1	0.1	4	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	1	0.1
	帯状疱疹	8	0.4	2	0.1	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔カンジダ症	8	0.4	3	0.2	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺感染	6	0.3	0	0.0	1	0.1	3	0.2	0	0.0	2	0.1	0	0.0
	カンジダ感染	6	0.3	2	0.1	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膀胱炎	6	0.3	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	副鼻腔炎	5	0.3	1	0.1	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
感染症および寄生虫症	咽頭炎	5	0.3	2	0.1	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口角口唇炎	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻炎	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部膿瘍	2	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	腎膿瘍	2	0.1	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気道感染	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	四肢膿瘍	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚感染	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣感染	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	せつ	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃腸炎	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外耳炎	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔ヘルペス	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	真菌感染	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	麦粒腫	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎嚢胞感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ガードネレラ菌性膣炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ管炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下気道感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰部炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感染性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	急性中耳炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔真菌感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性尿路感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	菌感染	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳下腺炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	精巣上体炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿性痰	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	インフルエンザ	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	シュエドモナス感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘルペスウイルス感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘルペス性皮膚炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰部膣カンジダ症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	憩室炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯周炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯瘻	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳感染	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳様突起炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膿疱性皮疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	扁桃炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	癰	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	肝機能異常	13	0.7	7	0.4	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝障害	8	0.4	5	0.3	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝損傷	7	0.4	5	0.3	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝毒性	6	0.3	1	0.1	0	0.0	4	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	薬物性肝障害	5	0.3	0	0.0	1	0.1	1	0.1	2	0.1	1	0.1	0	0.0
	肝細胞損傷	5	0.3	1	0.1	0	0.0	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	脂肪肝	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝不全	2	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
	肝炎	2	0.1	0	0.0	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝嚢胞	2	0.1	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝病変	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高ビリルビン血症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胆石症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	視力障害	756	42.1	739	41.1	16	0.9	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	光視症	152	8.5	148	8.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	霧視	110	6.1	98	5.5	12	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	硝子体浮遊物	62	3.5	61	3.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	複視	35	1.9	33	1.8	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1
	眼乾燥	32	1.8	28	1.6	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	羞明	25	1.4	25	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼の障害	20	1.1	19	1.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼窩周囲浮腫	17	0.9	17	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼痛	16	0.9	14	0.8	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
眼障害	視力低下	13	0.7	11	0.6	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼瞼浮腫	13	0.7	11	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	虹彩障害	11	0.6	11	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白内障	9	0.5	6	0.3	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼精疲労	7	0.4	7	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼そう痒症	6	0.3	5	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	流涙増加	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	点状角膜炎	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜出血	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	角膜障害	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼刺激	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼充血	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視神経乳頭障害	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	黄斑浮腫	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	核性白内障	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼部不快感	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	硝子体変性	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	水晶体混濁	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜変性	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	夜盲	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視神経障害	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	角膜上皮欠損	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼毒性	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼瞼痙攣	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜障害	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜蒼白	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	光輪視	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜障害	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜滲出物	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視神経萎縮	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	黄斑変性	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	角膜びらん	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼出血	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	硝子体混濁	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	虹彩炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脈絡膜血管新生	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	緑内障	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	黄斑症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	黄斑部瘢痕	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	角膜炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	角膜浮腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼の異常感	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼の変色	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼運動障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼球乾燥症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	近視	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜充血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	後嚢部混濁	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	光痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚の明るさ	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視神経鞘出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	硝子体脱出	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	硝子体剥離	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	深径覚の変化	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	水晶体障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	長睫毛症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	瞳孔不同	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	虹彩色素過剰	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嚢胞様黄斑浮腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片側失明	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜血管瘤	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜色素上皮剥離	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜色素沈着	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網脈絡膜萎縮	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乱視	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	涙液分泌低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	睫毛乱生	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および 結合組織障害	筋痙攣	81	4.5	75	4.2	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	四肢痛	60	3.3	50	2.8	9	0.5	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節痛	50	2.8	43	2.4	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	36	2.0	32	1.8	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節腫脹	29	1.6	29	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋肉痛	25	1.4	20	1.1	3	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋力低下	17	0.9	9	0.5	5	0.3	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋骨格痛	17	0.9	15	0.8	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋骨格系胸痛	8	0.4	6	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頸部痛	8	0.4	6	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	四肢不快感	7	0.4	7	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋骨格硬直	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨痛	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	側腹部痛	4	0.2	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋緊張	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節滲出液	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋骨格不快感	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋攣縮	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肩回旋筋腱板症候群	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨壊死	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脊椎炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痛風性関節炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外骨腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顎関節症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顎痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滑液嚢腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滑液包炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節ロック	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	関節障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胸壁腫瘍	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	成長痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身性エリテマトーデス	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	椎間板突出	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	変形性関節症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼠径部痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液および リンパ系障害	好中球減少症	280	15.6	51	2.8	69	3.8	134	7.5	26	1.4	0	0.0	0	0.0
	白血球減少症	137	7.6	55	3.1	47	2.6	35	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	貧血	105	5.8	55	3.1	39	2.2	11	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球減少症	61	3.4	14	0.8	16	0.9	29	1.6	2	0.1	0	0.0	0	0.0
	血小板減少症	33	1.8	23	1.3	5	0.3	3	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
	発熱性好中球減少症	5	0.3	0	0.0	0	0.0	3	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0
	骨髓機能不全	3	0.2	0	0.0	1	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球増加症	3	0.2	1	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球増加症	2	0.1	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	播種性血管内凝固	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0
	血小板増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好塩基球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	自己免疫性溶血性貧血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	単球増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顆粒球減少症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘモグロビン血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脾血腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	低血圧	36	2.0	20	1.1	13	0.7	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血圧	14	0.8	9	0.5	2	0.1	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	深部静脈血栓症	13	0.7	2	0.1	9	0.5	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
	潮紅	8	0.4	8	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	起立性低血圧	7	0.4	4	0.2	0	0.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	7	0.4	7	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血栓性静脈炎	3	0.2	0	0.0	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	静脈炎	3	0.2	0	0.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血管炎	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血腫	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨盤静脈血栓症	2	0.1	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血栓症	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	表在性血栓性静脈炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ浮腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頸静脈血栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鎖骨下静脈血栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	塞栓症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	充血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
血管障害	蒼白	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動脈瘤	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢静脈疾患	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	59	3.3	28	1.6	19	1.1	10	0.6	1	0.1	1	0.1	0	0.0
	咳嗽	59	3.3	47	2.6	12	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔咽頭痛	32	1.8	28	1.6	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺臓炎	29	1.6	8	0.4	8	0.4	5	0.3	4	0.2	4	0.2	0	0.0
	湿性咳嗽	14	0.8	12	0.7	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺塞栓症	12	0.7	0	0.0	0	0.0	11	0.6	0	0.0	1	0.1	0	0.0
	発声障害	12	0.7	11	0.6	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	しゃっくり	10	0.6	9	0.5	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻漏	10	0.6	9	0.5	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胸水	9	0.5	4	0.2	4	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻出血	9	0.5	9	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喀血	8	0.4	6	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	労作性呼吸困難	7	0.4	4	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔咽頭不快感	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	間質性肺疾患	5	0.3	3	0.2	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
	喘鳴	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻乾燥	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻閉	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低酸素症	3	0.2	0	0.0	1	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻呼吸	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胸膜痛	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸不全	2	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	肺血栓症	2	0.1	0	0.0	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺障害	2	0.1	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気管支痙攣	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽喉刺激感	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽喉乾燥	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	急性呼吸不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	ラ音	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気縦隔症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸窮迫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	窒息	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺動脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胞隔炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アレルギー性鼻炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	逆流性咽喉炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺水腫	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭感覚鈍麻	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭血腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭紅斑	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭知覚不全	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭浮腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸時疼痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喉頭の炎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺空洞形成	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻の炎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻粘膜障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	副鼻腔分泌過多	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無気肺	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	回転性めまい	25	1.4	20	1.1	4	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	21	1.2	18	1.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳痛	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳そう痒症	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	中耳滲出液	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	聴力低下	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	難聴	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	前庭障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	内耳障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳閉	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乗物酔い	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	聴覚障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	転倒	8	0.4	7	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	挫傷	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外傷性肺損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯牙破折	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脊椎圧迫骨折	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	処置後出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎周囲血腫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
傷害、中毒および 処置合併症	創傷	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	創離開	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	熱傷	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	徐脈	115	6.4	106	5.9	6	0.3	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	洞性徐脈	72	4.0	63	3.5	8	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸	9	0.5	8	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻脈	8	0.4	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心房細動	4	0.2	0	0.0	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	期外収縮	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	洞性頻脈	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	チアノーゼ	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心室性期外収縮	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	第一度房室ブロック	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0
	心停止	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	心筋炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	上室性期外収縮	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	上室性頻脈	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心膜炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	右脚ブロック	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心拡大	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心嚢液貯留	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発作性頻脈	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	味覚異常	360	20.0	323	18.0	37	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	229	12.8	209	11.6	18	1.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	106	5.9	95	5.3	11	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯感覚	76	4.2	74	4.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性感覚ニューロパチー	44	2.4	36	2.0	6	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感覚鈍麻	41	2.3	39	2.2	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性ニューロパチー	35	1.9	28	1.6	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視覚保続	35	1.9	34	1.9	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体位性めまい	23	1.3	22	1.2	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視野欠損	13	0.7	12	0.7	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	失神	11	0.6	1	0.1	0	0.0	10	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	傾眠	11	0.6	9	0.5	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	記憶障害	11	0.6	11	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嗅覚錯誤	8	0.4	8	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	異常感覚	7	0.4	7	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	灼熱感	7	0.4	7	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	知覚過敏	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	平衡障害	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	味覚減退	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	振戦	5	0.3	4	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	健忘	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	痙攣発作	4	0.2	1	0.1	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	失神寸前の状態	4	0.2	1	0.1	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	神経痛	4	0.2	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	多発ニューロパチー	4	0.2	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	失語症	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	注意力障害	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	てんかん	3	0.2	1	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	末梢性運動ニューロパチー	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下肢静止不能症候群	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蟻走感	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嗜眠	2	0.1	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	構語障害	2	0.1	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感覚障害	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	手根管症候群	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭部不快感	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	味覚消失	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無感覚	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	強直性痙攣	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	運動機能障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼振	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錐体路症候群	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脳虚血	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発達性会話障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	無嗅覚	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アカシジア	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アルツハイマー型認知症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
神経系障害	ジスキネジア	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	意識レベルの低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	温度覚過敏	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過眠症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋緊張低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋緊張亢進	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	昏迷	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	失声症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	小脳症候群	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	神経系障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	神経毒性	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	睡眠の質低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	精神運動亢進	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	声帯麻痺	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	前兆	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	前兆を伴う片頭痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	認知障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脳嚢胞	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不全単麻痺	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	片頭痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	迷走神経障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咬舌	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	腎嚢胞	50	2.8	34	1.9	7	0.4	9	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿困難	8	0.4	5	0.3	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎不全	7	0.4	5	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎機能障害	7	0.4	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿閉	6	0.3	1	0.1	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蛋白尿	6	0.3	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血尿	6	0.3	4	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	急性腎不全	4	0.2	0	0.0	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	慢性腎臓病	4	0.2	0	0.0	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高窒素血症	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	排尿躊躇	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿失禁	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻尿	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	中毒性ネフロパシー	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乏尿	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	着色尿	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎結石症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	腎臓痛	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿路障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	遺尿	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	神経因性膀胱	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	水腎症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿意切迫	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿流量減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹圧性尿失禁	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膀胱痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	不規則月経	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	勃起不全	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	骨盤痛	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房浮腫	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳頭痛	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房痛	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰陰発疹	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	機能不全性子宮出血	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経過多	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮出血	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰陰乾燥	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰陰不快感	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮頸部障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	性器発疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房腫脹	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不正子宮出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膣分泌物	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	不眠症	72	4.0	59	3.3	12	0.7	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不安	13	0.7	9	0.5	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	うつ病	6	0.3	4	0.2	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
精神障害	リビドー減退	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	睡眠障害	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯乱状態	2	0.1	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	易刺激性	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	幻視	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	精神緩慢	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	譫妄	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	自殺念慮	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	落ち着きのなさ	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	パニック発作	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リビドー障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	異常な夢	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	解離	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	気分動揺	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	緊張	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	激越	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	錯覚	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	精神状態変化	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	転導性	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	読字障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性 および遺伝性障害	色覚異常	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脊髄小脳失調症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	先天性眼障害	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	表皮母斑	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲減退	362	20.2	250	13.9	97	5.4	13	0.7	2	0.1	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	低カルシウム血症	61	3.4	34	1.9	18	1.0	6	0.3	3	0.2	0	0.0	0	0.0
	低アルブミン血症	60	3.3	27	1.5	28	1.6	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低リン酸血症	57	3.2	6	0.3	12	0.7	39	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低カリウム血症	32	1.8	20	1.1	3	0.2	7	0.4	2	0.1	0	0.0	0	0.0
	低ナトリウム血症	30	1.7	17	0.9	0	0.0	11	0.6	2	0.1	0	0.0	0	0.0
	脱水	21	1.2	12	0.7	9	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高血糖	20	1.1	12	0.7	6	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低蛋白血症	20	1.1	16	0.9	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低マグネシウム血症	14	0.8	14	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高カリウム血症	13	0.7	5	0.3	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	高尿酸血症	10	0.6	8	0.4	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	高マグネシウム血症	5	0.3	3	0.2	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低血糖	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体液貯留	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	低クロール血症	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高トリグリセリド血症	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過小食	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高クレアチニン血症	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高ナトリウム血症	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高リン酸塩血症	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	多飲症	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪液質	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	痛風	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ビタミンD欠乏	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	高コレステロール血症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	食欲亢進	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	水分摂取量減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	性腺機能低下	7	0.4	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	クッシング様症状	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	甲状腺機能低下症	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	続発性性腺機能低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
妊娠、産褥および 周産期の状態	自然流産	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮筋緊張低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および 皮下組織障害	発疹	167	9.3	150	8.4	13	0.7	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	71	4.0	56	3.1	13	0.7	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚乾燥	51	2.8	44	2.4	7	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脱毛症	35	1.9	35	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ざ瘡様皮膚炎	25	1.4	23	1.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紅斑	21	1.2	18	1.0	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	斑状丘疹状皮疹	12	0.7	9	0.5	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	光線過敏性反応	9	0.5	8	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪の障害	9	0.5	9	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	そう痒性皮疹	8	0.4	6	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顔面腫脹	8	0.4	8	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
皮膚および 皮下組織障害	蕁麻疹	6	0.3	5	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	多汗症	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ざ瘡	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	丘疹性皮疹	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚亀裂	5	0.3	5	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	多形紅斑	4	0.2	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	斑状皮疹	4	0.2	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	斑状出血	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	丘疹	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紫斑	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚障害	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚剥脱	4	0.2	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	水疱	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚病変	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	紅斑性皮疹	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	寝汗	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	男性型多毛症	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪甲脱落症	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪破損	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚色素過剰	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	褥瘡性潰瘍	2	0.1	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮脂欠乏性湿疹	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚炎	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	湿疹	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	色素沈着障害	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身性そう痒症	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪線状隆起	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪変色	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚灼熱感	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚腫瘍	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮下気腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	薬疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アレルギー性皮膚炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	光線性口唇炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚びらん	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚臭異常	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	扁平苔癬	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ばら色靴擦疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過角化	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脂腺過形成	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脂肪肥大症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	接触性皮膚炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	全身性皮疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪甲点状凹窩	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪甲離床症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	日光皮膚炎	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	日光蕁麻疹	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	斑	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮脂欠乏症	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚刺激	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚出血	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚色素減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚毒性	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚反応	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚変色	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚疼痛	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛質異常	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛髮成長異常	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	冷汗	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嵌入爪	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	動物アレルギー	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	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)	眼の母斑	9	0.5	9	0.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	基底細胞癌	3	0.2	0	0.0	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	皮膚有棘細胞癌	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪性黒色腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	小細胞肺癌	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	メラノサイト性母斑	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	アラニンアミノトランス フェラーゼ (ALT) 増加	509	28.3	288	16.0	79	4.4	117	6.5	25	1.4	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	396	22.0	286	15.9	50	2.8	51	2.8	9	0.5	0	0.0	0	0.0
	白血球数減少	139	7.7	69	3.8	57	3.2	12	0.7	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	好中球数減少	118	6.6	25	1.4	38	2.1	50	2.8	5	0.3	0	0.0	0	0.0
	血中クレアチニン増加	101	5.6	81	4.5	19	1.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重減少	68	3.8	39	2.2	29	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	65	3.6	54	3.0	9	0.5	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心電図 QT 延長	57	3.2	24	1.3	12	0.7	21	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重増加	56	3.1	26	1.4	20	1.1	10	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	47	2.6	41	2.3	5	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘモグロビン減少	32	1.8	25	1.4	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球数減少	30	1.7	9	0.5	8	0.4	12	0.7	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27	1.5	15	0.8	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血小板数減少	23	1.3	19	1.1	1	0.1	1	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0
	血中アルブミン減少	19	1.1	12	0.7	5	0.3	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ビリルビン増加	17	0.9	12	0.7	1	0.1	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0
	血中リン減少	16	0.9	7	0.4	5	0.3	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中テストステロン減少	15	0.8	12	0.7	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	トランスアミナーゼ上昇	14	0.8	9	0.5	1	0.1	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	総蛋白減少	14	0.8	12	0.7	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中カルシウム減少	11	0.6	8	0.4	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	網膜図	11	0.6	11	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	0.6	6	0.3	4	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	9	0.5	8	0.4	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中尿素増加	7	0.4	6	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球数増加	6	0.3	5	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中尿酸増加	6	0.3	6	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ブドウ糖増加	5	0.3	4	0.2	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球数増加	5	0.3	4	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	単球数増加	4	0.2	3	0.2	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血小板数増加	3	0.2	1	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中マグネシウム減少	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	抱合ビリルビン増加	3	0.2	2	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中カリウム減少	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中クロール増加	3	0.2	3	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝酵素上昇	2	0.1	0	0.0	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中マグネシウム増加	2	0.1	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好中球百分率減少	2	0.1	0	0.0	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	国際標準比増加	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脂質増加	2	0.1	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	C-反応性蛋白増加	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ビリルビン減少	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中リン増加	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心拍数減少	2	0.1	2	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リバーゼ増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肝機能検査異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中トリグリセリド増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	顆粒球数減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アニオンギャップ減少	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	フィブリンDダイマー増加	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中カリウム増加	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ビリルビン	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	酵素濃度異常	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	肺機能検査異常	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アミラーゼ増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	トロポニン増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ビタミンD減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プロトロンビン時間短縮	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

器官分類	副作用	全グレード		グレード1		グレード2		グレード3		グレード4		グレード5		不明	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
臨床検査	ヘマトクリット減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ球数増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	滑液中結晶	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼圧上昇	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	駆出率減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血圧上昇	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血清フェリチン減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中アルカリホスファターゼ減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中カルシウム増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼMB 増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ナトリウム減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中ナトリウム増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中葉酸減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	好酸球数減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心雑音	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心電図T波逆転	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	性ホルモン結合グロブリン減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	二酸化炭素減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	二酸化炭素増加	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿浸透圧上昇	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿中蛋白陽性	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿量減少	1	0.1	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA (Version 18.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTPの誤飲対策について」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにクリゾチニブ 150mg/kg/日（AUC に基づく臨床曝露量の約 3 倍）を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた³⁸⁾。

<解説>

ラットへのクリゾチニブ 150mg/kg/日の 28 日間投与により、雄 10 匹中 7 匹で成長中の長骨の一次海綿骨で骨形成の軽微から中等度の低下及び骨幹部海綿骨の減少が認められた（AUC_{0-24h}；41600ng・h/mL、非結合型では 2371ng・h/mL）。ラットの 3 ヶ月間投与試験では 100mg/kg/日（雄）又は 250mg/kg/日（雌）までの用量において骨への影響は認められず（AUC_{0-24h}；37600ng・h/mL 以下、非結合型では 2143ng・h/mL 以下）、そのときの曝露量は、250mg を 1 日 2 回投与時の臨床曝露量（非結合型 AUC）の約 5 倍に相当する。同様に、イヌの 3 ヶ月間投与試験では 25mg/kg/日までの用量において骨への影響は認められなかった（AUC_{0-24h}；最大 34600ng・h/mL、非結合型では最大 1488ng・h/mL）³⁸⁾。骨に対する影響は、標的遺伝子以外への非特異的な影響である可能性も否定できないが、*in vitro* 試験の結果、HGF（Hepatocyte Growth Factor：肝細胞増殖因子）による反応として破骨細胞のオートクリン調節、骨芽細胞のパラクリン調節及び破骨細胞の骨吸収活性調節の可能性が報告されていることから、クリゾチニブの骨に対する薬理作用の可能性も考えられる。なお、骨成長板が閉じている成人患者に対しては、動物におけるこれらの所見の臨床的意義は低いものと考えられる。

15.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた³⁸⁾。

<解説>

雄ラットへのクリゾチニブ 50mg/kg/日及び 150mg/kg/日の 1 ヶ月間投与により、それぞれ 10 匹中 1 匹、及び 10 匹中 3 匹において精巣のパキテン期精母細胞の軽微な変性が病理組織学的検査で観察された。クリゾチニブ 150mg/kg/日を 7 日間投与及び 500mg/kg/日を 3 日間投与した雄ラットでは、生殖器に異常所見は認められていない。ラット 3 ヶ月間毒性試験におけるクリゾチニブ 100mg/kg/日の曝露量は、1 ヶ月間毒性試験の 150mg/kg/日よりわずかに低いものの、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 37600ng・h/mL 及び 41600ng・h/mL とほぼ同等であった。ラット 1 ヶ月間毒性試験における雄の生殖系への影響に関する無作用量は 10mg/kg/日^{*}) と考えられ、250mg を 1 日 2 回投与時の臨床曝露量（非結合型 AUC : 427ng・h/mL）を下回っていた。ラット精巣パキテン期精母細胞の変性の発現機序は明らかではないが、c-Met（HGF 受容体）のヒト精上皮並びに未成熟・成熟精子への発現、また ALK のマウス精巣への発現が報告されている³⁸⁾。

雌ラットへの 500mg/kg/日の 3 日間投与により、卵巣の卵胞腔及び顆粒層における軽微な単細胞壊死が 1 匹に認められた。ALK 阻害の機能的重要性は不明であるが、マウス卵巣における ALK の発現が報告されている。マウスの 1 ヶ月間投与（40mg/kg/日以下）並びにラット及びイヌの 3 ヶ月までの反復投与（それぞれ 250mg/kg/日及び 25mg/kg/日以下）では雌の生殖器への影響は認められておらず、その際の全身曝露量は 18200～55500ng・h/mL（非結合型では 655～2387ng・h/mL）の範囲であった。3 ヶ月間毒性試験における雌の生殖器に対する無作用量は 250mg/kg/日と考えられ、その際の全身曝露量は 32700ng・h/mL（非結合型では 1864ng・h/mL）であり、250mg を 1 日 2 回投与時の臨床曝露量（非結合型 AUC ）と比較し 4.4 倍に相当する³⁸⁾。

*) 全身曝露量は 2160ng・h/mL（非結合型では 123ng・h/mL）

15. 2. 3 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる³⁹⁾。

<解説>

遺伝毒性試験成績 (*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験) から、クリゾチニブには、変異原性及び染色体構造異常誘発性はないものの、異数性誘発性があることが明らかになった³⁹⁾。

<参考>

in vitro 試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかったことから、クリゾチニブは DNA には直接作用しないと考えられた。また、チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた *in vitro* 小核試験では用量依存的な小核の出現頻度の増加が認められ、動原体分析によって明らかにされた異数性誘発性に起因するものと考えられた。クリゾチニブの異数性誘発性は、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験における 3 種類の試験条件下において、いずれも用量依存的な倍数体の増加が認められたことによっても裏付けられた。*in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、3 時間処理によって染色体の構造的異常の軽微な増加が認められたが、ほとんどの異数性誘発性物質がエンドヌクレアーゼの活性化によって倍数体と軽微な染色体構造異常を誘発するとの報告もあることから、クリゾチニブの異数性誘発性による二次的変化と考えられた。

in vivo 試験

in vivo ラット小核試験において、クリゾチニブ 250mg/kg/日以上で小核を有する多染性赤血球の有意な増加が認められた。異数性誘発物質による異数性の増加には閾値が存在するとの考え方が広く受け入れられていることから、*in vivo* ラット小核試験については無作用量を求めたところ、無作用量は 100mg/kg/日と考えられ、この用量における総曝露量 (AUC_{0-24h}) は 22200ng・h/mL (非結合型では 1265ng・h/mL) であった。この異数性誘発性に関する無作用量は、250mg を 1 日 2 回投与時の臨床曝露量 (非結合型 AUC) の約 3 倍に相当した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁰⁾

安全性薬理試験の一覧

試験	試験濃度又は用量	所見
1) 心血管系		
hERG 発現 HEK293 細胞を用いた hERG 電流に対する作用の評価	0.1、0.3、1、3、10 μ mol/L	カリウムチャネル阻害作用 IC ₂₀ =0.3 μ mol/L (135ng/mL) IC ₅₀ =1.1 μ mol/L (495ng/mL)
摘出ラット大動脈を用いたカルシウムチャネル拮抗作用の評価	0.1、1、10 μ mol/L	カルシウムチャネル阻害作用 IC ₅₀ = 0.83 μ mol/L (374ng/mL)
単離モルモット心室筋細胞を用いたカルシウム電流に対する作用の評価	1、3、10、30、100 μ mol/L	カルシウムチャネル阻害作用 IC ₅₀ =14.6 μ mol/L (6575ng/mL)
Nav1.5 発現 CHO 細胞を用いたナトリウム電流に対する作用の評価	0.3、1、3、10 μ mol/L	Nav1.5 ナトリウムチャネル阻害作用 IC ₁₀ =0.25 μ mol/L (113ng/mL) IC ₅₀ = 1.56 μ mol/L (703ng/mL)
摘出イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に対する作用の評価	0.01、0.1、1、10 μ mol/L	カルシウムチャネル阻害作用 活動電位持続時間 (APD ₅₀) : 3Hz で最大 18.4% の短縮
麻酔イヌにおける血行動態及び心電図パラメータに対する作用の評価 (静脈内投与)	0、0.134、0.295、1.192、1.907mg/kg 単回静脈内投与 雄 : n=8	非結合型血漿中濃度 84ng/mL 以上で、PR、QRS 及び QT 間隔延長、心拍数減少 心血管系に対する無作用量は 24ng/mL (非結合型) (250mg 1 日 2 回投与時の臨床曝露量 (非結合型 C _{max}) の約 0.4 倍)
2) 中枢神経系		
Nav1.1 発現 HEK293 細胞を用いたナトリウム電流に対する作用の評価	0.3、1、3 μ mol/L	Nav1.1 チャネル阻害作用 IC ₅₀ =0.85 μ mol/L (383ng/mL) 及び 0.87 μ mol/L (392ng/mL)
ラット神経機能に及ぼす作用の評価	0、10、75、500mg/kg 単回経口投与 n=8/群	75mg/kg 以上 : 自発運動量の低下 75 及び 500mg/kg : 総移動距離の減少、立ち上がり行動回数の減少 500mg/kg : 一般状態への影響
3) 呼吸系		
ラット呼吸系機能に及ぼす作用の評価	0、10、75、500mg/kg 単回経口投与 n=8/群	500mg/kg においても有害作用は認められず

(3) その他の薬理試験

(参考情報)

副次的薬理試験⁴¹⁾

73 種の標準的な受容体、酵素又はイオンチャネルに対するクリゾチニブの作用をリガンド結合試験及び機能活性測定試験を実施して検討した。その結果、セロトニン 5-HT_{2B} 受容体アゴニスト結合部位への結合親和性、セロトニン 5-HT_{4E}、5-HT₇ 及びアドレナリン α_{1A} 受容体アンタゴニスト活性並びにドパミントランスポーター及びセロトニントランスポーター阻害活性が認められた。なお、これらの K_b 値又は IC₅₀ 値は 40.7nmol/L (18.3ng/mL) 以上であった。

また、5-HT_{2B} 受容体へのアゴニスト活性を評価した。その結果、クリゾチニブは、10 μ mol/L まで 5-HT_{2B} 受容体に対するアゴニスト活性を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ)⁴²⁾

クリゾチニブの単回投与毒性試験は実施していないが、ラットの 2 日間投与毒性試験及びイヌの用量漸増単回投与毒性試験でその急性毒性を評価した。

概略の致死量 (mg/kg)	経口
ラット 雄雌	2000

(2) 反復投与毒性試験

(ラット、イヌ)⁴³⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1 ヶ月	経口	雄 0、10、50、150	雄 10	50mg/kg/日以上：ALT・AST上昇、リン脂質症（腎臓）、精巣のパキテン期精母細胞変性、胸腺の萎縮 150mg/kg/日：体重抑制、摂餌量減少、末梢リンパ球の空胞化、GGT 上昇、骨髓細胞密度低下、長骨の骨形成低下
			雌 0、10、50、150	雌 150	特記すべき所見なし
	3 ヶ月	経口	雄 0、10、30、100	雄 30	10mg/kg/日以上：ALT・AST上昇 30mg/kg/日以上：骨髓細胞片、リン脂質症（胆管、腸、下垂体、前立腺、肺、腸間膜リンパ節） 100mg/kg/日：体重抑制、末梢リンパ球の空胞化、ALP 上昇、胸腺のリンパ球溶解
			雌 0、10、50、250	雌 50	50mg/kg/日以上：リン脂質症（胆管、腸、下垂体、前立腺、肺、腸間膜リンパ節） 250mg/kg/日：死亡、ALT・AST・ALP 上昇、末梢リンパ球の空胞化、骨髓細胞片、唾液腺の粘液細胞腫脹、胸腺のリンパ球溶解
イヌ	1 ヶ月	経口	雄雌 0、1、6、20	雄雌 20	6mg/kg/日以上：嘔吐、下痢 20mg/kg/日：好中球のペルオキシダーゼ活性低下、胸腺の細胞密度低下
	3 ヶ月	経口	雄雌 0、1、5、25	雄雌 25	1mg/kg/日以上：単球数増加、ALP 上昇、骨髓の好酸球・好酸球前駆細胞増加 5mg/kg/日以上：嘔吐、糞便異常、AST・ALT・GGT 上昇 25mg/kg/日：白血球数増加、赤血球パラメータ減少

(3) 遺伝毒性試験³⁹⁾

クリゾチニブは、*in vitro* 遺伝毒性試験において異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられた。

(4) がん原性試験

がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁴⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

クリゾチニブは進行がんである *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の治療を目的とした医薬品であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施していない。なお、ラットにおける 1 ヶ月間投与毒性試験で精巣のパキテン期精母細胞に軽微な変性が認められたが (50mg/kg/日及び 150mg/kg/日でそれぞれ 1/10 例及び 3/10 例)、精子細胞、精子には変化がみられておらず、ラット 3 ヶ月間投与毒性試験に加え、イヌ 1 ヶ月及び 3 ヶ月投与毒性試験ではパキテン期精母細胞を含む精子形成細胞への影響は認められていない。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット

Sprague Dawley ラット (雌 20 匹/群) にクリゾチニブを 0 (溶媒対照)、10、50 又は 200mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から妊娠 17 日まで強制経口投与した。

結果、200mg/kg/日の雌 1 例で立毛及び着色鼻汁がみられ、体重と摂餌量の減少が認められた。また、摂餌量低下に伴う著しい体重抑制及び体重の減少などが認められたことから、本試験における母動物に関する無毒性量は 50mg/kg/日と考えられた。

200mg/kg/日で胎児体重の減少がみられたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量も 50mg/kg/日と考えられた。催奇形性は高用量の 200mg/kg/日でも認められなかった。

②ウサギ

New Zealand White ウサギ (雌 20 匹/群) にクリゾチニブを 0 (溶媒対照)、10、25 又は 60mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 19 日まで強制経口投与した。

結果、60mg/kg/日においても母動物には変化が認められなかったことから、本試験における母動物に関する無毒性量は 60mg/kg/日と考えられた。また、60mg/kg/日で胎児体重の減少が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量は 25mg/kg/日と考えられた。催奇形性は最高用量の 60mg/kg/日でも認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

クリゾチニブは進行がんである *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の治療を目的とした医薬品であることから、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン (ICH S9) の記載に基づき、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

in vitro 光毒性試験

クリゾチニブは 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、クリゾチニブは光毒性を有する可能性が高いものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：4 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：

ザーコリカプセルを服用される方へーALK 肺がんの患者さんー、ザーコリカプセルを服用される方へーROS1 肺がんの患者さんー（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

「I-6. RMP の概要」、「X III-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：アレクチニブ塩酸塩、セリチニブ、ペメトレキセドナトリウム水和物、カルボプラチン、
ベバシズマブ
等

7. 国際誕生年月日

2011 年 8 月 26 日承認（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ザーコリカプセル 200mg	2012 年 3 月 30 日	22400AMX00666	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 日
ザーコリカプセル 250mg	2012 年 3 月 30 日	22400AMX00667	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2017 年 5 月 18 日：効能又は効果の追加

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（希少疾病用医薬品）

10 年：2012 年 3 月 30 日～2022 年 3 月 29 日（終了）

ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（希少疾病用医薬品）

10 年：2017 年 5 月 18 日～2027 年 5 月 17 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ザーコリカプセル 200mg	4291026M1023	4291026M1023	121496301	622149601
ザーコリカプセル 250mg	4291026M2020	4291026M2020	121497001	622149701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (A8081001 試験) (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 3. 2、2. 7. 4. 2) [L20110830247]
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (A8081005 試験) (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 3. 3、2. 7. 4. 6) [L20110830248]
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A8081007 試験) [L20131212155]
- 4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (OO12-01 試験) (2017 年 5 月 18 日承認、CTD2. 7. 6. 1) [L20170301214]
- 5) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態 (単回投与) (2012 年 3 月 30 日承認、ALK CTD2. 7. 2. 2) [L20110830242]
- 6) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (A8081001 試験：ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌) (2017 年 5 月 18 日承認、CTD2. 7. 6. 2) [L20170301215]
- 7) Solomon, B.J. et al. : N Engl J Med. 2014 ; 371 (23) : 2167-2177 (PMID : 25470694) [L20141208067]
- 8) Shaw, AT. et al. : N Engl J Med. 2013 ; 368 (25) : 2385-2394 (PMID : 23724913) [L20130624006]
- 9) Hallberg, B. et al. : N Engl J Med. 2010 ; 363 (18) : 1760-1762 (PMID : 20979477) [L20110812099]
- 10) Chin, L. P. et al. : J Thorac Oncol. 2012 ; 7 (11) : 1625-1630 (PMID : 23070242) [L20170301213]
- 11) 社内資料：非臨床薬理試験 (*in vitro*) (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 2. 2) [L20120308005]
- 12) 社内資料：非臨床薬理試験 (ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌) (2017 年 5 月 18 日承認、CTD2. 6. 2. 1) [L20170301219]
- 13) 社内資料：非臨床薬理試験 (*in vivo*) (2012 年 3 月 30 日承認、2. 6. 2. 2) [L20110830203]
- 14) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態 (単回投与・反復投与) (2012 年 3 月 30 日承認、CTD5. 3. 5. 2) [L20110830227]
- 15) 社内資料：食事の影響 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 1. 2) [L20110830241]
- 16) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 2. 3) [L20120308047]
- 17) 社内資料：バイオアベイラビリティ (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 1. 2) [L20110830239]
- 18) 社内資料：組織分布(ラット) (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 4. 4) [L20120308048]
- 19) Leblanc, B. et al. : Regul Toxicol Pharmacol. 1998 ; 28(2):124-132 (PMID : 9927562) [L19990419015]
- 20) 社内資料：分布に関与する非臨床パラメータ (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 4. 4) [L20110830210]
- 21) 社内資料：代謝・排泄経路 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 2. 2) [L20110830243]
- 22) 社内資料：代謝酵素 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 4. 5) [L20110830211]
- 23) 社内資料：排出トランスポーターに対する阻害作用 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 4. 7) [L20120308001]
- 24) 社内資料：有機イオントランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価 [L20131212153]
- 25) 社内資料：分布に関与する非臨床パラメータ (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 4. 4)
- 26) 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20131212154]
- 27) 社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20170803004]
- 28) 栗山 喬之ほか：日本呼吸器学会雑誌 44 (3) : 221-300, 2006 [L70020005990]
- 29) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎 (肺臓炎、胞隔炎、肺線維症) : https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html : 2020 年 8 月現在
- 30) FDA Homepage : Drug-Induced Liver Injury : Premarketing Clinical Evaluation (Final Guidance : 29 JUL 2009) : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf> : 2020 年 8 月現在
- 31) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html : 2020 年 8 月現在
- 32) 池田 公史ほか：コンセンサス癌治療. 2009 ; 8 (4) : 202-206 [L20120110010]
- 33) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験 (2012 年 3 月 30 日承認、ALK CTD2. 6. 6. 6) [L20110830222]
- 34) 社内資料：チトクローム P450 に対する阻害作用 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 4. 7) [L20110830213]

- | | | |
|-----|---|----------------|
| 35) | 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 2. 2） | [L20120308002] |
| 36) | 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 | [L20180316001] |
| 37) | 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 7. 2. 2） | [L20110830245] |
| 38) | 社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 6. 3） | [L20120308003] |
| 39) | 社内資料：遺伝毒性試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 6. 4） | [L20120308004] |
| 40) | 社内資料：安全性薬理試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 2. 4） | [L20120308050] |
| 41) | 社内資料：副次的薬理試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 4. 2. 2） | [L20120308049] |
| 42) | 社内資料：急性毒性試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 6. 2） | [L20120308051] |
| 43) | 社内資料：反復投与毒性試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 6. 3） | [L20120309002] |
| 44) | 社内資料：生殖発生毒性試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2. 6. 6. 6） | [L20120309001] |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2017 年 1 月現在、*ALK* 陽性の非小細胞肺癌に対する適応症は、米国、欧州、カナダなど 50 カ国以上で承認されている。また、*ROS1* 陽性の非小細胞肺癌に対する適応症は、米国及び欧州など 34 カ国で承認されている。

米国添付文書の概要

国名	米国											
会社名	Pfizer Inc.											
販売名	XALKORI											
剤形・規格	250mg カプセル、200mg カプセル											
発売年	2011 年 8 月											
効能又は効果	1.1 ALK- or ROS1-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer XALKORI is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK) or ROS1-positive as detected by an FDA-approved test. 1.2 Relapsed or Refractory, Systemic ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma XALKORI is indicated for the treatment of pediatric patients 1 year of age and older and young adults with relapsed or refractory, systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL) that is ALK-positive. <u>Limitations of Use:</u> The safety and efficacy of XALKORI have not been established in older adults with relapsed or refractory, systemic ALK-positive ALCL. 1.3 Unresectable, Recurrent, or Refractory ALK-Positive Inflammatory Myofibroblastic Tumor XALKORI is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 1 year of age and older with unresectable, recurrent, or refractory inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) that is ALK-positive.											
用法及び用量	2.1 Patient Selection Select patients for the treatment of metastatic NSCLC with XALKORI based on the presence of ALK or ROS1 positivity in tumor specimens. Information on FDA-approved tests for the detection of ALK and ROS1 rearrangements in NSCLC is available at http://www.fda.gov/companiondiagnostics. 2.2 Recommended Dosage Table 1: Recommended Dosage of XALKORI <table><tr><th>Indication</th><th>Recommended Dosage of XALKORI</th><th>Duration of Treatment</th></tr><tr><td>ALK- or ROS1-Positive Metastatic NSCLC</td><td>Adults: 250 mg orally twice daily</td><td rowspan="4">Until disease progression or unacceptable toxicity</td></tr><tr><td>Relapsed or Refractory, Systemic ALK-Positive ALCL</td><td>Pediatric Patients and Young Adults: 280 mg/m² orally twice daily ^{a, b}</td></tr><tr><td rowspan="2">Unresectable, Recurrent, or Refractory ALK-Positive IMT</td><td>Adults: 250 mg orally twice daily</td></tr><tr><td>Pediatric Patients: 280 mg/m² orally twice daily ^{a, c}</td></tr></table> ^a Assess pediatric patients for their ability to swallow intact capsules before prescribing XALKORI. If needed, attain the desired dose by combining different strengths of XALKORI capsules. Administer XALKORI to pediatric	Indication	Recommended Dosage of XALKORI	Duration of Treatment	ALK- or ROS1-Positive Metastatic NSCLC	Adults: 250 mg orally twice daily	Until disease progression or unacceptable toxicity	Relapsed or Refractory, Systemic ALK-Positive ALCL	Pediatric Patients and Young Adults: 280 mg/m ² orally twice daily ^{a, b}	Unresectable, Recurrent, or Refractory ALK-Positive IMT	Adults: 250 mg orally twice daily	Pediatric Patients: 280 mg/m ² orally twice daily ^{a, c}
Indication	Recommended Dosage of XALKORI	Duration of Treatment										
ALK- or ROS1-Positive Metastatic NSCLC	Adults: 250 mg orally twice daily	Until disease progression or unacceptable toxicity										
Relapsed or Refractory, Systemic ALK-Positive ALCL	Pediatric Patients and Young Adults: 280 mg/m ² orally twice daily ^{a, b}											
Unresectable, Recurrent, or Refractory ALK-Positive IMT	Adults: 250 mg orally twice daily											
	Pediatric Patients: 280 mg/m ² orally twice daily ^{a, c}											

patients under adult supervision.

^b See Table 2 for Recommended Dosage based on body surface area for pediatric patients and young adults with ALCL.

^c See Table 2 for Recommended Dosage based on body surface area for pediatric patients with IMT.

Take XALKORI with or without food. Swallow capsules whole. If a dose of XALKORI is missed, make up that dose unless the next dose is due within 6 hours. If vomiting occurs after taking a dose of XALKORI, take the next dose at the regular time.

Table 2. Recommended XALKORI Dosage for Pediatric and Young Adult Patients with ALCL and for Pediatric Patients with IMT

Body Surface Area *	Recommended XALKORI Dosage
0.60 to 0.80 m ²	200 mg orally twice daily
0.81 to 1.16 m ²	250 mg orally twice daily
1.17 to 1.51 m ²	400 mg orally twice daily
1.52 to 1.69 m ²	450 mg orally twice daily
1.70 m ² or greater	500 mg orally twice daily

* The recommended dosage for patients less than 1 year of age or with a BSA less than 0.60 m² has not been established.

2.3 Concomitant Treatments for Pediatric and Young Adult Patients with ALCL or Pediatric Patients with IMT

Provide standard antiemetic and antidiarrheal agents for gastrointestinal toxicities. Antiemetics are recommended prior to and during treatment with XALKORI to prevent nausea and vomiting.

Consider intravenous or oral hydration for patients at risk of dehydration, and replace electrolytes as clinically Indicated.

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Recommended Dosage Reductions

Adult Patients with ALK- or ROS1-positive Metastatic NSCLC or Adult Patients with ALK-positive IMT

The recommended dose reductions for adverse reactions are:

- First dose reduction: XALKORI 200 mg taken orally twice daily
- Second dose reduction: XALKORI 250 mg taken orally once daily
- Permanently discontinue if unable to tolerate XALKORI 250 mg taken orally once daily.

Pediatric and Young Adult Patients with ALK-positive ALCL or Pediatric Patients with ALK-positive IMT

The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 3.

Table 3. Recommended Dose Reductions for XALKORI in Pediatric and Young Adult Patients with ALCL or Pediatric Patients with IMT

Body Surface Area	First Dose Reduction	Second Dose Reduction
	Dose	Dose
0.60 to 0.80 m ²	250 mg Once daily	Permanently discontinue
0.81 to 1.16 m ²	200 mg Twice daily	250 mg Once daily*
1.17 to 1.69 m ²	250 mg Twice daily	200 mg Twice daily*
1.70 m ² or greater	400 mg Twice daily	250 mg Twice daily*

*Permanently discontinue in patients who are unable to tolerate XALKORI after 2 dose reductions

Recommended Dosage Modifications for Adult Patients with NSCLC or IMT

Recommended dosage modifications for hematologic and non-hematologic adverse reactions for adult patients with NSCLC or IMT are provided in Tables 4 and 5.

Table 4. Adult Patients with NSCLC or IMT: XALKORI Dosage Modification - Hematologic Toxicities^a

Severity of Adverse Reaction ^b	XALKORI Dosage Modification
Grade 3	Withhold until recovery to Grade 2 or less, then resume at the same dosage.
Grade 4	Withhold until recovery to Grade 2 or less, then resume at next lower dosage.

^a Except lymphopenia (unless associated with clinical events, e.g., opportunistic infections).

^b Grade based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0

Monitor complete blood counts including differential white blood cell counts monthly and as clinically indicated, with more frequent repeat testing if Grade 3 or 4 abnormalities are observed, or if fever or infection occurs.

Table 5. Adult Patients with NSCLC or IMT: XALKORI Dosage Modification - Non-Hematologic Toxicities

Severity of Adverse Reaction ^a	XALKORI Dosage Modification
Hepatotoxicity	
Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) greater than 5 times upper limit of normal (ULN) with total bilirubin less than or equal to 1.5 times ULN	Withhold until recovery to baseline or less than or equal to 3 times ULN, then resume at next lower dosage.
ALT or AST greater than 3 times ULN with concurrent total bilirubin greater than 1.5 times ULN (in the absence of cholestasis or hemolysis)	Permanently discontinue.
Interstitial Lung Disease (Pneumonitis)	
Any grade drug-related interstitial lung disease/pneumonitis	Permanently discontinue.
QT Interval Prolongation	
QT corrected for heart rate (QTc) greater than 500 ms on at least 2 separate electrocardiograms (ECGs)	Withhold until recovery to baseline or to a QTc less than 481 ms, then resume at next lower dosage.
QTc greater than 500 ms or greater than or equal to 60 ms change from baseline with Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue.

Severity of Adverse Reaction ^a	XALKORI Dosage Modification
Bradycardia	
Bradycardia ^b (symptomatic, may be severe and medically significant, medical intervention indicated)	Withhold until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above. Evaluate concomitant medications known to cause bradycardia, as well as antihypertensive medications. If contributing concomitant medication is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at previous dose upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above. If no contributing concomitant medication is identified, or if contributing concomitant medications are not discontinued or dose modified, resume at reduced dose upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above.
Bradycardia ^{b,c} (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	Permanently discontinue if no contributing concomitant medication is identified. If contributing concomitant medication is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at 250 mg once daily upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring.
Severe Visual Loss	
Visual Loss (Grade 4 Ocular Disorder)	Discontinue during evaluation of severe visual loss.
^a Grade based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. ^b Heart rate less than 60 beats per minute (bpm). ^c Permanently discontinue for recurrence.	
<u>Recommended Dosage Modifications for Pediatric and Young Adult Patients with ALCL or Pediatric Patients with IMT</u> Recommended dosage modifications for hematologic and non-hematologic adverse reactions are provided in Tables 6 and 7.	

Table 6. Pediatric and Young Adult Patients with ALCL or Pediatric Patients with IMT: XALKORI Dosage Modification for Hematologic Adverse Reactions	
Severity of Adverse Reaction	XALKORI Dosage Modification
Absolute Neutrophil Count (ANC)	
Less than $0.5 \times 10^9/L$	First occurrence: Withhold until recovery to ANC greater than $1.0 \times 10^9/L$, then resume at the next lower dosage. Second occurrence: • Permanently discontinue for recurrence complicated by febrile neutropenia or infection. • For uncomplicated Grade 4 neutropenia, either permanently discontinue, or withhold until recovery to ANC greater than $1.0 \times 10^9/L$, then resume at the next lower dosage.^a
Platelet Count	
25 to $50 \times 10^9/L$ with concurrent bleeding	Withhold until recovery to platelet count greater than $50 \times 10^9/L$ and bleeding resolves, then resume at the same dosage.
Less than $25 \times 10^9/L$	Withhold until recovery to platelet count greater than $50 \times 10^9/L$, then resume at the next lower dosage. Permanently discontinue for recurrence.
Anemia	
Hemoglobin less than 8 g/dL	Withhold until recovery to hemoglobin 8 g/dL or more, then resume at the same dosage.
Life-threatening anemia; urgent Intervention indicated.	Withhold until recovery to hemoglobin 8 g/dL or more, then resume at the next lower dosage. Permanently discontinue for recurrence.
^a Permanently discontinue in patients who are unable to tolerate XALKORI after 2 dose reductions, unless otherwise indicated in Table 3.	
Monitor complete blood counts including differential weekly for the first month of therapy and then at least monthly, with more frequent monitoring if Grade 3 or 4 abnormalities, fever, or infection occur.	
Table 7. Pediatric and Young Adult Patients with ALCL or Pediatric Patients with IMT: XALKORI Dosage Modification for Non-Hematologic Adverse Reactions	
Severity of Adverse Reaction ^a	XALKORI Dosage Modification
Hepatotoxicity	
Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) greater than 5 times upper limit of normal (ULN) with total bilirubin less than or equal to 1.5 times ULN	Withhold until recovery to baseline or less than or equal to 3 times ULN, then resume at next lower dosage.
ALT or AST greater than 3 times ULN with concurrent total bilirubin greater than 1.5 times ULN (in the absence of cholestasis or hemolysis)	Permanently discontinue.

Severity of Adverse Reaction ^a	XALKORI Dosage Modification
Interstitial Lung Disease (Pneumonitis)	
Any grade drug-related interstitial lung disease/pneumonitis	Permanently discontinue.
QT Interval Prolongation	
QT corrected for heart rate (QTc) greater than 500 ms on at least 2 separate electrocardiograms (ECGs)	Withhold until recovery to baseline or to a QTc less than 481 ms, then resume at next lower dosage.
QTc greater than 500 ms or greater than or equal to 60 ms change from baseline with Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue.
Bradycardia	
Bradycardia ^b (symptomatic, may be severe and medically significant, medical intervention indicated)	Withhold until recovery to a resting heart rate according to the patient's age (based on the 2.5th percentile per age-specific norms) as follows: • 1 to less than 2 years: 91 bpm or above • 2 to 3 years: 82 bpm or above • 4 to 5 years: 72 bpm or above • 6 to 8 years: 64 bpm or above • Older than 8 years: 60 bpm or above
Bradycardia ^{b,c} (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	Permanently discontinue if no contributing concomitant medication is identified. If contributing concomitant medication is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at the second dose reduction level in Table 3 ^c upon recovery to asymptomatic bradycardia or to the heart rate criteria listed for management of symptomatic or severe, medically significant bradycardia, with frequent monitoring.
Ocular Toxicity, including Visual Loss	
Visual Symptoms, Grade 1 (mild symptoms) or Grade 2 (moderate symptoms affecting ability to perform age-appropriate activities of daily living)	Monitor symptoms and report any symptoms to an eye specialist. Consider dose reduction for Grade 2 visual disorders.
Visual Loss (Grade 3 or 4 Ocular Disorder, marked decrease in vision)	Permanently discontinue XALKORI for Grade 3 or 4 ocular disorders or severe visual loss if no other cause found on evaluation

Severity of Adverse Reaction ^a Gastrointestinal Toxicity	XALKORI Dosage Modification
Nausea (Grade 3: inadequate oral intake for more than 3 days, medical intervention required)	Grade 3 (despite maximum medical therapy): Withhold until resolved, and then resume at the next lower dose level. ^d
Vomiting (Grade 3: more than 6 episodes in 24 hours for more than 3 days, medical intervention required, i.e. tube feeding or hospitalization; Grade 4: life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	Grade 3 or 4 (despite maximum medical therapy): Withhold until resolved, and then resume at the next lower dose level. ^d
Diarrhea (Grade 3: increase of 7 or more stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; Grade 4: life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	Grade 3 or 4 (despite maximum medical therapy): Withhold until resolved, and then resume at the next lower dose level. ^d

^a Grade based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.

^b Adult patients: Heart rate less than 60 beats per minute (bpm); Pediatric patients: Resting heart rate less than the 2.5th percentile per age-specific norms.

^c Permanently discontinue for recurrence.

^d Permanently discontinue in patients who are unable to tolerate XALKORI after 2 dose reductions, unless otherwise indicated in Table 3.

2.5 Dosage Modifications for Moderate and Severe Hepatic Impairment

Adult Patients with ALK- or ROS1-positive Metastatic NSCLC or with ALK-positive IMT

The recommended dose of XALKORI in patients with moderate hepatic impairment [any aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin greater than 1.5 times the upper limit of normal (ULN) and less than or equal to 3 times ULN] is 200 mg orally twice daily.

The recommended dose of XALKORI in patients with severe hepatic impairment (any AST and total bilirubin greater than 3 times ULN) is 250 mg orally once daily.

Pediatric and Young Adult Patients with ALK-positive ALCL or Pediatric Patients with ALK-positive IMT

The recommended dose of XALKORI in patients with moderate hepatic impairment [any aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin greater than 1.5 times the upper limit of normal (ULN) and less than or equal to 3 times ULN] is the first dose reduction based on BSA as shown in Table 3.

The recommended dose of XALKORI in patients with severe hepatic impairment (any AST and total bilirubin greater than 3 times ULN) is the second dose reduction based on BSA as shown in Table 3.

2.6 Dosage Modification for Severe Renal Impairment

Adult Patients with ALK- or ROS1-positive Metastatic NSCLC or with

	<u>ALK-positive IMT</u> The recommended dosage of XALKORI in patients with severe renal impairment [creatinine clearance (CL_{cr}) less than 30 mL/min, calculated using the modified Cockcroft-Gault equation] not requiring dialysis is 250 mg orally once daily. <u>Pediatric and Young Adult Patients with ALK-positive ALCL or Pediatric Patients with ALK-positive IMT</u> The recommended dosage of XALKORI in patients with severe renal impairment (CL_{cr}) less than 30 mL/min, calculated using the modified Cockcroft-Gault equation for adult patients and the Schwartz equation for pediatric patients not requiring dialysis is the second dose reduction based on BSA as shown in Table 3. 2.7 Dosage Modification for Concomitant Use of Strong CYP3A Inhibitors <u>Adult Patients with ALK- or ROS1-positive metastatic NSCLC or with ALK-positive IMT</u> Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors. If concomitant use of strong CYP3A inhibitors is unavoidable, reduce the dose of XALKORI to 250 mg orally once daily. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, resume the XALKORI dose used prior to initiating the strong CYP3A inhibitor. <u>Pediatric and Young Adult Patients with ALK-positive ALCL or Pediatric Patients with ALK-positive IMT</u> Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors. If concomitant use of strong CYP3A inhibitors is unavoidable, reduce the dose of XALKORI to the second dose reduction based on BSA as shown in Table 3. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, resume the XALKORI dose used prior to initiating the strong CYP3A inhibitor.
--	--

(2022 年 7 月)

欧州添付文書の概要

国名	欧州
会社名	Pfizer Limited
販売名	XALKORI
剤形・規格	250mg 硬カプセル、200mg 硬カプセル
発売年	2012 年 11 月
効能又は効果	XALKORI as monotherapy is indicated for: • The first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) • The treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) • The treatment of adults with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) • The treatment of paediatric patients (age ≥6 to <18 years) with relapsed or refractory systemic anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) • The treatment of paediatric patients (age ≥6 to <18 years) with recurrent or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive unresectable inflammatory myofibroblastic tumour (IMT)
用法及び用量	Treatment with XALKORI should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. <u>ALK and ROS1 testing</u> An accurate and validated assay for either ALK or ROS1 is necessary for the selection of patients for treatment with XALKORI. ALK-positive NSCLC, ROS1-positive NSCLC, ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT status should be established prior to initiation of crizotinib therapy. Assessment should be performed by laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilised. <u>Posology</u> <i>Adult patients with ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC</i> The recommended dose schedule of crizotinib is 250 mg twice daily (500 mg daily) taken continuously. <i>Paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT</i> The recommended dosage of crizotinib for paediatric patients with ALCL or IMT is 280 mg/m² orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. The recommended starting dose schedule of crizotinib in paediatric patients based on body surface area (BSA) is provided in Table 1. If needed, attain the desired dose by combining different strengths of crizotinib capsules. Paediatric patients should be assessed for their ability to swallow intact capsules before prescribing crizotinib. Administer crizotinib to paediatric patients under adult supervision. Table 1 provides paediatric dosing of crizotinib for patients who are able to swallow intact capsules.

Table 1. Paediatric patients: Crizotinib starting dosage		
Body Surface Area (BSA)*	Dose (Twice Daily)	Total Daily Dose
0.60 - 0.80 m ²	200 mg (1×200 mg capsule)	400 mg
0.81 - 1.16 m ²	250 mg (1×250 mg capsule)	500 mg
1.17 - 1.51 m ²	400 mg (2×200 mg capsule)	800 mg
1.52 - 1.69 m ²	450 mg (1×200 mg capsule + 1×250 mg capsule)	900 mg
≥1.70 m ²	500 mg (2×250 mg capsule)	1000 mg

* The recommended dosage for patients with a BSA less than 0.60 m² has not been established.

Dose adjustments

Dosing interruption and/or dose reduction may be required based on individual safety and tolerability.

Adult patients with ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC

In 1722 adult patients treated with crizotinib with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC across clinical studies, the most frequent adverse reactions (≥ 3%) associated with dosing interruptions were neutropenia, elevated transaminases, vomiting, and nausea. The most frequent adverse reactions (≥ 3%) associated with dose reductions were elevated transaminases and neutropenia. If dose reduction is necessary for patients treated with crizotinib 250 mg orally twice daily, then the dose of crizotinib should be reduced as below.

- First dose reduction: XALKORI 200 mg taken orally twice daily
- Second dose reduction: XALKORI 250 mg taken orally once daily
- Permanently discontinue if unable to tolerate XALKORI 250 mg taken orally once daily

Dose reduction guidelines for haematological and non-haematological toxicities are provided in Tables 2 and 3. For patients treated with a lower dose of crizotinib than 250 mg twice daily, then follow the dose reduction guidelines provided in Tables 2 and 3 accordingly.

Table 2. Adult patients: XALKORI dose modification - haematological toxicities ^{a, b}

CTCAE ^c Grade	XALKORI treatment
Grade 3	Withhold until recovery to Grade ≤ 2, then resume at the same dose schedule
Grade 4	Withhold until recovery to Grade ≤ 2, then resume at the next lower dose ^{d, e}

a. Except lymphopenia (unless associated with clinical events, e.g., opportunistic infections).

b. For patients who develop neutropenia and leukopenia, see also sections 4.4 and 4.8.

c. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events

d. In case of recurrence, dosing should be withheld until recovery to Grade ≤ 2, then dosing should be resumed at 250 mg once daily. XALKORI must be permanently discontinued in case of further Grade 4 recurrence.

e. For patients treated with 250 mg once daily or whose dose was reduced to 250 mg once daily, discontinue during evaluation.

Table 3. Adult patients: XALKORI dose modification - non-haematological toxicities	
CTCAE ^a Grade	XALKORI treatment
Grade 3 or 4 Alanine aminotransferase (ALT) or Aspartate aminotransferase (AST) elevation with Grade $\leq$ 1 total bilirubin	Withhold until recovery to Grade $\leq$ 1 or baseline, then resume at 250 mg once daily and escalate to 200 mg twice daily if clinically tolerated ^{b, c}
Grade 2, 3 or 4 ALT or AST elevation with concurrent Grade 2, 3 or 4 total bilirubin elevation (in the absence of cholestasis or haemolysis)	Permanently discontinue
Any Grade Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	Withhold if ILD/pneumonitis is suspected, and permanently discontinue if treatment-related ILD/pneumonitis is diagnosed ^d
Grade 3 QTc prolongation	Withhold until recovery to Grade $\leq$ 1, check and if necessary correct electrolytes, then resume at the next lower dose ^{b, c}
Grade 4 QTc prolongation	Permanently discontinue
Grade 2, 3 Bradycardia ^{d, e} Symptomatic, may be severe and medically significant, medical intervention indicated	Withhold until recovery to Grade $\leq$ 1 or to heart rate 60 or above Evaluate concomitant medicinal products known to cause bradycardia, as well as anti-hypertensive medicinal products If contributing concomitant medicinal product is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at previous dose upon recovery to Grade $\leq$ 1 or to heart rate 60 or above If no contributing concomitant medicinal product is identified, or if contributing concomitant medicinal products are not discontinued or dose modified, resume at reduced dose upon recovery to Grade $\leq$ 1 or to heart rate 60 or above
Grade 4 Bradycardia ^{e, f} Life-threatening consequences, urgent intervention indicated	Permanently discontinue if no contributing concomitant medicinal product is identified If contributing concomitant medicinal product is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at 250 mg once daily upon recovery to Grade $\leq$ 1 or to heart rate 60 or above, with frequent monitoring
Grade 4 Ocular disorder (Visual loss)	Discontinue during evaluation of severe vision loss
a. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events b. XALKORI must be permanently discontinued in case of further Grade $\geq$ 3 recurrence. See sections 4.4 and 4.8. c. For patients treated with 250 mg once daily or whose dose was reduced to 250 mg once daily, discontinue during evaluation. d. See sections 4.4 and 4.8. e. Heart rate less than 60 beats per minute (bpm).	

f. Permanently discontinue for recurrence.

Paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT
If a dose reduction is necessary for patients treated at the recommended starting dose, then the dose of XALKORI should be reduced as shown in Table 4.

Table 4. Paediatric patients: Recommended XALKORI dose reductions

Body Surface Area (BSA)	First Dose Reduction		Second Dose Reduction	
	Dose	Total Daily Dose	Dose	Total Daily Dose
0.60 - 0.80 m ²	250 mg Once daily	250 mg	Permanently discontinue	
0.81 - 1.16 m ²	200 mg Twice daily	400 mg	250 mg Once daily*	250 mg
1.17 - 1.51 m ²	250 mg Twice daily	500 mg	200 mg Twice daily*	400 mg
≥1.52 m ²	400 mg Twice daily	800 mg	250 mg Twice daily*	500 mg

* Permanently discontinue in patients who are unable to tolerate crizotinib after 2 dose reductions.

Recommended dosage modifications for haematologic and non-haematologic adverse reactions for paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT are provided in Tables 5 and 6, respectively.

Table 5. Paediatric patients: XALKORI dosage modification for haematologic adverse reactions

CTCAE ^a Grade	XALKORI Dosing
Absolute Neutrophil Count (ANC)	
Grade 4 Neutrophil count decreased	First occurrence: Withhold until recovery to Grade ≤2, then resume at the next lower dosage. Second occurrence: Permanently discontinue for recurrence complicated by febrile neutropenia or infection. For uncomplicated Grade 4 neutropenia, either permanently discontinue, or withhold until recovery to Grade ≤2, then resume at the next lower dosage. ^b
Platelet Count	
Grade 3 platelet count decreased (with concurrent bleeding)	Withhold until recovery to Grade ≤2, then resume at the same dosage.
Grade 4 platelet count decreased	Withhold until recovery to Grade ≤2, then resume at the next lower dosage. Permanently discontinue for recurrence.
Anaemia	
Grade 3	Withhold until recovery to Grade ≤2, then resume at the same dosage.
Grade 4	Withhold until recovery to Grade ≤2, then resume at the next lower dosage. Permanently discontinue for recurrence.

a. Grade based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.

b. Permanently discontinue in patients who are unable to tolerate XALKORI after 2 dose reductions, unless otherwise indicated in Table 4.

It is recommended to monitor complete blood counts, including differential counts, weekly for the first month of therapy and then at least monthly, with more frequent monitoring if Grade 3 or 4 abnormalities, fever, or infection occur. Table 6. Paediatric patients: XALKORI dosage modification for non-haematologic adverse reactions	
CTCAE ^a Grade	XALKORI Dosing
Grade 3 or 4 ALT or AST elevation with Grade ≤1 total bilirubin	Withhold until recovery to Grade ≤1, then resume at next lower dose.
Grade 2, 3 or 4 ALT or AST elevation with concurrent Grade 2, 3 or 4 total bilirubin elevation (in the absence of cholestasis or haemolysis)	Permanently discontinue.
Any Grade drug-related Interstitial lung disease/pneumonitis	Permanently discontinue.
Grade 3 QTc prolongation	Withhold until recovery to baseline or to a QTc less than 481 ms, then resume at next lower dosage.
Grade 4 QTc prolongation	Permanently discontinue.
Grade 2, 3 Bradycardia ^b Symptomatic, may be severe and medically significant, medical intervention indicated	Withhold until recovery to a resting heart rate according to the patient's age (based on the 2.5 th percentile per age-specific norms) as follows: 1 to <2 years: 91 bpm or above 2 to 3 years: 82 bpm or above 4 to 5 years: 72 bpm or above 6 to 8 years: 64 bpm or above >8 years: 60 bpm or above
Grade 4 Bradycardia ^{b,c} Life-threatening consequences, urgent intervention indicated	Permanently discontinue if no contributing concomitant medication is identified. If contributing concomitant medication is identified and discontinued, or its dose is adjusted, resume at the second dose reduction level in Table 4 ^c upon recovery to Grade ≤1 or to the heart rate criteria listed for management of symptomatic or severe, medically significant bradycardia, with frequent monitoring.
Grade 3 Nausea Inadequate oral intake for more than 3 days, medical intervention required	Grade 3 (despite maximum medical therapy): Withhold until resolved, and then resume at the next lower dose level. ^d
Grade 3, 4 Vomiting More than 6 episodes in 24 hours for more than 3 days, medical intervention required, i.e., tube feeding or hospitalisation; life-threatening consequences, urgent intervention indicated	Grade 3 or 4 (despite maximum medical therapy): Withhold until resolved, and then resume at the next lower dose level. ^d
Grade 3, 4 Diarrhoea Increase of 7 or more stools per day over baseline, incontinence,	Grade 3 or 4 (despite maximum medical therapy): Withhold until resolved, and then

	hospitalisation indicated; life-threatening consequences, urgent intervention indicated	resume at the next lower dose level. ^d
	Grade 1 (mild symptoms), 2 (moderate symptoms affecting ability to perform age-appropriate activities of daily living) Ocular disorder	Grade 1 or 2: Monitor symptoms and report any symptoms to an eye specialist. Consider dose reduction for Grade 2 visual disorders.
	Grade 3, 4 Ocular disorder (visual loss, marked decrease in vision)	Grade 3 or 4: Withhold pending evaluation of severe visual loss. Permanently discontinue, if no other cause found on evaluation.

a. Grade based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.
b. Resting heart rate less than the 2.5th percentile per age-specific norms.
c. Permanently discontinue for recurrence.
d. Permanently discontinue in patients who are unable to tolerate crizotinib after 2 dose reductions, unless otherwise indicated in Table 4.

Hepatic impairment

Crizotinib is extensively metabolised in the liver. Treatment with crizotinib should be used with caution in patients with hepatic impairment.

Adjustments for adult patients with ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC

Based on the National Cancer Institute (NCI) classification, no starting dose adjustment of crizotinib is recommended for patients with mild hepatic impairment (either AST > Upper Limit of Normal (ULN) and total bilirubin ≤ ULN or any AST and total bilirubin > ULN but ≤ 1.5 × ULN). The starting crizotinib dose for patients with moderate hepatic impairment (any AST and total bilirubin > 1.5 × ULN and ≤ 3 × ULN) is recommended to be 200 mg twice daily. The starting crizotinib dose for patients with severe hepatic impairment (any AST and total bilirubin > 3 × ULN) is recommended to be 250 mg once daily. Crizotinib dose adjustment according to Child-Pugh classification has not been studied in patients with hepatic impairment.

Adjustments for paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT

Adjustments for paediatric patients are based on the clinical study conducted in adult patients. No starting dose adjustment of crizotinib is recommended for patients with mild hepatic impairment (either AST >ULN and total bilirubin ≤ULN or any AST and total bilirubin >ULN but ≤ 1.5 × ULN). The recommended starting dose of crizotinib in patients with moderate hepatic impairment (any AST and total bilirubin >1.5 × ULN and ≤3 × ULN) is the first dose reduction based on BSA as shown in Table 4. The recommended starting dose of crizotinib in patients with severe hepatic impairment (any AST and total bilirubin >3 × ULN) is the second dose reduction based on BSA as shown in Table 4.

Renal impairment

Adjustments for adult patients with ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC

No starting dose adjustment is recommended for patients with mild ($60 \leq$ creatinine clearance [CL_{cr}] < 90 mL/min) or moderate ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min) renal impairment, since the population pharmacokinetic analysis indicated no clinically meaningful changes in steady-state crizotinib exposure in these patients. Crizotinib plasma concentrations may be increased in patients with severe renal impairment ($CL_{cr} < 30$ mL/min). The crizotinib

	starting dose should be adjusted to 250 mg taken orally once daily in patients with severe renal impairment not requiring peritoneal dialysis or haemodialysis. The dose may be increased to 200 mg twice daily based on individual safety and tolerability after at least 4 weeks of treatment. Adjustments for paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT Adjustments for paediatric patients are based on information in adult patients. No starting dose adjustment is needed for patients with mild ($60 \leq \text{creatinine clearance } [CL_{cr}] < 90 \text{ mL/min}$) or moderate ($30 \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) renal impairment calculated using the Schwartz equation. The recommended starting dose of crizotinib in patients with severe renal impairment ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) not requiring dialysis is the second dose reduction based on BSA as shown in Table 4. The dose may be increased to the first dose reduction based on BSA as shown in Table 4 and on individual safety and tolerability after at least 4 weeks of treatment. <i>Elderly</i> No starting dose adjustment is required. <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of crizotinib in paediatric patients with ALK-positive or ROS1-positive NSCLC have not been established. No data are available. The safety and efficacy of crizotinib have been established in paediatric patients with relapsed or refractory systemic ALK-positive ALCL from 3 to <18 years of age or with unresectable, recurrent, or refractory ALK-positive IMT from 2 to <18 years of age. No safety or efficacy data are available for crizotinib treatment in ALK-positive ALCL paediatric patients below 3 years of age or ALK-positive IMT paediatric patients below 2 years of age. Paediatric patients should be assessed for their ability to swallow intact capsules before prescribing crizotinib. Paediatric patients (age ≥ 6 to <18 years) who are able to swallow intact crizotinib capsules can be treated with crizotinib. <u>Method of administration</u> The capsules should be swallowed whole preferably with water, and should not be crushed, dissolved, or opened. They may be taken with or without food. Grapefruit or grapefruit juice should be avoided since it may increase crizotinib plasma concentration; St. John's wort should be avoided since it may decrease crizotinib plasma concentration. If a dose is missed, then it should be taken as soon as the patient or caregiver remembers unless it is less than 6 hours until the next dose, in which case the patient should not take the missed dose. Patients should not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose. <i>Paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT</i> The use of antiemetics prior to and during treatment with crizotinib is recommended to prevent nausea and vomiting for paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT. Standard antiemetic and antidiarrhoeal agents are recommended to manage gastrointestinal toxicities. Supportive care such as intravenous or oral hydration, electrolyte supplementation and nutritional support are recommended as clinically indicated.
--	---

(2022 年 6 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○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

○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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 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減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用 グレード ^{注1)}	1	2	3	4
血液系 ^{注2)}	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^{注3)} 。
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 [1.3、8.2、11.1.2 参照]	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^{注4)} 。	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 ^{注5)} [1.3、8.2、11.1.2 参照]	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患 [1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]	投与を中止する。			
QT 間隔延長 [8.3、9.1.2、10.2、11.1.3 参照]	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^{注4)} 。	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。

その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。

その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ 200 及び 60mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

米国の添付文書 (2022 年 7 月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies and its mechanism of action, XALKORI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of XALKORI during pregnancy. In animal reproduction studies, oral administration of crizotinib in pregnant rats during organogenesis at exposures similar to those expected with the maximum recommended human dose resulted in embryotoxicity and fetotoxicity. Advise pregnant women of the potential risk to fetus. In the U. S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> Crizotinib was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis to study the effects on embryo-fetal development. Postimplantation loss was increased at doses ≥ 50 mg/kg/day (approximately 0.6 times the recommended human dose based on AUC) in rats. No teratogenic effects were observed in rats at doses up to the maternally toxic dose of 200 mg/kg/day (approximately 2.7 times the recommended human dose based on AUC) or in rabbits at doses of up to 60 mg/kg/day (approximately 1.6 times the recommended human dose based on AUC), though fetal body weights were reduced at these doses. Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of crizotinib or its metabolites in human milk, or the effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with XALKORI and for 45 days after the final dose. Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating XALKORI
-------------------------	--

	<u>Contraception</u> XALKORI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with XALKORI and for at least 45 days after the final dose. <i>Males</i> Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with XALKORI and for at least 90 days after the final dose. <u>Infertility</u> Based on reproductive organ findings in animals, XALKORI may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible.
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	分類 : D (2022 年 11 月) < 参考 : 分類の概要 > オーストラリアの分類 : D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

(2) 小児への投与に関する情報

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 7 月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of XALKORI have been established in pediatric patients 1 year of age and older with relapsed or refractory, systemic ALK-positive ALCL or with unresectable, recurrent, or refractory ALK-positive IMT. The safety and effectiveness have not been established in pediatric patients younger than 1 year of age with ALCL or with IMT, or in any pediatric patients with NSCLC. In a study that evaluated XALKORI in combination with chemotherapy in pediatric patients with newly diagnosed ALCL (Study ANHL12P1; NCT01979536), 13 of 66 (20%) patients had a Grade 2 or higher thromboembolic event, including pulmonary embolism in 6%. The safety and effectiveness of XALKORI in combination with chemotherapy have not been established in patients with newly diagnosed ALCL. <u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> Decreased bone formation in growing long bones was observed in immature rats at 150 mg/kg/day following once daily dosing for 28 days (approximately 5.4 times the recommended human dose based on AUC). Other toxicities of potential concern to pediatric patients have not been evaluated in juvenile animals.
欧州の添付文書 (2022 年 10 月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of crizotinib in paediatric patients with ALK-positive or ROS1-positive NSCLC have not been established. No data are available. The safety and efficacy of crizotinib have been established in paediatric patients with relapsed or refractory systemic ALK-positive ALCL from 3 to <18 years of age or with unresectable, recurrent, or refractory ALK-positive IMT from 2 to <18 years of age. No safety or efficacy data are available for crizotinib treatment in ALK-positive ALCL paediatric

	patients below 3 years of age or ALK-positive IMT paediatric patients below 2 years of age. Paediatric patients should be assessed for their ability to swallow intact capsules before prescribing crizotinib. Paediatric patients (age ≥ 6 to <18 years) who are able to swallow intact crizotinib capsules can be treated with crizotinib. <u>Method of administration</u> The capsules should be swallowed whole preferably with water, and should not be crushed, dissolved, or opened. They may be taken with or without food. Grapefruit or grapefruit juice should be avoided since it may increase crizotinib plasma concentration; St. John's wort should be avoided since it may decrease crizotinib plasma concentration. If a dose is missed, then it should be taken as soon as the patient or caregiver remembers unless it is less than 6 hours until the next dose, in which case the patient should not take the missed dose. Patients should not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose. <i>Paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT</i> The use of antiemetics prior to and during treatment with crizotinib is recommended to prevent nausea and vomiting for paediatric patients with ALK-positive ALCL or ALK-positive IMT. Standard antiemetic and antidiarrhoeal agents are recommended to manage gastrointestinal toxicities. Supportive care such as intravenous or oral hydration, electrolyte supplementation and nutritional support are recommended as clinically indicated.
--	---

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ザーコリを懸濁、粉碎、脱カプセルしての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性および有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。参考としてザーコリカプセルの臨床試験時における嚥下困難患者に対する調整方法について以下に記載する。なお、本剤を懸濁、粉碎、脱カプセルしての投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

ザーコリは即放性製剤として設計されたカプセル製剤であり、遅延放出性、徐放性、または持続放出性の製剤ではない。嚥下困難患者における経鼻胃 (NG) チューブによるザーコリ（臨床試験提供）の投与は、臨床試験時に許可されていた。以下に示す手順では、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル (PVC)、またはシリコン製の経鼻胃 (NG) チューブ、およびそのチューブとの適合するシリンジを用いて投与することとされた。

懸濁液の調製開始にあたって、下記に記載の順序に従い全ステップを実施した。

全手順を 30 分以内に完了し、調製直後に懸濁液が投与された。この調製液の安定性に関するデータは得られていない。

調製はすべて清潔な状態で行われた。安全性に関する注意は特に定めていなかったが、調製中、取り扱い従事者には、クリゾチニブの粉塵を吸い込まないよう、またクリゾチニブと皮膚、眼および衣服との接触を避けるよう指示が出された。調製区域の清掃および使用した器具の洗浄は、投与プロセス完了直後に行われた。各施設での薬剤在庫管理、廃棄基準に従うこととした。本製剤の調製と患者への投与は医療専門従事者のみが行うべきであるとされた。

臨床試験において NG チューブによる投与の際準備した器具等

ザーコリカプセル	水道水または飲料水（常温水と熱湯の両方を使用）
飲用ガラス製コップ 2 個 (グラス A およびグラス B とラベル表示)	20mL Baxa Exacta-Med 社製または類似の直接ゴムと接触しないシリンジ 3 本（それぞれ、シリンジ 1、2、3 とラベル表示）。
計量スプーン (15mL) 1 本	シリンジ 1、2、3 の各々のシリンジキャップ 3 個
軽量カップ 1 個	マーカーペン 1 本

臨床試験で用いられた調製および経管投与(NG チューブ)の手順

ステップ 1	常温水または冷水 1 カップをグラス A に移す。
ステップ 2	シリンジ 1 を用いて、水をグラス A から 10mL 吸引する。余分の空気を除去し、シリンジキャップを締める(このシリンジは、投与前の栄養チューブのフラッシュに用いる)。
ステップ 3	シリンジ 2 を用いてステップ 2 を繰り返す(このシリンジは、投与後のチューブのフラッシュに用いる)。
ステップ 4	グラス A に残った水を廃棄する。
ステップ 5	熱湯 1 カップを準備して側に置く。
ステップ 6	シリンジ 3 のプランジャーを外し、シリンジ先端にシリンジキャップをしっかりと固定する(後で使用するためプランジャーは脇に置く)。
ステップ 7	シリンジ 3 をしっかりとキャップで締め、シリンジの外筒開口側を上向き、キャップを締めたシリンジ先端を下向きにして、グラス B 内に入れる。
ステップ 8	ザーコリカプセルをシリンジ 3 の外筒内に移す。
ステップ 9	熱湯 0.5 カップおよび室温水 0.5 カップをグラス A に移す(混合水)。
ステップ 10	計量スプーン 1 杯分の混合水(15mL)をグラス A から計測し、カプセルが入ったシリンジ 3 の中に添加する。
ステップ 11	その後、シリンジ 3 のプランジャーを慎重にシリンジ外筒の中に押しこみ、静かにぴたりと収まるまで押す。プランジャーに一定量の空気が存在したときは、それ以上押さない。
ステップ 12	シリンジ 3 を 4 分間、前後に反転させる。
ステップ 13	シリンジ 3 の先端を上向きにしてグラス B に戻し、10 分間放置。
ステップ 14	この待機中に、グラス A の混合水を廃棄し、室温水または冷水 1 カップをグラス A に注ぐ。
ステップ 15	10 分間待機後、シリンジ 1 の内容物を投与前フラッシュのため栄養チューブポートに注入する。
ステップ 16	ザーコリカプセルの入ったシリンジ 3 のキャップを慎重に外す。シリンジ中のプランジャーをゆっくり押し、液体を押し出すことがないよう空気を除去する。シリンジ 3 先端のキャップを再度締める。
ステップ 17	シリンジ 3 を静かに反転させ、懸濁液を十分に混合させる。シリンジ 3 のキャップを外し、内容物を栄養チューブに注入する。投与中、シリンジ先端を下向きにし、シリンジ先端を栄養チューブポートにしっかりと固定する。
ステップ 18	シリンジ 3 を栄養チューブポートから外し、グラス A の水 10mL を吸引する。キャップを再度締め、シリンジを 3 回反転させ、内容物を混合させる。シリンジキャップを外し、シリンジを栄養チューブポートにしっかりと接続する。シリンジ内容物を注入する。
ステップ 19	ステップ 18 をさらに 4 回繰り返す。
ステップ 20	シリンジ 3 を廃棄し、シリンジ 2 中にある水をフラッシュのため注入する。
ステップ 21	シリンジ 2 を栄養チューブポートから外し、ポートキャップを締める。
ステップ 22	全材料を丁寧に洗浄し、全消耗品を施設の規定通りに廃棄する。

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資材（医療従事者向け資材：適正使用ガイド（RMP））、患者向け資材：ザーコリカプセルを服用される方へーALK 肺がんの患者さんー、ザーコリカプセルを服用される方へーROS1 肺がんの患者さんー等を掲載

- ・医療従事者向けウェブサイト

PMDA

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch> より検索

Pfizer Medical Information

<https://www.pfizermedicalinformation.jp> より検索

- ・患者向けウェブサイト

「Xalkori.jp」

<https://xalkori.jp/> より検索

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

製造販売（輸入）

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

