

**アレセンサ[®]カプセル20mg
アレセンサ[®]カプセル40mg
アレセンサ[®]カプセル150mg
に係る医薬品リスク管理計画書**

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

中外製薬株式会社

アレセンサ®カプセル 20mg、アレセンサ®カプセル 40mg、
アレセンサ®カプセル 150mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アレセンサ®カプセル20mg アレセンサ®カプセル40mg アレセンサ®カプセル150mg	有効成分	アレクチニブ塩酸塩
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月	平成27年9月		

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
間質性肺疾患	4	徐脈	7	肝機能障害患者での使用	11
肝機能障害	5	QT 間隔延長	7		
好中球減少及び白血球減少	6	視覚障害	8		
		消化管穿孔	9		
		血栓塞栓症	10		

1.2. 有効性に関する検討事項

ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブとアレクチニブの有効性の比較	12頁	使用実態下における有効性の検討	12頁
--	-----	---------------------------------	-----

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
(1)個別症例の収集・評価 (2)研究報告：文献収集及び評価 (3)外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4)重篤有害事象(死亡を含む)の定期的シグナル検出及び評価	13
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	13
製造販売後臨床試験 (ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験 (試験番号 JO28928))	14
製造販売後臨床試験 (CH5424802の ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 (試験番号 AF-001JP))	14
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
製造販売後臨床試験 (ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験 (試験番号 JO28928))	16
製造販売後臨床試験 (CH5424802の ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 (試験番号 AF-001JP))	17
使用実態下における有効性の検討 (使用成績調査)	17

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	18
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) の作成と提供	18
患者向け資材の作成と提供	18
WEB サイトによる情報提供	18
医薬品の使用条件の設定	19
過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策	21

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成27年9月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

氏名：中外製薬株式会社

代表取締役社長 小坂 達朗 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成26年7月4日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	①22600AMX00760000 ②22600AMX00761000 ③22700AMX00997000
国際誕生日	平成26年7月4日		
販売名	① アレセンサ®カプセル 20 mg ② アレセンサ®カプセル 40 mg ③ アレセンサ®カプセル 150 mg		
有効成分	アレクチニブ塩酸塩		
含量及び剤型	① 1カプセル中にアレクチニブとして、20 mg を含有 ② 1カプセル中にアレクチニブとして、40 mg を含有 ③ 1カプセル中にアレクチニブとして、150 mg を含有		
用法及び用量	通常、成人にはアレクチニブとして1回300 mg を1日2回経口投与する。		
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		
承認条件	1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。		

備 考	<u>アレセンサ®カプセル 150 mg の承認年月日は、平成27年9月2日である。</u>
--------	--

変更の履歴

前回提出日：平成27年5月27日

変更内容の概要：

・品目の概要

「販売名」及び「含量及び剤型」へ150mg カプセル製剤の追加，「承認番号」の追加

・1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク「間質性肺疾患」及び重要な潜在的リスク「血栓塞栓症」の各リスクとした理由のJP28927試験の記載整備

重要な潜在的リスク「QT 間隔延長」の「重要な潜在的リスクとした理由」へ JP28927試験データの追加

・2.医薬品安全性監視計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動

AF-001JP 試験の実施期間の変更

・4.リスク最小化計画の概要

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）の作成と提供」として，アレセンサ®カプセル150mg 適正使用ガイドの作成及びアレセンサ®カプセル20mg 及び40mg 適正使用ガイドの改訂
「患者向け資材の作成と提供」のハンドブックの改訂

「過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策」に20 mg 及び40 mg カプセル製剤の明記

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

5.1医薬品安全性監視計画の一覧 追加の医薬品安全性監視活動

5.2有効性に関する調査・試験の計画の一覧

AF-001JP 試験の節目となる予定の時期及び報告書の作成予定日の変更

変更理由：

150 mg カプセル製剤にかかる製造販売承認のため

AF-001JP 試験の試験実施期間延長のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による間質性肺疾患の発症リスクの評価は困難であるが、以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ul style="list-style-type: none">● 本剤の国内第 I/II 相臨床試験において、間質性肺疾患（SMQ narrow）に分類される有害事象として、3/58例（5.2%；間質性肺疾患，放射線性肺臓炎，アレルギー性胸膜炎各1例）が認められた。そのうち本剤との因果関係が否定できない症例は、グレード1の間質性肺疾患が1/58例（1.7%）であった。● 生物学的同等性試験（JP28927試験）において、因果関係の否定できないグレード1の間質性肺疾患が報告されている。● 他の ALK 阻害剤においては、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。● 一般的に、間質性肺疾患が発現した場合、致命的な転帰を辿る可能性がある。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1) 使用成績調査（重点調査項目に設定）2) ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928） <p>【選択理由】</p> <p>1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は胸部 CT 検査等の実施など、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供2) 患者向け資材の作成と提供3) WEB サイトによる情報提供4) 医薬品の使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>1)～3) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見，早期受診を促すため選択した。</p> <p>4) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。</p>

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による重篤な肝機能障害の発症リスクの評価は困難であるが、以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。

- 本剤の国内第 I/II 相臨床試験において、重篤な肝機能障害の発現は認められていないが、臨床検査値の変動として、血中ビリルビン増加が21/58例（36.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が19/58例（32.8%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が15/58例（25.9%）、血中アルカリフォスファターゼ増加が8/58例（13.8%）と高い頻度で認められた。そのうち、グレード3以上の症例はグレード3の血中ビリルビン増加及びグレード3のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各2例（3.4%）であった。
- 海外第 I/II 相臨床試験（AF-002JG 試験/NP28761試験）において、1回600mg 1日2回投与例ではあるものの、因果関係が否定できない薬物性肝障害が1例認められた。
- 他の ALK 阻害剤においては、Hy's Law 該当例や肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されている。
- 一般的に、肝不全等の重篤な肝機能障害が発現した場合、致命的な転帰を辿る可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1) 使用成績調査（重点調査項目に設定）
 - 2) ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）

【選択理由】

- 1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 - 2) 患者向け資材の作成と提供
 - 3) WEB サイトによる情報提供
 - 4) 医薬品の使用条件の設定

【選択理由】

- 1)～3) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。
- 4) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設に

	<p>において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。</p>
<p>好中球減少及び白血球減少</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による重篤な好中球減少及び白血球減少の発症リスクの評価は困難であるが、以下の理由から重要な特定されたリスクであると判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の国内第 I/II 相臨床試験において、臨床検査値の変動として、好中球数減少が15/58例（25.9%）、白血球数減少が12/58例（20.7%）と高い頻度で認められた。そのうち、グレード3以上の症例はグレード3の好中球数減少が4例（6.9%）、グレード3の白血球数減少が1例（1.7%）であった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用成績調査（重点調査項目に設定） 2) <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928） <p>【選択理由】</p> <p>1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は定期的に血液検査を行い、患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行うことを記載して注意喚起を行う。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2) 患者向け資材の作成と提供 3) WEB サイトによる情報提供 4) 医薬品の使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>1)～3) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。</p> <p>4) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。</p>

重要な潜在的リスク

徐脈

重要な潜在的リスクとした理由：
 臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による徐脈の発症リスクの評価は困難であるが、他の ALK 阻害剤において、徐脈が報告されていることから重要な潜在的リスクであると判断した。
 なお、本剤の国内第 I/II 相臨床試験において、グレード 1 の徐脈（徐脈 1 例、洞性徐脈 2 例）が 3/58 例（5.1 %）で認められた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
 • 通常の医薬品安全性監視活動
 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1) 使用成績調査
 2) ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）
【選択理由】
 1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
 • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「徐脈」を記載して注意喚起する。
 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2) WEB サイトによる情報提供
 3) 医薬品の使用条件の設定
【選択理由】
 1)～2) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。
 3) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。

QT 間隔延長

重要な潜在的リスクとした理由：
 臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による QT 間隔延長の発症リスクの評価は困難であるが、他の ALK 阻害剤において、QT 間隔延長が報告されていることから重要な潜在的リスクであると判断した。
 なお、生物学的同等性試験（JP28927 試験）において、グレード 1 の心電図 QT 延長 1 例が認められており、in vitro 心血管系試験（hERG 試験）では、高濃度での本剤適用時に hERG 電流の阻害作用が認められている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
 • 通常の医薬品安全性監視活動
 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>1) 使用成績調査 2) ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）</p> <p>【選択理由】 1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 現時点で得られている臨床試験データからは、通常のリスク最小化活動としての添付文書での注意喚起は行わない。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2) WEB サイトによる情報提供 3) 医薬品の使用条件の設定 <p>【選択理由】 1)～2) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。 3) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。</p>
視覚障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による視覚障害の発症リスクの評価は困難であるが、他の ALK 阻害剤において、視覚障害が報告されていることから重要な潜在的リスクであると判断した。 なお、本剤の国内第 I/II 相臨床試験において、眼障害が10/58例（17.2%；結膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、白内障、黄斑症、霧視、視力障害、硝子体出血、眼の異物感）で認められた。そのうち、グレード3以上の症例はグレード3の黄斑症が1例（1.7%）であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用成績調査 2) ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928） <p>【選択理由】 1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「結膜炎」、「眼乾燥」及び「黄斑症」を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<p>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2) WEB サイトによる情報提供 3) 医薬品の使用条件の設定</p> <p>【選択理由】</p> <p>1)～2) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。</p> <p>3) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。</p>
<p>消化管穿孔</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による消化管穿孔の発症リスクの評価は困難であるが、国際共同第 I/II 相臨床試験（NP28673試験）において、1回600mg、1日2回投与例ではあるものの、因果関係が否定できない腸管穿孔が1例認められ、死亡に至っていることから重要な潜在的リスクであると判断した。</p> <p>なお、本剤の国内第 I / II 相臨床試験において、消化管穿孔の発現は認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用成績調査 2) ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928） <p>【選択理由】</p> <p>1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うことを注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2) 患者向け資材の作成と提供 3) WEB サイトによる情報提供 4) 医薬品の使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>1)～3) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。</p> <p>4) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。</p>

血栓塞栓症

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床経験が限られていることから、現時点では本剤による血栓塞栓症の発症リスクの評価は困難であるが、生物学的同等性試験（JP28927試験）において、因果関係が否定できないグレード3の肺動脈血栓症が1例報告されていること、国際共同第 I/II 相臨床試験（NP28673試験）において、因果関係が否定できない肺塞栓症が1例認められていることから重要な潜在的リスクであると判断した。

なお、本剤の国内第 I/II 相臨床試験において、血栓塞栓症の発現は認められていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1) 使用成績調査
 - 2) *ALK* 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）

【選択理由】

- 1)～2) 製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に、本剤投与期間中は患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うことを注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 - 2) 患者向け資材の作成と提供
 - 3) WEB サイトによる情報提供
 - 4) 医薬品の使用条件の設定

【選択理由】

- 1)～3) 臨床試験及び製造販売後の副作用発現状況に関する情報を医療従事者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。また、患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため選択した。
- 4) 製造販売後における安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう選択した。

重要な不足情報

肝機能障害患者での使用

重要な不足情報とした理由：

国内第 I/II 相臨床試験において、中等度から重度の肝機能障害のある患者は除外されており、これらの患者に対する本剤の安全性は確立されていないこと、また、本剤は肝代謝を受けることから、肝機能障害の程度によっては血漿中濃度の上昇や有害事象の発現が懸念されるため重要な不足情報であると判断した。

なお、本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討することを目的とした臨床試験が海外において実施予定である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1) 使用成績調査

【選択理由】

- 1) 使用実態下における肝機能障害患者での副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に、肝機能障害のある患者については安全性が確立しておらず、肝機能障害を悪化させるおそれがあることから、慎重に投与するよう記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 - 2) 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

- 1)～2) 肝機能障害の程度によっては血漿中濃度の上昇や有害事象の発現が懸念されることを医療従事者及び患者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すことにより、副作用等の健康被害を最小化するため選択した。

1.2 有効性に関する検討事項

<p>ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブとアレクチニブの有効性の比較</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の有効性を国内既承認の ALK 阻害剤であるクリゾチニブと直接比較により検証するため有効性に関する検討事項とした。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： アレクチニブの有効性を、ALK 阻害剤による治療を受けたことがない ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象とし、クリゾチニブとの比較により非盲検下で検討する試験を実施する。PROFILE1007試験において、クリゾチニブは既存の化学療法に対し無増悪生存期間（PFS：Progression free survival）で優越性を示したことから、クリゾチニブを対照薬、PFS を主要評価項目としてアレクチニブのクリゾチニブに対する優越性仮説を検証する。目標症例数は200例（アレクチニブ群：100例、クリゾチニブ群：100例）を予定している。なお、国内 ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者数は極めて少ないこと、クリゾチニブ及びアレクチニブの有効性に化学療法歴の有無は大きな影響を与えないと考えられたことから、一次治療例も対象に含める試験とした。</p>
<p>使用実態下における有効性の検討</p>	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内臨床試験における本剤の使用経験が限られていることから、使用実態下における有効性を確認するため有効性に関する検討事項とした。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤投与後の症例転帰に関する集計、1年生存率により本剤の有効性を確認する内容及び手法の概要並びに選択理由については、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」を参照</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： (1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告：文献収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4) 重篤有害事象（死亡を含む）の定期的シグナル検出及び評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 「間質性肺疾患」，「肝機能障害」，「好中球減少及び白血球減少」，「徐脈」，「QT 間隔延長」，「視覚障害」，「消化管穿孔」，「血栓塞栓症」，「肝機能障害患者での使用」</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下における未知の副作用の検出，副作用発現率の把握，及び副作用発現に影響を与える要因の探索のため。</p> <p>【実施計画】 目標症例数は1000例と設定し，登録期間中に本剤を投与した全例を対象とした調査とする予定である。</p> <ul style="list-style-type: none">- 目標症例数：1000例- 実施方法：中央登録方式- 登録期間：2014年9月5日～2015年6月30日（使用成績調査の登録期間終了後も，全例調査に関する承認条件が解除されるまでは，使用予定連絡として症例の登録を継続する。）- 症例毎の観察期間：投与開始から最長18カ月- 重点調査項目：「間質性肺疾患」，「肝機能障害」，「好中球減少及び白血球減少」 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 目標症例数の設定根拠 現時点において本剤の臨床経験は限られていることから，本調査にて1%未満の頻度の低い未知の副作用を検出することが，本剤の安全性プロファイルを確立する上で重要であると考え，及び，他の ALK 阻害剤の市販直後調査におけるILD（間質性肺疾患及び肺障害）の死亡率が0.77%（4/520例）であり，この半分程度の発現率であっても検出可能となるよう，0.3%の発現率の副作用を，95%以上の確率で少なくとも1例把握出来る症例数として1000例を目標症例数として設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告書提出時：本調査の進捗状況等を確認し，安全性定期報告時にその状況等について報告するため 中間解析時：300例の6カ月調査票の再調査完了時点に安全性上の問題点を確認するため 本調査最終報告書の作成時（調査開始から39カ月後予定）：再調査実施，報告書作成等の期間を考慮の上，調査最終報告書の作成時期を設定したため</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画変更の要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）	
	<p>国内第 III 相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【安全性検討事項】 「間質性肺疾患」，「肝機能障害」，「好中球減少及び白血球減少」，「徐脈」，「QT 間隔延長」，「視覚障害」，「消化管穿孔」，「血栓塞栓症」</p> <p>【目的】 ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象とし、アレクチニブの安全性をクリゾチニブとの比較により検討する。</p> <p>【実施計画、実施計画の根拠、節目となる予定の時期及びその根拠】 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」を参照</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
CH5424802の ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 AF-001JP）	
	<p>国内第 I/II 相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】 第 I 相部分：ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象として、アレクチニブの安全性、忍容性及び薬物動態パラメータを検討する。併せて、第 II 相部分における推奨用量を決定する。 第 II 相部分：ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象として、第 I 相部分において決定された推奨用量でのアレクチニブの有効性、安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】 - 登録方式：中央登録方式 - 実施期間：製造販売承認取得日～2016年12月 - 評価項目： < 第 I 相部分 > 主要評価項目： 1) 用量制限毒性（DLT），最大耐量（MTD） 2) 安全性 有害事象，臨床検査値パラメータ，バイタルサイン 3) 薬物動態パラメータ 血漿中アレクチニブ濃度及び薬物動態パラメータ 副次的評価項目： 1) 腫瘍縮小効果 < 第 II 相部分 > 主要評価項目：</p>

1) 奏効率

副次的評価項目：

1) 安全性

有害事象，臨床検査値パラメータ，バイタルサイン

2) 有効性

病勢コントロール率，無増悪生存期間，全生存期間

3) 薬物動態パラメータ

血漿中アレクチニブ濃度及び薬物動態パラメータ

【実施計画の根拠】

製造販売承認取得時に投与継続している被験者における安全性，有効性を確認する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

本試験は，2010年8月に国内第 I/II 相臨床試験として開始され，予定例数の登録は2012年4月に70例（第 I 相部分：24例，第 II 相部分：46例）にて完了している。アレクチニブの製造販売承認取得により本試験は終了するが，承認時に投与が継続している被験者において，2016年12月迄（予定）当該製造販売後臨床試験に切り替えて実施するものとする。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本試験の計画変更の要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）	
	<p>国内第 III 相試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】 無増悪生存期間（PFS：Progression free survival）を指標として、ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブとアレクチニブの有効性を比較検討する。</p> <p>【実施計画】 化学療法未施行もしくは化学療法が1レジメンまで施行された ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者（ALK 阻害剤既治療例を除く）を対象とし、PFS を主要評価項目としてアレクチニブの有効性をクリゾチニブとの比較により検証する。</p> <ul style="list-style-type: none">- 試験デザイン：中央登録方式による多施設共同非盲検ランダム化比較試験- 試験実施予定期間：2013年10月～2018年6月- 予定登録期間：2013年10月～2017年5月（44カ月）- 目標症例数：200例（アレクチニブ群100例，クリゾチニブ群100例） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>(1) 目標症例数の設定根拠 主要評価項目である独立判定機関評価による PFS に関して、両側有意水準5%で優越性仮説の検出力を80%担保するために必要なイベント数は164件であり、約44カ月の登録期間で200例（各群100例）の被験者を登録すると、必要イベント数達成までの期間は最初の被験者登録（FPI：First patient in）から約57カ月と推定される。</p> <p>(2) 評価項目の設定根拠 主要評価項目としては全生存期間（OS：Overall survival）で評価することが望ましいが、本治験の設定下ではランダム化された治療の中止後に、後治療としてクリゾチニブ又はアレクチニブのクロスオーバーが生じる可能性が高く、これらの治療は全生存期間に大きく寄与すると予想される。ランダム化された治療の中止後から死亡までの期間が長い状況下では、全生存期間を評価項目としてランダム化された治療の有効性を評価することは困難であるとの報告もあるため、PFS を主要評価項目として設定した。</p> <p>(3) 対照群の設定根拠 ALK 阻害剤は ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対する標準治療として考えられつつあり、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）及び日本肺癌学会のガイドラインでも、クリゾチニブが一次治療及び二次治療以降の治療薬又は治療オプションの1つとして推奨されていること、またクリゾチニブが現在承認されている唯一の ALK 阻害剤であることから、クリゾチニブ群を対照群と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 PFS の必要イベント数の33%（約55件）、50%（約82件）及び75%（約123件）のイベントが観察された時点をそれぞれデータカットオフ日として、早期有効中止の必要性を検討するための PFS の中間解析を3回実施する予定。試験終了時報告書作成は2019年1月以降を予定。</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

CH5424802の <i>ALK</i> 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 AF-001JP）	
	<p>国内第 I/II 相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>第 I 相部分：<i>ALK</i> 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象として、アレクチニブの安全性、忍容性及び薬物動態パラメータを検討する。併せて、第 II 相部分における推奨用量を決定する。</p> <p>第 II 相部分：<i>ALK</i> 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象として、第 I 相部分において決定された推奨用量でのアレクチニブの有効性、安全性を検討する。</p> <p>【実施計画、実施計画の根拠、節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」を参照</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>
使用実態下における有効性の検討（使用成績調査）	
	<p>【目的】</p> <p>国内臨床試験における本剤の使用経験が限られていることから、使用実態下における有効性を確認する</p> <p>【実施計画、実施計画の根拠、節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」を参照</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「間質性肺疾患」，「肝機能障害」，「好中球減少及び白血球減少」，「徐脈」，「QT間隔延長」，「視覚障害」，「消化管穿孔」，「血栓塞栓症」，「肝機能障害患者での使用」</p> <p>【目的】 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するため，投与患者の選択，投与方法，投与開始時及び投与期間中に注意すべき事項や，発現する可能性のある副作用とその対策について記載した資材を提供し，本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に資材を提供・説明し，活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 <p>収集された安全性情報の検討結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「間質性肺疾患」，「肝機能障害」，「好中球減少及び白血球減少」，「消化管穿孔」，「血栓塞栓症」，「肝機能障害患者での使用」</p> <p>【目的】 患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し，副作用の早期発見，早期受診を促すことを目的として行う。また，副作用の発現時等，緊急時の連絡先を患者が把握できるように緊急時連絡カードを提供し，流通管理の一環として使用する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 納入時に資材を提供・説明し，活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 <p>収集された安全性情報の検討結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>

WEB サイトによる情報提供	
	<p>【安全性検討事項】 「間質性肺疾患」，「肝機能障害」，「好中球減少及び白血球減少」，「徐脈」，「QT 間隔延長」，「視覚障害」，「消化管穿孔」，「血栓塞栓症」</p> <p>【目的】 WEB サイトを通じ，医療従事者に本剤の副作用発現状況について最新の情報を提供し，本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】 中外製薬のホームページ上にて，副作用発現状況（副作用件数表，重篤な副作用発現症例ラインリスト）を公表し，販売開始後6カ月間は2週に1回，それ以降は原則として4週に1回更新する。ただし，副作用の報告頻度等を勘案し，更新頻度については必要に応じて検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時，使用成績調査の中間・最終解析時 <p>収集された安全性情報の検討結果から，現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</p>
医薬品の使用条件の設定	
	<p>【安全性検討事項】 「間質性肺疾患」，「肝機能障害」，「好中球減少及び白血球減少」，「徐脈」，「QT 間隔延長」，「視覚障害」，「消化管穿孔」，「血栓塞栓症」</p> <p>【目的】 製造販売後における安全性を確保するため，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで，本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう設定する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>(1) 施設要件 本剤納入前に以下の要件を確認し，協力依頼を文書にて行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医師要件を満たす医師が在籍する施設 • 24時間患者からの連絡を受け，自施設又は提携施設にて状況に応じて入院治療するなどの緊急対応が可能な施設 • 自施設又は提携施設にて胸部 CT 検査等の実施が可能な施設 • 本剤治療中に間質性肺疾患が発現した場合に適切な処置が可能な施設 • 中外製薬が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設 <p>(2) 医師要件 本剤納入前に以下の要件を確認し，協力依頼を文書にて行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 肺癌化学療法に十分な経験があり，肺癌関連学会（日本臨床腫瘍学会，日本肺癌学会又は日本呼吸器学会等）に所属している。 • 医薬情報担当者（MR）の定期的な訪問が可能である。 投与対象患者の慎重な選定等，中外製薬が依頼する本剤の安全対策に協力が可能である。 <p>(3) 医療従事者への事前説明 納品前に，医師，薬剤師，看護師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策説明を実施し，必要な資材を提供する。</p> <p>【説明資材】</p>

- 適正使用ガイド
- 患者向け資材
- アレセンサ緊急時連絡カード
- 添付文書

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を十分説明し、本剤を服用している間に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう緊急時連絡カードに記載して、緊急連絡先等を案内すること及び初回以降も処方時に緊急時連絡カードの所持及び緊急連絡先を把握しているか確認することを依頼する。

(4) 薬局への協力依頼

本剤は経口剤であり、病院薬局だけではなく、調剤薬局でも調剤されることが想定されるため、病院薬局だけでなく、本剤の調剤を予定している調剤薬局に対しても、納品前に製品説明及び安全対策説明を実施し、必要な資材を提供する。

【説明資材】

- 適正使用ガイド
- 患者向け資材
- アレセンサ緊急時連絡カード
- 添付文書

また、患者向け資材を使用し、以下の協力を依頼する。

- 本剤の特性及び危険性に関して説明を行い、患者又はその家族が本剤の危険性について理解しているか調剤時毎に確認すること。
- 初回調剤時及び初回以降 処方医・処方施設に変更があった際、患者が新たな緊急時連絡カード及び新たな緊急連絡先を把握しているか確認し、把握していない場合には、確認するよう指導し、原則として新たな緊急連絡先を把握した後、薬剤を交付すること。なお、この場合は、処方医師情報を中外製薬に報告すること。又、初回以降も緊急時連絡カードの所持及び緊急連絡先を把握しているか確認すること。
- カプセルの取り違いにより生じる過量投与・投与量不足を防止することを目的として、患者に対し、服用毎に1回の服用量を確認するよう指導すること。

(5) 流通管理

卸の協力を得て、流通管理を行う。以下の条件を満たしている施設・薬局へ納品可能とする。なお、2回目以降の納品は制限しない。

- 施設及び医師要件が確認されている。
- 事前説明（製品説明及び安全対策説明）がなされている。

(6) 投与対象患者の慎重な選定

本剤は承認時までの使用経験が少なく情報が限られていることから、適正使用の推進と安全確保の観点より、製造販売後において、原則として初回処方前に、担当医師に症例を登録して頂くことで、患者の適格性を確認する。また、慎重投与の設定を踏まえ、注意喚起を行う。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

- 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時、使用成績調査の中間・最終解析時

収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。なお、「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査及び市販直後調査に関する Q&A について」（平成21年9月7日付事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課）に基づき、使用成績調査の登録期間終了後も、全例調査に関する承認条件が解除されるまでは、使用予定連絡として症例の登録を継続する。

過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策

【目的】

- 20 mg 及び40 mg カプセル製剤については、カプセルサイズは同じであるが含量が異なる2製剤を組み合わせることで服用することから、カプセルの取り違いにより生じる過量投与・投与量不足を防止することを目的として行う。

【具体的な方法】

- 表示、容器・包装の工夫
 - カプセルは含量ごとに色を変え、更にカプセル識別コードの一部である含量表示（「20 mg」「40 mg」）を大きく印字することにより、識別性の向上を図り、調剤時の過誤や患者自身の服用時の取り違いの防止を促す。
 - 容器（本体及び蓋）に含量を明記し、また含量ごとに容器の大きさと容器（本体及び蓋）に貼付するラベルの色を変えることにより、識別性の向上を図り、調剤時の過誤や患者自身の服用時の取り違いの防止を促す。
 - 1包装単位を1週間分の処方時に必要なカプセル数（40 mg カプセル：98カプセル、20 mg カプセル：14カプセル）とすることにより、処方時の指示ミスや調剤時の取り違いの防止を促す。
- 20 mg 及び40 mg カプセル製剤におけるカプセルの取り違いにより生じる過量投与・投与量不足の防止を目的とした資材の作成と提供
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
納入時に提供、説明し、処方時・調剤時における過誤防止の徹底や服用毎に1回の服用量を確認するよう患者への指導を依頼する。
 - 患者向け資材の作成と提供
納入時に服用時の注意事項を記載した資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

- 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時
収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
(1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告：文献収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 (4) 重篤有害事象（死亡を含む）の定期的シグナル検出及び評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	市販直後調査 終了時（販売 開始から6カ月 後）	終了	作成済（2015 年4月提出）
使用成績調査	中間解析時：300例 （6カ月データ） 調査終了時：1000例 （18カ月データ）	中間解析時 安全性定期報 告書提出時 最終報告書作 成時	販売開始後 より実施中	調査開始39カ 月後を予定
ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 JO28928）	中間解析時①：130例 中間解析時②：150例 中間解析時③：190例 試験終了時：200例	中間解析時 ①：FPI から 約23カ月後 中間解析時 ②：FPI から 約29カ月後 中間解析時 ③：FPI から 約40カ月後 試験終了時	実施中	2019年1月以 降を予定
CH5424802の ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験（試験番号 AF-001JP）	70例	2016年12月	実施中	2017年6月以 降を予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	中間解析時：300例 (6カ月データ) 調査終了時：1000例 (18カ月データ)	中間解析時 安全性定期報告書提出時 最終報告書作成時	販売開始後より実施中	調査開始39カ月後を予定
ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第 III 相試験より継続する製造販売後臨床試験 (試験番号 JO28928)	中間解析時①：130例 中間解析時②：150例 中間解析時③：190例 試験終了時：200例	中間解析時①：FPI から約23カ月後 中間解析時②：FPI から約29カ月後 中間解析時③：FPI から約40カ月後 試験終了時	実施中	2019年1月以降を予定
CH5424802の ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験 (試験番号 AF-001JP)	70例	2016年12月	実施中	2017年6月以降を予定

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	市販直後調査終了時（販売開始から6カ月後）	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施中
WEBサイトによる情報提供	安全性定期報告書提出時， 使用成績調査の中間・最終解析時	販売開始時より実施中
医薬品の使用条件の設定	安全性定期報告書提出時， 使用成績調査の中間・最終解析時	販売開始時より実施中
過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施中