

ザーコリカプセル 200mg  
ザーコリカプセル 250mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

ザーコリカプセル 200mg

ザーコリカプセル 250mg

## に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ザーコリカプセル 200mg ザーコリカプセル 250mg	有効成分	クリゾチニブ
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年7月28日	

## 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】
<a href="#">肝毒性</a>	<a href="#">生殖毒性</a>	なし
<a href="#">間質性肺疾患</a>	<a href="#">光線過敏症</a>	
<a href="#">QTc 延長</a>	<a href="#">血栓塞栓症</a>	
<a href="#">徐脈</a>		
<a href="#">視覚障害</a>		
<a href="#">腎嚢胞</a>		
<a href="#">血液毒性</a>		
<a href="#">ニューロパチー</a>		
<a href="#">心不全</a>		

1.2. 有効性に関する検討事項

[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

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">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</a>
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
<a href="#">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</a>

## ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供</a>
<a href="#">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（ROS1陽性の非小細胞肺癌）</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2012年3月30日	薬効分類	874291
再審査期間	①10年 ②10年	承認番号	ザーコリカプセル 200mg 22400AMX00666000 ザーコリカプセル 250mg 22400AMX00667000
国際誕生日	2011年8月26日		
販売名	ザーコリカプセル 200mg ザーコリカプセル 250mg		
有効成分	クリゾチニブ		
含量及び剤形	1カプセル中クリゾチニブ200.0mg 1カプセル中クリゾチニブ250.0mg		
用法及び用量	通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減すること。		
効能又は効果	①ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ②ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	2017年05月18日に、「ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能で製造販売承認事項一部変更承認を取得した。 2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し、同日、ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。 2023年6月7日に、「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」の効能又は効果に対する再審査結果通知書（カテゴリー1）を受領した。		

変更の履歴

前回提出日：  
2025年4月28日

変更内容の概要：

- 「4. リスク最小化計画の概要」の追加のリスク最小化活動として設定した患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ（ROS1 陽性の非小細胞肺癌））の改訂

変更理由：

- 監修者の変更および参考文献等の記載整備のため

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

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

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

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

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

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

## 血液毒性

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の非臨床試験において骨髄への影響が認められたこと、臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において血液毒性の発現が報告されたことから設定した。

ラット、イヌおよびサルにクリゾチニブを投与したとき、骨髄への影響が認められた。骨髄間質細胞においては、造血および造血微小環境維持への関与が示唆される HGF (hepatocyte growth factor) の産生および c-Met (HGF 受容体) の発現が報告されていることから、骨髄への影響は、クリゾチニブの c-Met/HGFR 活性阻害による可能性が考えられる。

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験 (A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験) の統合解析の結果、因果関係が否定できない血液毒性 (白血球減少症, 好中球減少症, リンパ球減少症および血小板減少症) の発現率は 26.9% (449/1669 例) であった。各副作用の発現率を以下に示す。

- 白血球減少症：13.8% (231/1669 例) , Grade3 以上は 2.6% (44/1669 例)
- 好中球減少症：20.9% (348/1669 例) , Grade3 以上は 12.0% (200/1669 例)
- リンパ球減少症：4.9% (81/1669 例) , Grade3 以上は 2.5% (42/1669 例)
- 血小板減少症：3.1% (51/1669 例) , Grade3 以上は 0.5% (8/1669 例)

ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験における、因果関係が否定できない血液毒性 (白血球減少症, 好中球減少症, リンパ球減少症および血小板減少症) の発現率は 29.9% (38/127 例) であった。各副作用の発現率を以下に示す。

- 白血球減少症：19.7% (25/127 例) , Grade3 以上は 1.6% (2/127 例)
- 好中球減少症：25.2% (32/127 例) , Grade3 以上は 7.9% (10/127 例)
- リンパ球減少症：なし
- 血小板減少症：2.4% (3/127 例) , Grade3 以上はなし

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 17.2% (339/1972 例) , Grade3 以上の発現率は 10.6% (209/1972 例) であった。

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
  - ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査 (好中球減少症/白血球減少症として重点調査事項に設定)

### 【選択理由】

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

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

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

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>電子添文に記載することで、医療関係者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> <p>本事象の発現状況に関する情報や実施された具体的な処置内容等の情報について医療関係者および患者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な潜在的リスク

生殖毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

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

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

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

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

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「生殖能を有する者」および「妊婦」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供
  - 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供

【選択理由】

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

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

## 光線過敏症

重要な潜在的リスクとした理由：

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

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

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

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

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

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

### 【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
  - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供
  - 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供

### 【選択理由】

電子添文に記載することで，医療関係者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。

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

## 血栓塞栓症

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の臨床試験および ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査において血栓塞栓症の発現が報告されたことから設定した。

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした 4 つの臨床試験（A8081001, A8081005, A8081007, A8081014 試験）の統合解析の結果、因果関係が否定できない血栓塞栓症の発現率は 0.9%（15/1669 例）であり、すべて Grade3 以上であった。

ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌を対象とした OO12-01 試験では、因果関係が否定できない血栓塞栓症は認められなかった。

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する製造販売後調査での発現率は 2.4%（48/1972 例），Grade3 以上の発現率は 1.4%（28/1972 例）であった。

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
  - 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

**【選択理由】**

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および提供
  - 患者向け資材（ザーコリカプセルを服用される方へ）の作成および提供

**【選択理由】**

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

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

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2. 有効性に関する検討事項

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

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集、確認、分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 肝毒性、間質性肺疾患、QTc 延長、徐脈、視覚障害、腎嚢胞、血液毒性、ニューロパチー、心不全、光線過敏症、血栓塞栓症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の製造販売後の使用実態下において、以下の事項について安全性および有効性に関する情報を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要の有無を検討する。</p> <p>(1) 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）の発生状況</p> <p>(2) 副作用の発生状況</p> <p>(3) 安全性・有効性等に影響を与える要因</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>➤ 実施期間： 調査期間 2017 年 8 月～2026 年 11 月 登録期間 2017 年 8 月～2025 年 11 月</p> <p>➤ 目標症例数：本剤が使用された ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした 100 例</p> <p><b>[設定根拠]</b> 各重点調査事項について、ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌を対象とした臨床試験（OO12-01 試験）の治験薬と関連がある有害事象（重点調査事項に相当すると考えられる集積用語）の発現割合〔0.0%（間質性肺疾患）～46.5%（視覚障害）〕を真の発現割合と仮定した場合、本調査で想定される発現例数を算出した。目標症例数を 100 例とした場合、全ての重点調査事項について、80%の確率で 1 例以上の発現が観察されると考える。なお、OO12-01 試験では間質性肺疾患の発現が認められなかったが、ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する調査における発現率（139/1972, 7.05%）を参考にした場合、95%の確率で少なくとも 3 例以上の発現例が観察されると考えた。</p> <p>➤ 調査方法：中央登録方式</p> <p>➤ 観察期間：本剤投与開始日から 52 週間を観察期間とする。ただし、服薬中止した症例については服薬中止日までを観察期間とする。</p> <p>➤ 重点調査事項：間質性肺疾患、QTc 延長、徐脈、肝毒性、視覚障害、好中球減少症/白血球減少症、ニューロパチー、複雑性腎嚢胞、光線過敏症</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 国内臨床データは限られており、臨床現場での使用経験に基づく本剤の薬物プロファイルを確認するため。</p>	

**【節目となる予定の時期およびその根拠】**

安全性定期報告書作成時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

最終解析報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため。

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

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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

#### 4. リスク最小化計画の概要

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

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

### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集、確認、分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査	100 例	安全性定期報告書作成時 最終解析報告書作成時	実施中	最終解析報告書作成時 2027年6月を予定

### 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
ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査	100 例	安全性定期報告書作成時 最終解析報告書作成時	実施中	最終解析報告書作成時 2027年6月を予定

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

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

	解析報告書作成時	
WEB サイトによる情報提供	安全性定期報告書作成時, ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における特定使用成績調査の最終解析報告書作成時	終了