

審議結果報告書

平成 29 年 5 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ザーコリカプセル200mg、同カプセル250mg
[一 般 名] クリゾチニブ
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 4 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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。

審査報告書

平成 29 年 4 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル 250 mg
[一 般 名] クリゾチニブ
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 31 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にクリゾチニブ 200 mg 又は 250 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (28 薬) 第 386 号、平成 28 年 8 月 24 日付け薬生薬審発 0824 第 7 号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、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、複雑性腎嚢胞及び光線過敏症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・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

ROSI 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(下線部追加)

[用法・用量]

通常、成人にはクリゾチニブとして 1 回 250 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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。

審査報告(1)

平成29年2月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル 250 mg
[一般名]	クリゾチニブ
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成28年8月31日
[剤形・含量]	1カプセル中にクリゾチニブ 200 mg 又は 250 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u><i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u>
	(下線部追加)
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはクリゾチニブとして1回 250 mg を1日2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク

BID		1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
C _{trough, ss}	trough plasma concentration at steady state	定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
EZR	ezrin	エズリン
FIG	Fused in Glioblastoma	
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 <i>insitu</i> ハイブリダイゼーション
Gab1	GRB2 associated binding protein 1	
HCl	hydrochloric acid	塩酸
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
ROS1	c-ros oncogene 1	
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SDC	syndecan 1	
SHP2	Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase	
SLC34A2	solute carrier family 34 member 2	
SPC	Surfactant Protein C	
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編 2016年版
本薬		クリゾチニブ

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Pfizer 社により創製された、ROS1、ALK 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。本薬は、当該チロシンキナーゼの活性を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

NSCLC では、ROS1 遺伝子の再編成により、CD74 等との融合タンパク (CD74-ROS1 等) が産生され、当該融合タンパクががん細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Cell 2007; 131; 1190-203 等)。また、NSCLC 患者のうち、ROS1 融合遺伝子陽性例の割合は 1~2% と報告されている (Oncologist 2013; 18: 865-75、J Clin Oncol 2012; 30: 863-70)。

ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Pfizer 社により、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験 (A8081001 試験) が 2010 年 10 月から実施された。その後、米国 Pfizer 社等により、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (OO12-01 試験) が、2013 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、A8081001 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2015 年 10 月及び 2016 年 2 月に本薬の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に係る承認申請が行われ、米国では 2016 年 3 月に「XALKORI is indicated for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors are ROS1-positive.」、EU では 2016 年 8 月に「XALKORI is indicated for the treatment of adults with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).」を効能・効果として承認された。

なお、2017 年 1 月時点において、本薬は ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に関する効能・効果にて、34 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、米国 Pfizer 社等により、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験 (OO12-01 試験) が、国際共同試験として 2013 年 9 月から実施された。

今般、OO12-01 試験を主要な試験成績として、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は「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」を予定される効能・効果として、2016 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (28 薬) 第 386 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ROS1 に対するリン酸化阻害作用等 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト ROS1 (組換えタンパク) に対する本薬のリン酸化阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、本薬の K_i 値 (平均値±標準偏差) は 0.48 ± 0.32 nmol/L ($n=2$) であった。

ROS1 融合タンパクを発現する各種細胞株を用いて、ROS1 融合タンパクに対する本薬のリン酸化阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 1 のとおりであった。

表 1 ROS1 融合タンパクに対する本薬のリン酸化阻害作用

ROS1 融合タンパク	細胞株	由来	IC_{50} 値 (nmol/L)	n
SLC34A2-ROS1 [s] ¹⁾ 及び [L] ²⁾	HCC78	ヒト NSCLC	47 ± 23	12
FIG-ROS1 [s] ³⁾	U138MG	ヒト膠芽腫	60	1
CD74-ROS1	NIH-3T3	マウス線維芽細胞	11 ± 3.6	6
SLC34A2-ROS1 [s] ¹⁾	NIH-3T3	マウス線維芽細胞	42 ± 21	7
SLC34A2-ROS1 [L] ²⁾	NIH-3T3	マウス線維芽細胞	104 ± 45	6
FIG-ROS1 [s] ³⁾	NIH-3T3	マウス線維芽細胞	74 ± 48	6
FIG-ROS1 [L] ⁴⁾	NIH-3T3	マウス線維芽細胞	35 ± 11	5

平均値±標準偏差

SLC34A2-ROS1 [s] 及び [L] を発現するヒト NSCLC 由来 HCC78 細胞株を用いて、ROS1 並びに ROS1 の下流シグナル分子である SHP2、Gab1、STAT3、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬は ROS1、SHP2、STAT3、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対して濃度依存的な阻害作用を示した。

HCC78 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が、ウエスタンブロット法による切断型カスパーゼ 3 の発現量を指標に検討された。その結果、本薬は濃度依存的なアポトーシス誘導作用を示した。

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1)

HCC78 細胞株及び CD74-ROS1 を発現するマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 (平均値±標準偏差) は 46 ± 13 及び 5.8 ± 4.4 nmol/L (それぞれ $n=5$ 及び 4) であった。

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

SLC34A2-ROS1 [s]¹⁾、SLC34A2-ROS1 [L]²⁾、CD74-ROS1、FIG-ROS1 [s]³⁾ 又は FIG-ROS1 [L]⁴⁾ を発現する NIH-3T3 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (5~10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が $100 \sim 200$ mm³ に達した時点から、本薬 75 mg/kg が BID 11~17 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (0.036 mol/L HCl) 群と比較して、すべての本薬群で腫瘍退縮が認められた。

¹⁾ SLC34A2 のエクソン 12 と ROS1 のエクソン 34 との融合タンパク。

²⁾ SLC34A2 のエクソン 12 と ROS1 のエクソン 32 との融合タンパク。

³⁾ FIG のエクソン 7 と ROS1 のエクソン 36 との融合タンパク。

⁴⁾ FIG のエクソン 7 と ROS1 のエクソン 35 との融合タンパク。

CD74-ROS1 を発現する NIH-3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10~12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 11 日目 (腫瘍体積: 約 200 mm³) から、本薬 10、20、40 及び 80 mg/kg が BID 連日経口投与され、第 20 日目に腫瘍体積が算出された。また、腫瘍組織における ROS1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、対照 (0.036 mol/L HCl) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用 ($p < 0.00001$ 、一元配置分散分析) 及び用量依存的な ROS1 リン酸化阻害作用が認められた。なお、当該マウスにおいて非線形混合効果モデル及び間接反応モデルを用いて算出された、腫瘍増殖抑制率⁵⁾ が 100%となる血漿中非結合形本薬濃度は 99 nmol/L であった。

SLC34A2-ROS1 [L]²⁾ を発現する NIH-3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10~12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 14 日目 (腫瘍体積: 約 200 mm³) から、本薬 10、20 及び 40 mg/kg が BID 連日経口投与され、第 24 日目に腫瘍体積が算出された。また、腫瘍組織における ROS1 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、対照 (0.036 mol/L HCl) 群と比較して、本薬 20 及び 40 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用 ($p < 0.00002$ 、一元配置分散分析) 及び用量依存的な ROS1 リン酸化阻害作用が認められた。なお、当該マウスにおいて非線形混合効果モデル及び間接反応モデルを用いて算出された、腫瘍増殖抑制率⁶⁾ が 100%となる血漿中非結合形本薬濃度は 84 nmol/L であった。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.1)

ヒト 5-HT_{2B} 受容体を発現させた CHO 細胞株を用いて、5-HT_{2B} 受容体に対する本薬のアゴニスト活性が、細胞内カルシウム濃度の変化を指標に検討された。その結果、本薬は 10 µmol/L までアゴニスト活性を示さなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本申請において提出された資料及び以下の検討から、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する有効性について

申請者は、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

SPC 遺伝子のプロモーターを用いて肺胞上皮細胞に EZR-ROS1、CD74-ROS1 又は SDC4-ROS1 融合遺伝子を強制発現させたトランスジェニックマウスにおいて、生後 2~4 週間後から肺癌形成が認められたこと (PLoS One 2013; 8: e56010、Carcinogenesis 2016; 37: 452-60) 等から、ROS1 融合遺伝子は、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC の発癌 (形質転換) に重要な原因遺伝子 (Oncogene driver) であると考えられる。また、ROS1 融合遺伝子による発癌 (形質転換) 機序としては、ROS1 遺伝子とオリゴマー形成を促進するドメインとの融合等により ROS1 キナーゼが恒常的に活性化し、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられている (J Thorac Oncol 2012; 7: 1625-30)。

⁵⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = $\{1 - [(\text{本薬群の移植後第 20 日目の腫瘍体積}) - (\text{本薬群の移植後第 11 日目の腫瘍体積})] / [(\text{対照群の移植後第 20 日目の腫瘍体積}) - (\text{対照群の移植後第 11 日目の腫瘍体積})]\} \times 100$

⁶⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = $\{1 - [(\text{本薬群の移植後第 24 日目の腫瘍体積}) - (\text{本薬群の移植後第 14 日目の腫瘍体積})] / [(\text{対照群の移植後第 24 日目の腫瘍体積}) - (\text{対照群の移植後第 14 日目の腫瘍体積})]\} \times 100$

本薬は、ROS1 キナーゼドメイン内の ATP 結合部位に結合し (Bioorg Med Chem 2014; 22: 3871-8)、ROS1 のリン酸化を阻害することにより、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる (3.1.1 及び 3.1.2 参照)。ROS1 融合遺伝子による発癌機序及び下記の点を考慮すると、本薬は、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して有効性を示すと考える。

- 現在までに報告されている ROS1 融合遺伝子については、いずれも ROS1 のキナーゼドメインが保持されていること (Transl Lung Cancer Res 2015; 4: 156-64) から、ROS1 遺伝子と融合する遺伝子 (パートナー遺伝子) の種類に係らず、本薬は ROS1 融合タンパクに結合し、ROS1 キナーゼの活性を阻害すると考えられること。
- 本薬は、複数の ROS1 融合タンパクを発現する細胞株に対して、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.2 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 薬物動態学的相互作用

4.1.1 酵素誘導

本薬の初回承認時において、CYP分子種 (2C9及び2C19) に対する本薬の誘導作用が適切に評価されていない可能性が考えられた (「平成24年2月20日付け審査報告書 ザーコリカプセル200 mg、同250 mg」参照)。申請者は、当該CYP分子種に対する本薬の誘導作用について、以下のように説明している。

ヒト肝細胞を本薬 (0.01~6 $\mu\text{mol/L}$) 又はリファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で24時間インキュベートし、CYP分子種 (2C8、2C9及び2C19) の酵素活性及びmRNA発現量を検討した。その結果、溶媒対照と比較して、陽性対照であるリファンピシンによりCYP2C8、2C9及び2C19の酵素活性、並びにCYP2C8及び2C9のmRNAの発現量が増加した一方、いずれのCYP分子種に対しても、検討された濃度範囲において、本薬による酵素活性及びmRNAの発現量の明確な増加は認められなかった。以上より、本薬がCYP2C8、2C9及び2C19を誘導する可能性は低いと考える。

4.1.2 トランスポーター

BSEPを発現させた昆虫細胞由来SI9細胞株から調製した膜小胞を用いて、 ^3H 標識したタウロコール酸 (2 $\mu\text{mol/L}$) のBSEPを介した膜小胞への取込みに対する本薬 (0.03~31.6 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、BSEPを介した輸送に対する本薬の IC_{50} 値は31.6 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。当該結果、及び日本人患者に本薬250 mgをBID投与した際の血漿中非結合形本薬の C_{max} が0.12 $\mu\text{mol/L}$ であったこと (「平成24年2月20日付け審査報告書 ザーコリカプセル200 mg、同250 mg」参照) を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるBSEPの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.2 その他

4.2.1 鏡像異性体への異性化に関する検討

R体である本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) を①リン酸緩衝液 (pH 7.4)、②ヒト血漿又は③ヒト肝細胞と最大4時間イ

ンキュベートし、本薬のS体への異性化が検討された。その結果、いずれにおいても、インキュベートに伴うS体の濃度上昇は認められなかった。以上より、生体内において、R体からS体への異性化が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の薬物動態学的相互作用等に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 その他の試験

5.1.1 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に含まれる不純物のうち、**類縁物質A*** 及び **類縁物質B*** について、以下の検討が追加で実施された。

5.1.1.1 不純物の遺伝毒性について

類縁物質A* 及び **類縁物質B*** を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

類縁物質A* 及び **類縁物質B*** の復帰突然変異試験並びに **類縁物質B*** の染色体異常試験は、いずれも陰性であった。**類縁物質A*** の染色体異常試験では、25 µg/mL以上の濃度で染色体構造異常及び倍数体発現が認められた。

申請者は、以下のように説明している。

類縁物質A* の染色体異常試験における染色体構造異常及び倍数体発現の無作用量（いずれも 12.5 µg/mL）と規格値上限でのヒトにおける **類縁物質A*** の臨床最大曝露量⁷⁾を比較した結果、安全域は約 77,000 倍であった。したがって、本薬の臨床使用において、**類縁物質A*** による染色体異常が誘発される懸念は低いと考える。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に係る新たな問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

腫瘍組織における *ROS1* 融合遺伝子の有無は、海外第 I 相試験 (A8081001 試験) では主に FISH 法が、国際共同第 II 相試験 (OO12-01 試験) では理研ジェネシス社の RT-PCR 法が用いられた。なお、理研ジェネシス社の RT-PCR 法「OncoGuide AmoyDx *ROS1* 融合遺伝子検出キット」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 29 年 1 月 31 日に製造販売承認されている。

⁷⁾ 日本人患者に本薬 250 mg を BID 経口投与した際の定常状態における血漿中非結合形本薬濃度及び **類縁物質A*** の規格値（上限量）を基に、日本人患者に本薬 250 mg を BID 経口投与した際の非結合形 **類縁物質A*** の C_{max} の推定値。

6.2 臨床薬理試験

NSCLC 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : A8081001 試験<2010 年 10 月～実施中 [データカットオフ : 2014 年 11 月 30 日] >)

本試験は、①用量漸増コホート及び②推奨用量コホートより構成されている。本試験の推奨用量コホートでは、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 53 例 (PK 解析対象は 43 例)、*ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 119 例 (PK 解析対象は 111 例) 等を対象に、本薬 250 mg を BID 反復投与した際の PK 等が検討された (表 2)。その結果、アジア人集団、非アジア人集団及び全体集団のいずれにおいても *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者と *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者との間で $C_{trough,ss}$ に明確な差異は認められなかった。

表 2 本薬の PK パラメータ

	$C_{trough,ss}$ (ng/mL)					
	n	アジア人	n	非アジア人	n	全体
<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者	19	424±196	24	237±102	43	320±176
<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者	23	381±137	88	278±91	111	299±110

算術平均値±標準偏差

6.2.2 本薬の PK の民族差について

申請者は、以下の点を考慮すると、OO12-01試験の対象である*ROS1*融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者において、日本人患者と日本人以外のアジア人患者との間で本薬の PK に民族差が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬 250 mg を BID 反復投与した際の曝露量 (C_{max} 及び AUC_t) に、日本人患者と日本人以外のアジア人患者との間で明確な差異は認められなかったこと (「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200 mg、同 250 mg」参照)。
- *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者と *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者との間で、本薬の $C_{trough,ss}$ に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1 参照)。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の PK に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す海外第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	OO12-01	II	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者	127	本薬 250 mg を BID 経口投与	有効性 安全性
	海外	A8081001	I	<i>ROS1</i> コホート : <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者	53	本薬 250 mg を BID 経口投与	安全性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：OO12-01 試験<2013年9月～実施中 [データカットオフ日：2015年7月30日]）

ROS1 融合遺伝子陽性⁸⁾の進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：110 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む4カ国、37施設で実施された。

用法・用量は、本薬 250 mg を BID 経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、本薬を投与された 127 例が有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく中央判定による奏効率⁹⁾の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 最良総合効果及び奏効率（RECIST ver.1.1、有効解析対象集団、中央判定、2015年7月30日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)
	127 例
CR	14 (11.0)
PR	74 (58.3)
SD	24 (18.9)
PD	9 (7.1)
NE	6 (4.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	88 (69.3 [60.5, 77.2])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は 8/127 例（6.3%）に認められた。死因は、病勢進行 4 例、肺炎及び呼吸不全各 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2.2：A8081001 試験 ROS1 コホート<2010年10月～実施中 [データカットオフ日：2014年11月30日] >）

ROS1 融合遺伝子陽性¹⁰⁾の進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：50 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 250 mg を BID 経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、本薬を投与された 53 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 9/53 例（17.0%）に認められた。

⁸⁾ 中央検査機関で理研ジェネシス社の RT-PCR 法を用いて検査された。

⁹⁾ 化学療法未治療の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験（N Engl J Med 2006; 355: 2542-50、J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51 等）における白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法の奏効率を参考に、閾値奏効率は 30%と設定された。

¹⁰⁾ 各治験実施医療機関で主に FISH 法を用いて検査された。

死因はいずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、*ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、OO12-01 試験における主要評価項目及び *ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

進行・再発の NSCLC 患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7、JAMA 2003; 290: 2149-58 等）、臨床的に意義があると考えること等から、当該試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

また、OO12-01 試験で得られた本薬の奏効率（69.3 [60.5, 77.2]（%））は、進行・再発の NSCLC 患者における標準的な一次治療の奏効率を基に設定された閾値奏効率を有意に上回ったこと（7.1.1.1 参照）に加え、下記の点等を考慮すると、*ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- *ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC においては、*ROSI* 融合遺伝子が NSCLC の発癌に重要な原因遺伝子（Oncogene driver）であると考えられていること（3.R.1 参照）。
- OO12-01 試験で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったと考えられること。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

ROSI 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントは OS であるが、奏効と OS との関係は明らかではなく、OO12-01 試験の主要評価項目の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、OO12-01 試験の奏効率等から、*ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.2 日本人患者における有効性について

OO12-01 試験の日本人集団における RECIST ver1.1 基準に基づく中央判定による奏効率[95%CI]（%）は、65.4 [44.3, 82.8]（17/26 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人における本薬の有効性の評価には限界があるものの、OO12-01 試験の全体集団と同様の結果が日本人集団にも認められていることから、

日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、*ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象（ILD、視覚障害（複視、光視症、霧視、視野欠損、視力障害、硝子体浮遊物等）、肝機能障害、血液障害、ニューロパチー、QTc 延長、徐脈、血栓塞栓症、光線過敏症及び複雑性腎嚢胞）（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200 mg、同 250 mg」参照）及び本邦において製造販売後に集積された症例に基づき、添付文書にて新たに注意喚起された心不全（「平成 27 年 6 月 2 日付け薬食安発 0602 第 1 号 別紙 1」参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、OO12-01 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のとおり説明している。

OO12-01 試験における、安全性の概要は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（OO12-01 試験）

	例数 (%)
	127 例
全有害事象	126 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	52 (40.9)
死亡に至った有害事象	8 (6.3)
重篤な有害事象	30 (23.6)
投与中止に至った有害事象	9 (7.1)
減量に至った有害事象	18 (14.2)
休薬に至った有害事象	38 (29.9)

OO12-01 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、ALT 増加 65 例 (51.2%)、下痢 58 例 (45.7%)、AST 増加 57 例 (44.9%)、悪心 56 例 (44.1%)、嘔吐 47 例 (37.0%)、便秘 44 例 (34.6%)、末梢性浮腫 24 例 (18.9%)、好中球数減少 23 例 (18.1%)、味覚異常、食欲減退及び霧視各 22 例 (17.3%)、視力障害 21 例 (16.5%)、白血球数減少及び疲労各 19 例 (15.0%)、浮動性めまい及び咳嗽各 18 例 (14.2%)、血中クレアチニン増加、鼻咽頭炎及び発熱各 17 例 (13.4%)、発疹 15 例 (11.8%) 並びに頭痛 14 例 (11.0%) であった。発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 8 例 (6.3%)、ALT 増加 6 例 (4.7%)、貧血 5 例 (3.9%)、並びに疾患進行、肺炎及び AST 増加各 4 例 (3.1%) であった。発現率が 1%以上の重篤な有害事象は、肺炎 7 例 (5.5%)、疾患進行 4 例 (3.1%)、胸水及び呼吸不全各 3 例 (2.4%)、並びに ALT 増加及び腎嚢胞各 2 例 (1.6%) であった。発現率が 1%以上の投与中止に至った有害事象は、呼吸不全 3 例 (2.4%) 及び肺炎 2 例 (1.6%) であった。

また、申請者は、*ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者と既承認の効能・効果である *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者との間の本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

OO12-01 試験において認められた有害事象について、国際共同第Ⅲ相試験（A8081014 試験及び A8081007 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（A8081005 試験）及び海外第Ⅰ相試験（A8081001 試験）において *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して本薬が投与された患者における発現状況を比較した（表 6）。

表 6 *ROSI* 融合遺伝子陽性及び *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の安全性の概要

	例数 (%)	
	<i>ROSI</i> 融合遺伝子陽性の患者 127 例	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の患者 1,669 例
全有害事象	126 (99.2)	1,657 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	52 (40.9)	1,085 (65.0)
死亡に至った有害事象	8 (6.3)	320 (19.2)
重篤な有害事象	30 (23.6)	746 (44.7)
投与中止に至った有害事象	9 (7.1)	342 (20.5)
休薬に至った有害事象	38 (29.9)	625 (37.4)
減量に至った有害事象	18 (14.2)	240 (14.4)

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者と比較して、*ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で発現率が 10% 以上高かった全 Grade の有害事象は、ALT 増加 (*ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者：65 例 (51.2%)、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者：481 例 (28.8%)、以下、同順)、AST 増加 (57 例 (44.9%)、369 例 (22.1%))、好中球数減少 (23 例 (18.1%)、100 例 (6.0%)) 及び霧視 (22 例 (17.3%)、117 例 (7.0%)) であった。発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (8 例 (6.3%)、49 例 (2.9%)) であった。発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

一方、*ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者と比較して、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (*ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者：56 例 (44.1%)、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者：943 例 (56.5%)、以下、同順)、嘔吐 (47 例 (37.0%)、847 例 (50.7%))、末梢性浮腫 (24 例 (18.9%)、671 例 (40.2%))、食欲減退 (22 例 (17.3%)、498 例 (29.8%))、視力障害 (21 例 (16.5%)、766 例 (45.9%))、疲労 (19 例 (15.0%)、497 例 (29.8%)) 及び呼吸困難 (7 例 (5.5%)、351 例 (21.0%)) であった。発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (6 例 (4.7%)、151 例 (9.0%))、好中球減少症 (2 例 (1.6%)、162 例 (9.7%))、疾患進行 (4 例 (3.1%)、196 例 (11.7%))、呼吸困難 (1 例 (0.8%)、90 例 (5.4%)) 及び肺塞栓症 (0 例、92 例 (5.5%)) であった。発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、疾患進行 (4 例 (3.1%)、194 例 (11.6%)) であった。発現率が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象は、疾患進行 (0 例、148 例 (8.9%)) であった。発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象は、疾患進行 (4 例 (3.1%)、195 例 (11.7%)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

OO12-01 試験において、既承認の効能・効果である *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者と比較して、*ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であったことから、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、*ROSI* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。ただし、OO12-01 試験において発現率が高かった有害事象

等については本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、OO12-01 試験において確認された安全性情報を基に、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

OO12-01 試験における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (OO12-01 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 26 例	外国人患者 101 例
全有害事象	26 (100)	100 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	15 (57.7)	37 (36.6)
死亡に至った有害事象	2 (7.7)	6 (5.9)
重篤な有害事象	6 (23.1)	24 (23.8)
投与中止に至った有害事象	1 (3.8)	8 (7.9)
休薬に至った有害事象	13 (50.0)	25 (24.8)
減量に至った有害事象	10 (38.5)	8 (7.9)

OO12-01 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（日本人患者：17 例（65.4%）、外国人患者：39 例（38.6%）、以下、同順）、嘔吐（15 例（57.7%）、32 例（31.7%））、味覚異常（11 例（42.3%）、11 例（10.9%））、鼻咽頭炎（9 例（34.6%）、8 例（7.9%））、頭痛（8 例（30.8%）、6 例（5.9%））及び口内炎（6 例（23.1%）、2 例（2.0%））であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、悪心（2 例（7.7%）、1 例（1.0%））及び食欲減退（2 例（7.7%）、0 例）であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、腎嚢胞（2 例（7.7%）、0 例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して本薬が投与された患者数は限られており、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC における本薬の安全性の国内外差について比較することには限界があると考ええる。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であり、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人の *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者においても本薬は忍容可能と考える。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「*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」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 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、*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。
- 本薬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。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*ROSI*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 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、*ROSI* 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。
- 本薬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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、*ROSI*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (v.4.2017) :
 - ROSI*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対する一次治療として、本薬は推奨される。
- 国内診療ガイドライン :
 - ROSI*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者 (PS 0~2) に対する一次治療として、本薬は強く推奨される。

<教科書>

- 新臨床腫瘍学 改訂第4版 (南江堂、2015年) :

A8081001 試験から、*ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性が示唆された。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

OO12-01試験の結果等から、本薬は*ROSI*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、OO12-01 試験の各治療ライン別の奏効率の結果は表 8 のとおりであり、各治療ライン間の奏効率に明確な差異はないことから、治療ラインにかかわらず、本薬の有効性が期待できると考える。

表8 最良総合判定及び奏効率 (RECIST ver.1.1、有効解析対象集団、中央判定、2015年7月30日データカットオフ)

治療ライン	例数	奏効 (CR+PR) (例)	奏効率 [95%CI] (%)
一次	24	18	75.0 [53.3, 90.2]
二次	53	35	66.0 [51.7, 78.5]
三次	30	19	63.3 [43.9, 80.1]
四次	20	16	80.0 [56.3, 94.3]

以上に加え、本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないこと、並びに探索的な位置付けで実施されたOO12-01試験の結果を添付文書の臨床成績の項に記載し医療現場に的確に周知することにより患者選択は適切になされると考えたことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「*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」と設定した。

- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、本薬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旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*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」と設定することが適切であると判断した。

なお、国内外の診療ガイドラインにおいて、*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対しては、他の抗悪性腫瘍剤よりも本薬の投与が推奨されており、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、申請者が効能・効果に関連する使用上の注意の項において設定していた下記の旨については、設定する必要はないと判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 *ROS1*融合遺伝子検査について

OO12-01試験では、理研ジェネシス社のRT-PCR法「OncoGuide AmoyDx *ROS1*融合遺伝子検出キット」により、*ROS1*融合遺伝子陽性と判定された患者が対象とされた（6.1.1参照）。

申請者は、OO12-01試験において本薬の一定の有効性が示されたことから、本薬の製造販売後においても「OncoGuide AmoyDx *ROS1*融合遺伝子検出キット」を用いて患者選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはクリゾチニブとして1回250 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安が設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、*ROSI*融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

A8081001 試験の用量漸増コホートの結果（「平成 24 年 2 月 20 日付け審査報告書 ザーコリカプセル 200 mg、同 250 mg」参照）等を基に、OO12-01 試験における本薬の用法・用量を、本薬 250 mg を BID 経口投与と設定した。その結果、OO12-01 試験において、*ROSI* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、OO12-01 試験においては、現在の添付文書に記載されている本薬の休薬、減量及び投与中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の有効性及び安全性が示されたことから、当該基準を目安として用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、*ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者と *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異が認められなかったこと（7.R.3.1 参照）等から、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査における重点調査項目と同一の事象である ILD、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、複雑性腎嚢胞及び光線過敏症を設定した。

調査予定症例数については、OO12-01 試験における上記の重点調査項目の発現率を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、A8081001 試験及び OO12-01 試験において、重点調査項目として設定した事象の多くが本薬投与開始後 1 年以内に認められていること等から、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、本邦での製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等について情報収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。

また、本調査の重点調査項目、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと考える。

なお、既承認の効能・効果に対して実施されている医薬品の使用条件の設定等については、本一変申請における効能・効果に対する追加のリスク最小化活動として継続して実施することが適切であると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については 7.1 に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (OO12-01 試験)

有害事象は 126/127 例 (99.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、121/127 例 (95.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 18.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	126 (99.2)	52 (40.9)
臨床検査		
ALT 増加	65 (51.2)	6 (4.7)
AST 増加	57 (44.9)	4 (3.1)
胃腸障害		
下痢	58 (45.7)	1 (0.8)
悪心	56 (44.1)	3 (2.4)
嘔吐	47 (37.0)	0
便秘	44 (34.6)	0

重篤な有害事象は 30/127 例 (23.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 7 例 (5.5%)、疾患進行 4 例 (3.1%)、胸水及び呼吸不全各 3 例 (2.4%)、ALT 増加及び腎嚢胞各 2 例 (1.6%)、急性心筋梗塞、腹痛、発熱、肝嚢胞、肝機能異常、細気管支炎、虫垂炎、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、蓄膿、肺感染、食道感染、尿路感染、AST 増加、肝酵素上昇、食欲減退、栄養障害、変形性脊椎症、頭痛、破裂性脳動脈瘤、痙攣発作、気胸、深部静脈血栓症及び塞栓症各 1 例 (0.8%) であった。このうち、ALT 増加及び腎嚢胞各 2 例、肝嚢胞、肝機能異常、肺炎、尿路感染及び AST 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/127 例 (7.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸不全 3 例 (2.4%)、肺炎 2 例 (1.6%)、下痢、口内炎、肝酵素上昇及び頭痛各 1 例 (0.8%) であった。このうち、下痢 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅰ相試験 (A8081001 試験)

有害事象は、全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、52/53 例 (98.1%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 18.1)	例数 (%) 53 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	30 (56.6)
眼障害		
視力障害	43 (81.1)	0
胃腸障害		
悪心	31 (58.5)	1 (1.9)
嘔吐	27 (50.9)	3 (5.7)
下痢	24 (45.3)	1 (1.9)
便秘	23 (43.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
末梢性浮腫	26 (49.1)	0
疲労	17 (32.1)	0
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	14 (26.4)	0
鼻咽頭炎	13 (24.5)	0
臨床検査		
ALT 増加	14 (26.4)	2 (3.8)
AST 増加	14 (26.4)	1 (1.9)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	13 (24.5)	1 (1.9)
神経系障害		
浮動性めまい	18 (34.0)	0
頭痛	13 (24.5)	4 (7.5)
味覚異常	12 (22.6)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	14 (26.4)	0

重篤な有害事象は22/53例(41.5%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行9例(17.0%)、肺炎3例(5.7%)、悪心及び頭痛各2例(3.8%)、徐脈、心嚢液貯留、副腎機能不全、消化管アミロイドーシス、大腸穿孔、嘔吐、胸部不快感、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、食道カンジダ症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ツツガ虫病、背部痛、失語症、精神状態変化、尿閉、呼吸困難、低酸素症、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各1例(1.9%)であった。このうち、徐脈及び消化管アミロイドーシス各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は4/53例(7.5%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行2例(3.8%)、悪心及び心嚢液貯留各1例(1.9%)であった。このうち、悪心1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、有効性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 4 月 7 日

申請品目

[販 売 名]	ザーコリカプセル 200 mg、同カプセル 250 mg
[一 般 名]	クリゾチニブ
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 8 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、クリゾチニブ（以下、「本薬」）は癌細胞の増殖の本体（Oncogene driver）である c-ros oncogene 1（以下、「ROS1」）を標的とした阻害剤であり、分子的診断による理論的根拠に基づいた薬剤であることを考慮すると、*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）を対象とした国際共同第 II 相試験（OO12-01 試験）において、主要評価項目とされた奏効率の結果等から、当該対象患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと総合的に判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果（未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC）に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（間質性肺疾患（以下、「ILD」）、視覚障害（複視、光視症、霧視、視野欠損、視力障害、硝子体浮遊物等）、肝機能障害、血液障害、ニューロパチー、QTc 延長、徐脈、血栓塞栓症、光線過敏症、複雑性腎嚢胞及び心不全）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、OO12-01 試験の成績から、本薬は *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして位置付けられること等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 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、*ROSI* 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。
- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはクリゾチニブとして1回 250 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された *ROSI* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とする、目標症例数 100 例、観察期間 52 週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に適切に提供する必要があると判断した。また、機構は、本調査の実施計画に関して、重点調査項目、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。なお、既承認の効能・効果に対して実施されている医薬品の使用条件の設定等については、本製造販売承認事項一部変更承認申請における効能・効果に対する追加のリスク最小化活動として継続して実施することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 肝毒性 ILD 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 	<ul style="list-style-type: none"> 光線過敏症 生殖毒性 血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害を有する患者における安全性 シトクロム P450 (CYP) 3A 阻害剤との薬物相互作用
有効性に関する検討事項（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性 		

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） <u><i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料の作成及び配付 患者向け資料の作成及び提供 医薬品の使用条件の設定 Web サイトによる情報提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 13 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	本薬投与開始後 52 週間
予定症例数	100 例
主な調査項目	重点調査項目：ILD、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、複雑性腎嚢胞及び光線過敏症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、治療歴等）、本薬の投与状況、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

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

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはクリゾチニブとして1回250 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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。

[警告] (変更なし)

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。
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。
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。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

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。
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。
3. ~~「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。~~

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

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	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)}	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			
QT間隔延長	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250mg 1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250mg 1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。

以上