ザーコリカプセル 200 mg
ザーコリカプセル 250 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯を除く当該内容については，2.5.1 項に示した。

Table 1. 開発の経緯図

試験項目		試験内容		[redacted]
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験		[redacted]
		副次的薬理試験		
薬物動態試験（ヒト組織を含む）	外国	肝代謝及び薬物相互作用試験		
		他のヒト生体試料を用いた試験		
毒性試験	外国	その他	不純物, *in vitro*, 復帰突然変異	
			不純物, *in vitro*, 染色体異常	
臨床試験	外国	第I, II相試験	A8081001：有効性・安全性・薬物動態の検討（Phase I）	
			OO12-01：有効性・安全性の検討（Phase II 国際共同試験）	

2017年1月時点で, クリゾチニブのROS1陽性の非小細胞肺癌に対する適応症は米国およびEUを含む34ヵ国にて承認されている（Table 1）。また，本適応症はTable 2に示す地域，国にて申請中である。なお，ALK陽性の非小細胞肺癌に対する適応症は日本，米国，EU，カナダを含む50ヵ国以上で承認されている。

Table 1.　承認国，地域

地域，国名	承認年月
米国	2016年3月
EU（28ヵ国）	2016年8月
トルコ	2016年10月
サウジアラビア	2016年11月
イスラエル	2016年12月
アルゼンチン	2016年12月
ペルー	2016年12月

Table 2.　申請中の国，地域

地域，国名	申請年月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use XALKORI® safely and effectively. See full prescribing information for XALKORI.

XALKORI® (crizotinib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2011

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, ROS1-Positive Metastatic NSCLC (1.2)	3/2016
Dosage and Administration, Patient Selection (2.1)	3/2016
Warnings and Precautions, Severe Visual Loss (5.5)	9/2015
Warnings and Precautions, Embryo-Fetal Toxicity (5.6)	3/2016

---------- INDICATIONS AND USAGE----------

XALKORI is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with:

- metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test. (1.1)
- metastatic NSCLC whose tumors are ROS1-positive. (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended Dose: 250 mg orally, twice daily. (2.2)
- Renal Impairment: 250 mg orally, once daily in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) not requiring dialysis. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 250 mg and 200 mg. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hepatotoxicity: Fatal hepatotoxicity occurred in 0.1% of patients. Monitor with periodic liver testing. Temporarily suspend, dose reduce, or permanently discontinue XALKORI. (5.1)
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Occurred in 2.9% of patients. Permanently discontinue in patients with ILD/pneumonitis. (5.2)
- QT Interval Prolongation: Occurred in 2.1% of patients. Monitor electrocardiograms and electrolytes in patients who have a history of or predisposition for QTc prolongation, or who are taking medications that prolong QT. Temporarily suspend, dose reduce, or permanently discontinue XALKORI. (5.3)
- Bradycardia: XALKORI can cause bradycardia. Monitor heart rate and blood pressure regularly. Temporarily suspend, dose reduce, or permanently discontinue XALKORI. (5.4)
- Severe Visual Loss: Reported in 0.2% of patients. Discontinue XALKORI in patients with severe visual loss. Perform an ophthalmological evaluation. (5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions (≥25%) are vision disorders, nausea, diarrhea, vomiting, edema, constipation, elevated transaminases, fatigue, decreased appetite, upper respiratory infection, dizziness, and neuropathy. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS----------

- CYP3A Inhibitors: Avoid concurrent use of XALKORI with strong CYP3A inhibitors. (7.1)
- CYP3A Inducers: Avoid concurrent use of XALKORI with strong CYP3A inducers. (7.2)
- CYP3A Substrates: Avoid concurrent use of XALKORI with CYP3A substrates with narrow therapeutic indices. (7.3)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Lactation: Do not breastfeed while taking XALKORI. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 1/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 ALK-Positive Metastatic NSCLC
- 1.2 ROS1-Positive Metastatic NSCLC

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosing
- 2.3 Dose Modification

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hepatotoxicity
- 5.2 Interstitial Lung Disease (Pneumonitis)
- 5.3 QT Interval Prolongation
- 5.4 Bradycardia
- 5.5 Severe Visual Loss
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Drugs That May Increase Crizotinib Plasma Concentrations
- 7.2 Drugs That May Decrease Crizotinib Plasma Concentrations
- 7.3 Drugs Whose Plasma Concentrations May Be Altered By Crizotinib

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 ALK-Positive Metastatic NSCLC
- 14.2 ROS1-Positive Metastatic NSCLC

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 ALK-Positive Metastatic NSCLC

XALKORI is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test *[see Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 ROS1-Positive Metastatic NSCLC

XALKORI is indicated for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors are ROS1-positive *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

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 *[see Indications and Usage (1.1, 1.2) and Clinical Studies (14.1, 14.2)]*.

Information on FDA-approved tests for the detection of ALK rearrangements in NSCLC is available at http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm.

An FDA-approved test for the detection of ROS1 rearrangements in NSCLC is not currently available. Refer to Section 14.2 for information on the tests used in the clinical study to identify patients with ROS1 rearrangements in NSCLC.

2.2 Recommended Dosing

The recommended dose of XALKORI is 250 mg orally, twice daily until disease progression or no longer tolerated by the patient.

The recommended dose of XALKORI in patients with severe renal impairment [creatinine clearance (CL_{cr}) <30 mL/min] not requiring dialysis is 250 mg orally, once daily *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

XALKORI may be taken 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.

2.3 Dose Modification

Reduce dose as below, if 1 or more dose reductions are necessary due to adverse reactions of Grade 3 or 4 severity, as defined by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.0:

- 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 are provided in Tables 1 and 2.

Table 1. XALKORI Dose Modification – Hematologic Toxicities[a]

Grade	XALKORI Dosing
Grade 3	Withhold until recovery to Grade 2 or less, then resume at the same dose schedule
Grade 4	Withhold until recovery to Grade 2 or less, then resume at next lower dose

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

Table 2. XALKORI Dose Modification – Non-Hematologic Toxicities

Criteria	XALKORI Dosing
Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) elevation 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 reduced dose.
ALT or AST elevation greater than 3 times ULN with concurrent total bilirubin elevation greater than 1.5 times ULN (in the absence of cholestasis or hemolysis)	Permanently discontinue.
Any grade drug-related interstitial lung disease/pneumonitis	Permanently discontinue.
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 reduced dose.
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[a] (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[a,b] (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.
Visual Loss (Grade 4 Ocular Disorder)	Discontinue during evaluation of severe vision loss.

[a] Heart rate less than 60 beats per minute (bpm).
[b] Permanently discontinue for recurrence.

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.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 250 mg capsules: hard gelatin capsule, size 0, pink opaque cap and body, with "Pfizer" on the cap and "CRZ 250" on the body.

- 200 mg capsules: hard gelatin capsule, size 1, white opaque body and pink opaque cap, with "Pfizer" on the cap and "CRZ 200" on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

Drug-induced hepatotoxicity with fatal outcome occurred in 2 (0.1%) of the 1719 patients treated with XALKORI across clinical trials. Concurrent elevations in alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) greater than or equal to 3 times the upper limit of normal (ULN) and total bilirubin greater than or equal to 2 times the ULN, with normal alkaline phosphatase, occurred in 10 patients (<1%) treated with XALKORI. Elevations in ALT or AST greater than 5 times the ULN occurred in 187 (11.2%) and 95 (5.7%) patients, respectively. Seventeen patients (1.0%) required permanent discontinuation due to elevated transaminases. Transaminase elevations generally occurred within the first 2 months of treatment.

Monitor liver function tests, including ALT, AST, and total bilirubin, every 2 weeks during the first 2 months of treatment, then once a month, and as clinically indicated, with more frequent repeat testing for increased liver transaminases, alkaline phosphatase, or total bilirubin in patients who develop transaminase elevations. Temporarily suspend, dose reduce, or permanently discontinue XALKORI as described in Table 2 *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6)]*.

5.2 Interstitial Lung Disease (Pneumonitis)

Severe, life-threatening, or fatal interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis can occur in patients treated with XALKORI. Across clinical trials (n=1719), 50 XALKORI-treated patients (2.9%) had ILD of any grade, 18 patients (1.0%) had Grade 3 or 4 ILD, and 8 patients (0.5%) had fatal ILD. Interstitial lung disease generally occurred within 3 months after the initiation of XALKORI.

Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Exclude other potential causes of ILD/pneumonitis, and permanently discontinue XALKORI in patients diagnosed with drug-related ILD/pneumonitis *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6)]*.

5.3 QT Interval Prolongation

QTc prolongation can occur in patients treated with XALKORI. Across clinical trials, 34 of 1616 patients (2.1%) had QTcF (corrected QT for heart rate by the Fridericia method) greater than or equal to 500 ms and 79 of 1582 patients (5.0%) had an increase from baseline QTcF greater than or equal to 60 ms by automated machine-read evaluation of ECGs.

Avoid use of XALKORI in patients with congenital long QT syndrome. Monitor ECGs and electrolytes in patients with congestive heart failure, bradyarrhythmias, electrolyte abnormalities, or who are taking medications that are known to prolong the QT interval. Permanently discontinue XALKORI in patients who develop 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. Withhold XALKORI in patients who develop QTc greater than 500 ms on at least 2 separate ECGs until recovery to a QTc less than or equal to 480 ms, then resume XALKORI at a reduced dose as described in Table 2 *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

5.4 Bradycardia

Symptomatic bradycardia can occur in patients receiving XALKORI. Across clinical trials, bradycardia occurred in 219 (12.7%) of 1719 patients treated with XALKORI. Grade 3 syncope occurred in 2.4% of XALKORI-treated patients and in 0.6% of the chemotherapy-treated patients.

Avoid using XALKORI in combination with other agents known to cause bradycardia (e.g., beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, clonidine, and digoxin) to the extent possible. Monitor heart rate and blood pressure regularly. In cases of symptomatic bradycardia that is not life-threatening, hold XALKORI until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, re-evaluate the use of concomitant medications, and adjust the dose of XALKORI. Permanently discontinue for life-threatening bradycardia due to XALKORI; however, if associated with concomitant medications known to cause bradycardia or hypotension, hold XALKORI until recovery to asymptomatic bradycardia or to a heart rate of 60 bpm or above, and if concomitant medications can be adjusted or discontinued, restart XALKORI at 250 mg once daily with frequent monitoring *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6)]*.

5.5 Severe Visual Loss

Across all clinical trials, the incidence of Grade 4 visual field defect with vision loss was 0.2% (4/1719). Optic atrophy and optic nerve disorder have been reported as potential causes of vision loss.

Discontinue XALKORI in patients with new onset of severe visual loss (best corrected vision less than 20/200 in one or both eyes). Perform an ophthalmological evaluation consisting of best corrected visual acuity, retinal photographs, visual fields, optical coherence tomography (OCT) and other evaluations as appropriate for new onset of severe visual loss. There is insufficient information to characterize the risks of resumption of XALKORI in patients with a severe visual loss; a decision to resume XALKORI should consider the potential benefits to the patient.

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, XALKORI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, oral administration of crizotinib in pregnant rats during organogenesis at exposures similar to those observed with the maximum recommended human dose resulted in embryotoxicity and fetotoxicity. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with XALKORI and for at least 45 days following the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with XALKORI and for at least 90 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Interstitial Lung Disease (Pneumonitis) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- QT Interval Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Bradycardia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Severe Visual Loss *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data in the Warnings and Precautions section reflect exposure to XALKORI in 1719 patients who received XALKORI 250 mg twice daily enrolled on Studies 1 (including an additional 109 patients who crossed over from the control arm), 2, 3, a single arm trial (n=1063) of ALK-positive NSCLC, and an additional ALK-positive NSCLC expansion cohort of a dose finding study (n=154) *[see Warnings and Precautions (5)]*.

The data described below is based primarily on 343 patients with ALK-positive metastatic NSCLC who received XALKORI 250 mg twice daily from 2 open-label, randomized, active-controlled trials (Studies 1 and 2). The safety of XALKORI was also evaluated in 50 patients with ROS1-positive metastatic NSCLC from a single-arm study (Study 3).

The most common adverse reactions (≥25%) of XALKORI are vision disorders, nausea, diarrhea, vomiting, edema, constipation, elevated transaminases, fatigue, decreased appetite, upper respiratory infection, dizziness, and neuropathy.

Previously Untreated ALK-Positive Metastatic NSCLC - Study 1

The data in Table 3 are derived from 340 patients with ALK-positive metastatic NSCLC who had not received previous systemic treatment for advanced disease who received treatment in a randomized, multicenter, open-label, active-controlled trial (Study 1). Patients in the XALKORI arm (n=171) received XALKORI 250 mg orally twice daily until documented disease progression, intolerance to therapy, or the investigator determined that the patient was no longer experiencing clinical benefit. A total of 169 patients in the chemotherapy arm received pemetrexed 500 mg/m^2 in combination with cisplatin 75 mg/m^2 (n=91) or carboplatin at a dose calculated to produce an area under the concentration-time curve (AUC) of 5 or 6 mg min/mL (n=78). Chemotherapy was given by intravenous infusion every 3 weeks for up to 6 cycles, in the

absence of dose-limiting chemotherapy-related toxicities. After 6 cycles, patients remained on study with no additional anticancer treatment, and tumor assessments continued until documented disease progression.

The median duration of study treatment was 10.9 months for patients in the XALKORI arm and 4.1 months for patients in the chemotherapy arm. Median duration of treatment was 5.2 months for patients who received XALKORI after cross over from chemotherapy. Across the 340 patients who were treated in Study 1, the median age was 53 years; 16% of patients were older than 65 years. A total of 62% of patients were female and 46% were Asian.

Serious adverse events were reported in 58 patients (34%) treated with XALKORI. The most frequent serious adverse events reported in patients treated with XALKORI were dyspnea (4.1%) and pulmonary embolism (2.9%). Fatal adverse events in XALKORI-treated patients occurred in 2.3% patients, consisting of septic shock, acute respiratory failure, and diabetic ketoacidosis.

Dose reductions due to adverse reactions were required in 6.4% of XALKORI-treated patients. The most frequent adverse reactions that led to dose reduction in these patients were nausea (1.8%) and elevated transaminases (1.8%).

Permanent discontinuation of XALKORI treatment for adverse reactions was 8.2%. The most frequent adverse reactions that led to permanent discontinuation in XALKORI-treated patients were elevated transaminases (1.2%), hepatotoxicity (1.2%), and ILD (1.2%).

Tables 3 and 4 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities in XALKORI-treated patients.

Table 3. Adverse Reactions Reported at a Higher Incidence (≥5% Higher for All Grades or ≥2% Higher for Grades 3-4) with XALKORI than Chemotherapy in Study 1[†]

Adverse Reaction	XALKORI (N=171)		Chemotherapy (Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin) (N=169)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Cardiac Disorders				
Electrocardiogram QT prolonged	6	2	2	0
Bradycardia[a]	14	1	1	0
Eye Disorders				
Vision disorder[b]	71	1	10	0
Gastrointestinal Disorders				
Vomiting	46	2	36	3
Diarrhea	61	2	13	1
Constipation	43	2	30	0
Dyspepsia	14	0	2	0
Dysphagia	10	1	2	1
Abdominal pain[c]	26	0	12	0
Esophagitis[d]	6	2	1	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Edema[e]	49	1	12	1
Pyrexia	19	0	11	1
Infections and Infestations				
Upper respiratory infection[f]	32	0	12	1
Investigations				
Increased weight	8	1	2	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Pain in extremity	16	0	7	0
Muscle spasm	8	0	2	1
Nervous System Disorders				
Dizziness[g]	18	0	10	1
Dysgeusia	26	0	5	0
Headache	22	1	15	0

[†]Adverse reactions were graded using NCI CTCAE version 4.0.
Includes cases reported within the clustered terms:
[a] Bradycardia (Bradycardia, Sinus bradycardia).
[b] Vision Disorder (Diplopia, Photophobia, Photopsia, Reduced visual acuity, Blurred vision, Vitreous floaters, Visual impairment).
[c] Abdominal pain (Abdominal discomfort, Abdominal pain, Lower abdominal pain, Upper abdominal pain, Abdominal tenderness).
[d] Esophagitis (Esophagitis, Esophageal ulcer).
[e] Edema (Edema, Peripheral edema, Face edema, Generalized edema, Local swelling, Periorbital edema).
[f] Upper respiratory infection (Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Upper respiratory tract infection).
[g] Dizziness (Balance disorder, Dizziness, Postural dizziness, Presyncope).

Additional adverse reactions occurring at an overall incidence between 1% and 60% in patients treated with XALKORI included nausea (56%), decreased appetite (30%), fatigue (29%), neuropathy (21%; gait disturbance, hypoesthesia, muscular weakness, neuralgia, neuropathy peripheral, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, sensory disturbance), rash (11%), renal cyst (5%), ILD (1%; ILD, pneumonitis), syncope (1%), and decreased blood testosterone (1%; hypogonadism).

Table 4. Laboratory Abnormalities with Grade 3 or 4 Incidence of ≥4% in XALKORI-Treated Patients in Study 1

Laboratory Abnormality	XALKORI		Chemotherapy	
	Any Grade (%)	Grade 3-4 (%)	Any Grade (%)	Grade 3-4 (%)
Hematology				
Neutropenia	52	11	59	16
Lymphopenia	48	7	53	13
Chemistry				
ALT elevation	79	15	33	2
AST elevation	66	8	28	1
Hypophosphatemia	32	10	21	6

Additional laboratory test abnormality in patients treated with XALKORI was an increase in creatinine (Any Grade: 99%; Grade 3: 2%; Grade 4: 0%) compared to the chemotherapy arm (Any Grade: 92%; Grade 3: 0%; Grade 4: 1%).

Previously Treated ALK-Positive Metastatic NSCLC - Study 2

The data in Table 5 are derived from 343 patients with ALK-positive metastatic NSCLC enrolled in a randomized, multicenter, active-controlled, open-label trial (Study 2). Patients in the XALKORI arm (n=172) received XALKORI 250 mg orally twice daily until documented disease progression, intolerance to therapy, or the investigator determined that the patient was no longer experiencing clinical benefit. A total of 171 patients in the chemotherapy arm received pemetrexed 500 mg/m^2 (n=99) or docetaxel 75 mg/m^2 (n=72) by intravenous infusion every 3 weeks until documented disease progression, intolerance to therapy, or the investigator determined that the patient was no longer experiencing clinical benefit. Patients in the chemotherapy arm received pemetrexed unless they had received pemetrexed as part of first-line or maintenance treatment.

The median duration of study treatment was 7.1 months for patients who received XALKORI and 2.8 months for patients who received chemotherapy. Across the 347 patients who were randomized to study treatment (343 received at least 1 dose of study treatment), the median age was 50 years; 14% of patients were older than 65 years. A total of 56% of patients were female and 45% of patients were Asian.

Serious adverse reactions were reported in 64 patients (37.2%) treated with XALKORI and 40 patients (23.4%) in the chemotherapy arm. The most frequent serious adverse reactions reported in patients treated with XALKORI were pneumonia (4.1%), pulmonary embolism (3.5%), dyspnea (2.3%), and ILD (2.9%). Fatal adverse reactions in XALKORI-treated patients in Study 2 occurred in 9 (5%) patients, consisting of: acute respiratory distress syndrome, arrhythmia, dyspnea, pneumonia, pneumonitis, pulmonary embolism, ILD, respiratory failure, and sepsis.

Dose reductions due to adverse reactions were required in 16% of XALKORI-treated patients. The most frequent adverse reactions that led to dose reduction in the patients treated with XALKORI were ALT elevation (7.6%) including some patients with concurrent AST elevation, QTc prolongation (2.9%), and neutropenia (2.3%).

XALKORI was discontinued for adverse reactions in 15% of patients. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation of XALKORI were ILD (1.7%), ALT and AST elevation (1.2%), dyspnea (1.2%), and pulmonary embolism (1.2%).

Tables 5 and 6 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities in XALKORI-treated patients.

Table 5. Adverse Reactions Reported at a Higher Incidence (≥5% Higher for All Grades or ≥2% Higher for Grades 3/4) with XALKORI than Chemotherapy in Study 2[†]

Adverse Reaction	XALKORI (N=172)		Chemotherapy (Pemetrexed or Docetaxel) (N=171)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Nervous System Disorders				
Dizziness[a]	22	1	8	0
Dysgeusia	26	0	9	0
Syncope	3	3	0	0
Eye Disorders				
Vision disorder[b]	60	0	9	0
Cardiac Disorders				
Electrocardiogram QT prolonged	5	3	0	0
Bradycardia[c]	5	0	0	0
Investigations				
Decreased weight	10	1	4	0
Gastrointestinal Disorders				
Vomiting	47	1	18	0
Nausea	55	1	37	1
Diarrhea	60	0	19	1
Constipation	42	2	23	0
Dyspepsia	8	0	3	0
Infections and Infestations				
Upper respiratory infection[d]	26	0	13	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Pulmonary embolism[e]	6	5	2	2
General Disorders and Administration Site Conditions				
Edema[f]	31	0	16	0

[†]Adverse reactions were graded using NCI CTCAE version 4.0.
Includes cases reported within the clustered terms:
[a] Dizziness (Balance disorder, Dizziness, Postural dizziness).
[b] Vision Disorder (Diplopia, Photophobia, Photopsia, Blurred vision, Reduced visual acuity, Visual impairment, Vitreous floaters).
[c] Bradycardia (Bradycardia, Sinus bradycardia).
[d] Upper respiratory infection (Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Upper respiratory tract infection).
[e] Pulmonary embolism (Pulmonary artery thrombosis, Pulmonary embolism).
[f] Edema (Face edema, Generalized edema, Local swelling, Localized edema, Edema, Peripheral edema, Periorbital edema).

Additional adverse reactions occurring at an overall incidence between 1% and 30% in patients treated with XALKORI included decreased appetite (27%), fatigue (27%), neuropathy (19%; dysesthesia, gait disturbance, hypoesthesia, muscular weakness, neuralgia, peripheral neuropathy, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, burning sensation in skin), rash (9%), ILD (4%; acute respiratory distress syndrome, ILD, pneumonitis), renal cyst (4%), esophagitis (2%), hepatic failure (1%), and decreased blood testosterone (1%; hypogonadism).

Table 6. Laboratory Abnormalities with Grade 3 or 4 Incidence of ≥4% in XALKORI-Treated Patients in Study 2

Laboratory Abnormality	XALKORI		Chemotherapy	
	Any Grade (%)	Grade 3-4 (%)	Any Grade (%)	Grade 3-4 (%)
Hematology				
Neutropenia	49	12	28	12
Lymphopenia	51	9	60	25
Chemistry				
ALT elevation	76	17	38	4
AST elevation	61	9	33	0
Hypokalemia	18	4	10	1
Hypophosphatemia	28	5	25	6

Additional laboratory test abnormality in patients treated with XALKORI was an increase in creatinine (Any Grade: 96%; Grade 3: 1%; Grade 4: 0%) compared to the chemotherapy arm (Any Grade: 72%; Grade 3: 0%; Grade 4: 0%).

ROS1-Positive Metastatic NSCLC - Study 3

The safety profile of XALKORI from Study 3, which was evaluated in 50 patients with ROS1-positive metastatic NSCLC, was generally consistent with the safety profile of XALKORI evaluated in patients with ALK-positive metastatic NSCLC (n=1669). Vision disorders occurred in 92% of patients in Study 3; 90% were Grade 1 and 2% were Grade 2. The median duration of exposure to XALKORI was 34.4 months.

Description of Selected Adverse Drug Reactions

Vision disorders
Vision disorders, most commonly visual impairment, photopsia, blurred vision, or vitreous floaters, occurred in 1084 (63.1%) of 1719 patients. The majority (95%) of these patients had Grade 1 visual adverse reactions. There were 13 (0.8%) patients with Grade 3 and 4 (0.2%) patients with Grade 4 visual impairment.

Based on the Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK), patients treated with XALKORI in Studies 1 and 2 reported a higher incidence of visual disturbances compared to patients treated with chemotherapy. The onset of vision disorder generally was within the first week of drug administration. The majority of patients on the XALKORI arms in Studies 1 and 2 (>50%) reported visual disturbances which occurred at a frequency of 4-7 days each week, lasted up to 1 minute, and had mild or no impact (scores 0 to 3 out of a maximum score of 10) on daily activities as captured in the VSAQ-ALK questionnaire.

Neuropathy
Neuropathy, most commonly sensory in nature, occurred in 435 (25%) of 1719 patients. Most events (95%) were Grade 1 or Grade 2 in severity.

Renal cysts
Renal cysts were experienced by 52 (3%) of 1719 patients.

The majority of renal cysts in XALKORI-treated patients were complex. Local cystic invasion beyond the kidney occurred, in some cases with imaging characteristics suggestive of abscess formation. However, across clinical trials no renal abscesses were confirmed by microbiology tests.

Renal impairment
The estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased from a baseline median of 96.42 mL/min/1.73 m^2 (n=1681) to a median of 80.23 mL/min/1.73 m^2 at 2 weeks (n=1499) in patients with ALK-positive advanced NSCLC who received XALKORI in clinical trials. No clinically relevant changes occurred in median eGFR

from 12 to 104 weeks of treatment. Median eGFR slightly increased (83.02 mL/min/1.73 m^2) 4 weeks after the last dose of XALKORI. Overall, 76% of patients had a decrease in eGFR to <90 mL/min/1.73 m^2, 38% had a decrease to eGFR to <60 mL/min/1.73 m^2, and 3.6% had a decrease to eGFR to <30 mL/min/1.73 m^2.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs That May Increase Crizotinib Plasma Concentrations

Coadministration of crizotinib with strong cytochrome P450 (CYP) 3A inhibitors increases crizotinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors, including but not limited to atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, and voriconazole. Avoid grapefruit or grapefruit juice which may also increase plasma concentrations of crizotinib. Exercise caution with concomitant use of moderate CYP3A inhibitors.

7.2 Drugs That May Decrease Crizotinib Plasma Concentrations

Coadministration of crizotinib with strong CYP3A inducers decreases crizotinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)].* Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers, including but not limited to carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, and St. John's Wort.

7.3 Drugs Whose Plasma Concentrations May Be Altered By Crizotinib

Crizotinib inhibits CYP3A both in vitro and in vivo *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid concomitant use of CYP3A substrates with narrow therapeutic range, including but not limited to alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, and tacrolimus in patients taking XALKORI. If concomitant use of these CYP3A substrates with narrow therapeutic range is required in patients taking XALKORI, dose reductions of the CYP3A substrates may be required due to adverse reactions.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, XALKORI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. 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 *[see Data]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. 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.

Data

Animal Data

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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of crizotinib in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, do not breastfeed during treatment with XALKORI and for 45 days after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

XALKORI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with XALKORI and for at least 45 days after the final dose.

Males

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 *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility

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 *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of XALKORI in pediatric patients has not been established.

Animal Data

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.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients with ALK-positive metastatic NSCLC in clinical studies of XALKORI (n=1669), 16% were 65 years or older and 3.8% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

Clinical studies of XALKORI in patients with ROS1-positive metastatic NSCLC did not include sufficient numbers of patients age 65 years and older to determine whether they respond differently from younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

XALKORI has not been studied in patients with hepatic impairment. As crizotinib is extensively metabolized in the liver, hepatic impairment is likely to increase plasma crizotinib concentrations. Clinical studies excluded patients with AST or ALT greater than 2.5 times ULN, or greater than 5 times ULN, if due to liver metastases. Patients with total bilirubin greater than 1.5 times ULN were also excluded. Therefore, use caution in patients with hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

No starting dose adjustment is needed for patients with mild (CL_{cr} 60-89 mL/min) or moderate (CL_{cr} 30-59 mL/min) renal impairment based on a population pharmacokinetic analysis.

Increased exposure to crizotinib occurred in patients with severe renal impairment (CL_{cr} <30 mL/min) not requiring dialysis. Administer XALKORI at a dose of 250 mg taken orally once daily in patients with severe renal impairment not requiring dialysis *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

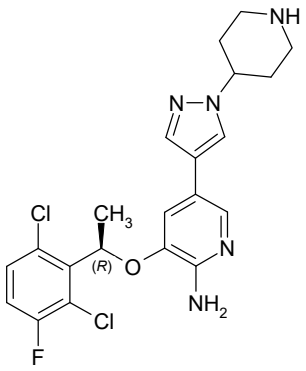
10 OVERDOSAGE

There have been no known cases of XALKORI overdose. There is no antidote for XALKORI.

11 DESCRIPTION

XALKORI (crizotinib) is an oral receptor tyrosine kinase inhibitor. The molecular formula for crizotinib is $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$. The molecular weight is 450.34 daltons. Crizotinib is described chemically as (*R*)-3-[1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine.

The chemical structure of crizotinib is shown below:



Crizotinib is a white to pale-yellow powder with a pKa of 9.4 (piperidinium cation) and 5.6 (pyridinium cation). The solubility of crizotinib in aqueous media decreases over the range pH 1.6 to pH 8.2 from greater than 10 mg/mL to less than 0.1 mg/mL. The log of the distribution coefficient (octanol/water) at pH 7.4 is 1.65.

XALKORI capsules are supplied as printed hard-shell capsules containing 250 mg or 200 mg of crizotinib together with colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, sodium starch glycolate, magnesium stearate, and hard gelatin capsule shells as inactive ingredients.

The pink opaque capsule shell components contain gelatin, titanium dioxide, and red iron oxide. The white opaque capsule shell components contain gelatin and titanium dioxide. The printing ink contains shellac, propylene glycol, strong ammonia solution, potassium hydroxide, and black iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Crizotinib is an inhibitor of receptor tyrosine kinases including ALK, Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros), and Recepteur d'Origine Nantais (RON). Translocations can affect the ALK gene resulting in the expression of oncogenic fusion proteins. The formation of ALK fusion proteins results in activation and dysregulation of the gene's expression and signaling which can contribute to increased cell proliferation and survival in tumors expressing these proteins. Crizotinib demonstrated concentration-dependent inhibition of ALK, ROS1, and c-Met phosphorylation in cell-based assays using tumor cell lines and demonstrated antitumor activity in mice bearing tumor xenografts that expressed echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)- or nucleophosmin (NPM)-ALK fusion proteins or c-Met.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac electrophysiology

In an ECG substudy conducted in 52 patients with ALK-positive NSCLC who received crizotinib 250 mg twice daily, the maximum mean QTcF (corrected QT by the Fridericia method) change from baseline was 12.3 ms (2-sided 90% upper CI: 19.5 ms). An exposure-QT analysis suggested a crizotinib plasma concentration-dependent increase in QTcF *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following a single oral dose, crizotinib was absorbed with median time to achieve peak concentration of 4 to 6 hours. Following crizotinib 250 mg twice daily, steady state was reached within 15 days and remained stable, with a median accumulation ratio of 4.8. Steady-state systemic exposure [observed minimum concentration (C_{min}) and AUC] appeared to increase in a greater than dose-proportional manner over the dose range of 200-300 mg twice daily.

The mean absolute bioavailability of crizotinib was 43% (range: 32% to 66%) following a single 250 mg oral dose.

A high-fat meal reduced crizotinib AUC from time zero to infinity (AUC_{inf}) and maximum observed plasma concentration (C_{max}) by approximately 14%. XALKORI can be administered with or without food *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution

The geometric mean volume of distribution (V_{ss}) of crizotinib was 1772 L following intravenous administration of a 50 mg dose, indicating extensive distribution into tissues from the plasma.

Binding of crizotinib to human plasma proteins in vitro is 91% and is independent of drug concentration. In vitro studies suggested that crizotinib is a substrate for P-glycoprotein (P-gp). The blood-to-plasma concentration ratio is approximately 1.

Elimination

Following single doses of crizotinib, the mean apparent plasma terminal half-life of crizotinib was 42 hours in patients.

Following the administration of a single 250 mg radiolabeled crizotinib dose to healthy subjects, 63% and 22% of the administered dose was recovered in feces and urine, respectively. Unchanged crizotinib represented approximately 53% and 2.3% of the administered dose in feces and urine, respectively.

The mean apparent clearance (CL/F) of crizotinib was lower at steady state (60 L/h) after 250 mg twice daily than after a single 250 mg oral dose (100 L/h), which was likely due to autoinhibition of CYP3A by crizotinib after multiple dosing.

Metabolism

Crizotinib is predominantly metabolized by CYP3A4/5. The primary metabolic pathways in humans were oxidation of the piperidine ring to crizotinib lactam and *O*-dealkylation, with subsequent Phase 2 conjugation of *O*-dealkylated metabolites.

Specific populations

Hepatic impairment: As crizotinib is extensively metabolized in the liver, hepatic impairment is likely to increase plasma crizotinib concentrations. However, XALKORI has not been studied in patients with hepatic impairment. Clinical studies excluded patients with ALT or AST greater than 2.5 times ULN or greater than 5 times ULN if due to liver metastases. Patients with total bilirubin greater than 1.5 times ULN were also

excluded *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. The population pharmacokinetic analysis using the data from approximately 1200 patients with cancer who received XALKORI suggested that baseline total bilirubin (0.1 to 2.1 mg/dL) or AST levels (7 to 124 U/L) did not have a clinically relevant effect on the exposure of crizotinib.

Renal impairment: The pharmacokinetics of crizotinib were evaluated using the population pharmacokinetic analysis in patients with mild (CL_{cr} 60-89 mL/min, n=433) and moderate (CL_{cr} 30-59 mL/min, n=137) renal impairment. Mild or moderate renal impairment has no clinically relevant effect on the exposure of crizotinib.

A study was conducted in 7 patients with severe renal impairment (CL_{cr} <30 mL/min) who did not require dialysis and 8 patients with normal renal function (CL_{cr} ≥90 mL/min). All patients received a single 250 mg oral dose of XALKORI. The mean AUC_{inf} for crizotinib increased by 79% and the mean C_{max} increased by 34% in patients with severe renal impairment compared to those with normal renal function. Similar changes in AUC_{inf} and C_{max} were observed for the active metabolite of crizotinib *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.7)]*.

Ethnicity: No clinically relevant difference in the exposure of crizotinib between Asian patients (n=523) and non-Asian patients (n=691).

Age: Age has no effect on the exposure of crizotinib based on the population pharmacokinetic analysis.

Body weight and gender: No clinically relevant effect of body weight or gender on the exposure of crizotinib based on the population pharmacokinetic analysis.

Drug interactions

Effect of Other Drugs on Crizotinib

Strong CYP3A inhibitors: Coadministration of a single 150 mg oral dose of crizotinib with ketoconazole (200 mg twice daily), a strong CYP3A inhibitor, increased crizotinib AUC_{inf} and C_{max} values by approximately 3.2-fold and 1.4-fold, respectively, compared to crizotinib alone. However, the magnitude of effect of CYP3A inhibitors on steady-state crizotinib exposure has not been evaluated *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Strong CYP3A inducers: Coadministration of crizotinib (250 mg twice daily) with rifampin (600 mg once daily), a strong CYP3A inducer, decreased crizotinib steady-state AUC_{tau} and C_{max} by 84% and 79%, respectively, compared to crizotinib alone *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Gastric pH elevating medications: In healthy subjects, coadministration of a single 250 mg oral dose of crizotinib following administration of esomeprazole 40 mg daily for 5 days did not result in a clinically relevant change in crizotinib exposure (AUC_{inf} decreased by 10% and no change in C_{max}).

Effect of Crizotinib on Other Drugs

CYP3A substrates: Coadministration of crizotinib (250 mg twice daily for 28 days) in patients increased the AUC_{inf} of oral midazolam 3.7-fold compared to midazolam alone, suggesting that crizotinib is a moderate inhibitor of CYP3A *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Other CYP substrates: In vitro studies suggest that clinical drug-drug interactions as a result of crizotinib-mediated inhibition of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 are unlikely to occur.

Crizotinib is an inhibitor of CYP2B6 in vitro. Therefore, crizotinib may increase plasma concentrations of coadministered drugs that are predominantly metabolized by CYP2B6.

An in vitro study suggests that clinical drug-drug interactions as a result of crizotinib-mediated induction of the metabolism of substrates for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A are unlikely to occur.

UGT substrates: In vitro studies suggest that clinical drug-drug interactions as a result of crizotinib-mediated inhibition of the metabolism of drugs that are substrates for uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 or UGT2B7 are unlikely to occur.

Substrates of transporters: Crizotinib inhibited P-gp in vitro at clinically relevant concentrations. Therefore, crizotinib has the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are substrates of P-gp.

Crizotinib inhibited the hepatic uptake transporter, organic cation transporter (OCT) 1, and renal uptake transporter, OCT2, in vitro at clinically relevant concentrations. Therefore, crizotinib has the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are substrates of OCT1 or OCT2.

Crizotinib did not inhibit the human hepatic uptake transport proteins, organic anion transporting polypeptides (OATP) B1 or OATP1B3, or the renal uptake transport proteins organic anion transporter (OAT) 1 or OAT3 in vitro at clinically relevant concentrations.

Other transporters: Crizotinib did not inhibit the hepatic efflux bile salt export pump transporter (BSEP) in vitro at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with crizotinib have not been conducted.

Crizotinib was genotoxic in an in vitro micronucleus assay in Chinese Hamster Ovary cultures, in an in vitro human lymphocyte chromosome aberration assay, and in in vivo rat bone marrow micronucleus assays. Crizotinib was not mutagenic in vitro in the bacterial reverse mutation (Ames) assay.

No specific studies with crizotinib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility; however, crizotinib is considered to have the potential to impair reproductive function and fertility in humans based on findings in repeat-dose toxicity studies in the rat. Findings observed in the male reproductive tract included testicular pachytene spermatocyte degeneration in rats given greater than or equal to 50 mg/kg/day for 28 days (greater than 1.7 times the recommended human dose based on AUC). Findings observed in the female reproductive tract included single-cell necrosis of ovarian follicles of a rat given 500 mg/kg/day (approximately 10 times the recommended human dose based on body surface area) for 3 days.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 ALK-Positive Metastatic NSCLC

Previously Untreated ALK-Positive Metastatic NSCLC - Study 1

The efficacy and safety of XALKORI for the treatment of patients with ALK-positive metastatic NSCLC, who had not received previous systemic treatment for advanced disease, was demonstrated in a randomized, multicenter, open-label, active-controlled study (Study 1). Patients were required to have ALK-positive NSCLC as identified by the FDA-approved assay, Vysis ALK Break-Apart fluorescence in situ hybridization (FISH) Probe Kit, prior to randomization. The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 as assessed by independent radiology review (IRR) committee. Additional efficacy outcome measures included objective response rate (ORR) as assessed by IRR, duration of response (DOR), and overall survival (OS). Patient-reported lung cancer symptoms were assessed at baseline and periodically during treatment.

Patients were randomized to receive XALKORI (n=172) or chemotherapy (n=171). Randomization was stratified by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0-1, 2), race (Asian, non-Asian), and brain metastases (present, absent). Patients in the XALKORI arm received XALKORI 250 mg orally twice daily until documented disease progression, intolerance to therapy, or the investigator determined that the patient was no longer experiencing clinical benefit. Chemotherapy consisted of pemetrexed 500 mg/m^2 with cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC of 5 or 6 mg·min/mL by intravenous infusion every 3 weeks for up to 6 cycles. Patients in the chemotherapy arm were not permitted to receive maintenance chemotherapy. At the time of documented disease progression, as per independent radiology review, patients randomized to chemotherapy were offered XALKORI.

The demographic characteristics of the overall study population were 62% female, median age of 53 years, baseline ECOG performance status 0 or 1 (95%), 51% White and 46% Asian, 4% current smokers, 32% past smokers, and 64% never smokers. The disease characteristics of the overall study population were metastatic disease in 98% of patients, 92% of patients' tumors were classified as adenocarcinoma histology, 27% of patients had brain metastases, and 7% received systemic chemotherapy as adjuvant or neoadjuvant therapy. Of those randomized to chemotherapy, 70% received XALKORI after IRR documented progression.

Study 1 demonstrated a statistically significant improvement in PFS in the patients treated with XALKORI. The OS analysis conducted at the time of the PFS analysis did not suggest a difference in survival between arms. Table 7 and Figure 1 summarize the efficacy results. Exploratory patient-reported symptom measures of baseline and post-treatment dyspnea, cough, and chest pain suggested a delay in time to development of or worsening of dyspnea, but not cough or chest pain, in patients treated with XALKORI as compared to chemotherapy. The patient-reported delay in onset or worsening of dyspnea may be an overestimation, because patients were not blinded to treatment assignment.

Table 7. Previously Untreated ALK-Positive Metastatic NSCLC - Efficacy Results

	XALKORI (N=172)	Chemotherapy (N=171)
Progression-Free Survival (Based on IRR)		
Number of Events (%)	100 (58%)	137 (80%)
Progressive Disease	89 (52%)	132 (77%)
Death	11 (6%)	5 (3%)
Median, Months (95% CI)	10.9 (8.3, 13.9)	7.0 (6.8, 8.2)
HR (95% CI)[a]	0.45 (0.35, 0.60)	
p-value[b]	<0.001	
Overall Survival[c]		
Number of Events (%)	44 (26%)	46 (27%)
Median, Months (95% CI)	NR	NR
HR (95% CI)[a]	0.82 (0.54, 1.26)	
p-value[b]	0.36	
Tumor Responses (Based on IRR)		
Objective Response Rate % (95% CI)	74% (67, 81)	45% (37, 53)
CR, n (%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)
PR, n (%)	125 (73%)	75 (44%)
p-value[d]	<0.001	
Duration of Response		
Median, Months[e] (95% CI)	11.3 (8.1, 13.8)	5.3 (4.1, 5.8)

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; IRR=independent radiology review; NR=not reached; CR=complete response; PR=partial response.

[a] Based on the Cox proportional hazards stratified analysis.

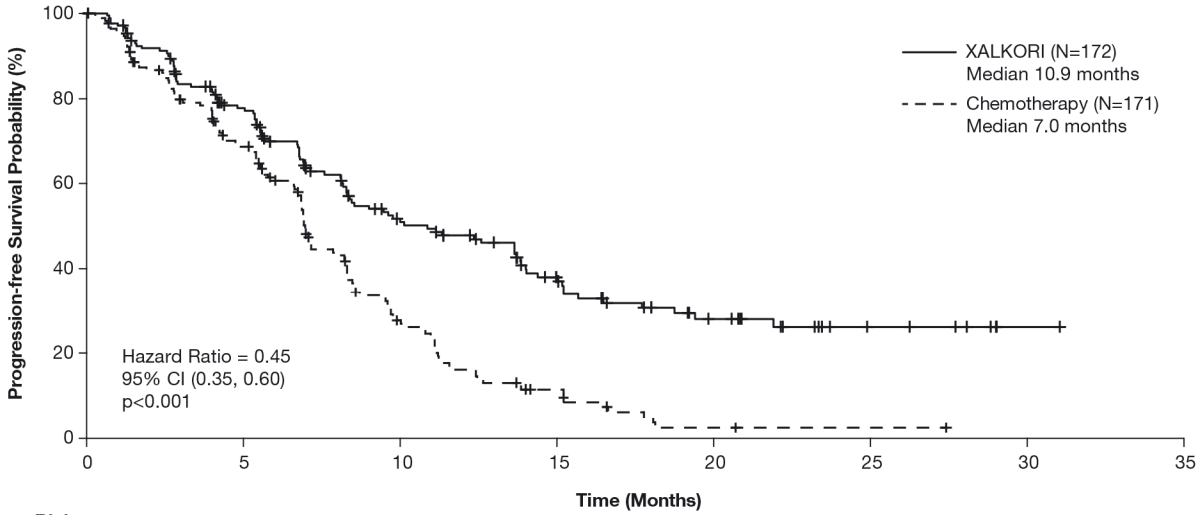
[b] Based on the stratified log-rank test.

[c] OS analysis was not adjusted for the potentially confounding effects of cross over.

[d] Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

[e] Estimated using the Kaplan Meier method.

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival as Assessed by IRR in Study 1



Previously Treated ALK-Positive Metastatic NSCLC - Study 2

The efficacy and safety of XALKORI as monotherapy for the treatment of 347 patients with ALK-positive metastatic NSCLC, previously treated with 1 platinum-based chemotherapy regimen, were demonstrated in a randomized, multicenter, open-label, active-controlled study (Study 2). The major efficacy outcome was PFS according to RECIST version 1.1 as assessed by IRR. Additional efficacy outcomes included ORR as assessed by IRR, DOR, and OS.

Patients were randomized to receive XALKORI 250 mg orally twice daily (n=173) or chemotherapy (n=174). Chemotherapy consisted of pemetrexed 500 mg/m^2 (if pemetrexed-naïve; n=99) or docetaxel 75 mg/m^2 (n=72) intravenously (IV) every 21 days. Patients in both treatment arms continued treatment until documented disease progression, intolerance to therapy, or the investigator determined that the patient was no longer experiencing clinical benefit. Randomization was stratified by ECOG performance status (0-1, 2), brain metastases (present, absent), and prior EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment (yes, no). Patients were required to have ALK-positive NSCLC as identified by the FDA-approved assay, Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit, prior to randomization. A total of 112 (64%) patients randomized to the chemotherapy arm subsequently received XALKORI after disease progression.

The demographic characteristics of the overall study population were 56% female, median age of 50 years, baseline ECOG performance status 0 or 1 (90%), 52% White and 45% Asian, 4% current smokers, 33% past smokers, and 63% never smokers. The disease characteristics of the overall study population were metastatic disease in at least 95% of patients and at least 93% of patients' tumors were classified as adenocarcinoma histology.

Study 2 demonstrated a statistically significant improvement in PFS in the patients treated with XALKORI. Table 8 and Figure 2 summarize the efficacy results.

Table 8. Previously Treated ALK-Positive Metastatic NSCLC - Efficacy Results

	XALKORI (N=173)	Chemotherapy (N=174)
Progression-Free Survival (Based on IRR)		
Number of Events (%)	100 (58%)	127 (73%)
Progressive Disease	84 (49%)	119 (68%)
Death	16 (9%)	8 (5%)
Median, Months (95% CI)	7.7 (6.0, 8.8)	3.0[a] (2.6, 4.3)
HR (95% CI)[b]	0.49 (0.37, 0.64)	
p-value[c]	<0.001	
Overall Survival[d]		
Number of Events (%)	49 (28%)	47 (27%)
Median, Months (95% CI)	20.3 (18.1, NR)	22.8 (18.6, NR)
HR (95% CI)[b]	1.02 (0.68, 1.54)	
p-value[c]	0.92	
Tumor Responses (Based on IRR)		
Objective Response Rate % (95% CI)	65% (58, 72)	20% (14, 26)
CR, n (%)	1 (0.6%)	0
PR, n (%)	112 (65%)	34 (20%)
p-value[e]	<0.001	
Duration of Response		
Median, Months (95% CI)	7.4 (6.1, 9.7)	5.6 (3.4, 8.3)

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; IRR=independent radiology review; NR=not reached; CR=complete response; PR=partial response.

[a] For pemetrexed, the median PFS was 4.2 months. For docetaxel, the median PFS was 2.6 months.

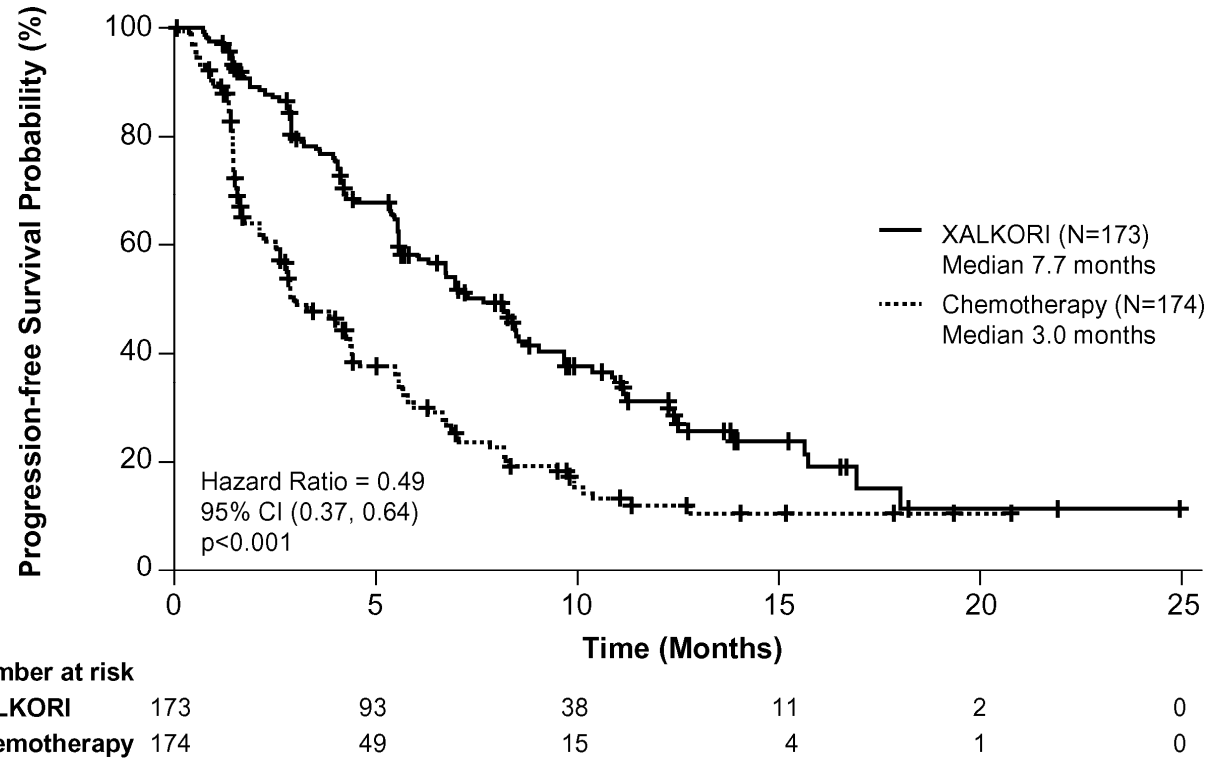
[b] Based on the Cox proportional hazards stratified analysis.

[c] Based on the stratified log-rank test.

[d] Interim OS analysis conducted at 40% of total events required for final analysis.

[e] Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

Figure 2. Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival as Assessed by IRR in Study 2



14.2 ROS1-Positive Metastatic NSCLC

The efficacy and safety of XALKORI was investigated in a multicenter, single-arm study (Study 3), in which patients with ROS1-positive metastatic NSCLC received XALKORI 250 mg orally twice daily. Patients were required to have histologically-confirmed advanced NSCLC with a ROS1 rearrangement, age 18 years or older, ECOG performance status of 0, 1, or 2, adequate organ function, and measurable disease. The efficacy outcome measures were ORR and DOR according to RECIST version 1.0 as assessed by IRR and investigator, with imaging performed every 8 weeks for the first 60 weeks.

Baseline demographic and disease characteristics were female (56%), median age of 53 years, baseline ECOG performance status of 0 or 1 (98%), White (54%), Asian (42%), past smokers (22%), never smokers (78%), metastatic disease (92%), adenocarcinoma (96%), no prior systemic therapy for metastatic disease (14%), and prior platinum-based chemotherapy for metastatic disease (80%). The ROS1 status of NSCLC tissue samples was determined by laboratory-developed break-apart FISH (96%) or RT-PCR (4%) clinical trial assays. For assessment by FISH, ROS1 positivity required that ≥15% of a minimum of 50 evaluated nuclei contained a ROS1 gene rearrangement.

Efficacy results are summarized in Table 9.

Table 9. ROS1-Positive Metastatic NSCLC - Efficacy Results*

Efficacy Parameters	**IRR (N=50)**	**Investigator-Assessed (N=50)**
Objective Response Rate (95% CI)	66% (51, 79)	72% (58, 84)
Complete Response, n	1	5
Partial Response, n	32	31
Duration of Response		
Median, Months (95% CI)	18.3 (12.7, NR)	NR (14.5, NR)

IRR=independent radiology review; CI=confidence interval; NR=not reached.
*As assessed by RECIST version 1.0.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 250 mg capsules
  Hard gelatin capsule with pink opaque cap and body, printed with black ink “Pfizer” on the cap, “CRZ 250” on the body; available in:
  Bottles of 60 capsules: NDC 0069-8140-20

- 200 mg capsules
  Hard gelatin capsule with pink opaque cap and white opaque body, printed with black ink “Pfizer” on the cap, “CRZ 200” on the body; available in:
  Bottles of 60 capsules: NDC 0069-8141-20

Store at room temperature 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted between 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hepatotoxicity
Inform patients to immediately report symptoms of hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Interstitial Lung Disease (Pneumonitis)
Advise patients to immediately report any new or worsening pulmonary symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Bradycardia
Advise patients to report any symptoms of bradycardia and to inform their healthcare provider about the use of any heart or blood pressure medications *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Severe Visual Loss
Inform patients of the potential risk of severe visual loss and to immediately contact their healthcare provider if they develop severe visual loss. Inform patients that visual changes such as perceived flashes of light, blurry vision, light sensitivity, and floaters are commonly reported adverse events and may occur while driving or operating machinery. The onset of visual disorders most commonly occurs during the first week of treatment *[see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6)]*.

Drug Interactions
Inform patients to avoid grapefruit or grapefruit juice while taking XALKORI. Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products *[see Drug Interactions (7)]*.

Dosing and Administration
Advise patients to take XALKORI with or without food and swallow XALKORI capsules whole.

If a patient misses a dose, advise the patient to take it as soon as remembered unless it is less than 6 hours until the next dose, in which case, advise the patient not to take the missed dose. If a patient vomits after taking a dose of XALKORI, advise the patient not to take an extra dose, but to take the next dose at the regular time.

Embryo-Fetal Toxicity
Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with XALKORI and for at least 45 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Females and Males of Reproductive Potential
Advise females and males of reproductive potential of the potential for reduced fertility from XALKORI *[see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with XALKORI and for at least 90 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with XALKORI and for 45 days after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise females and males of reproductive potential of the potential for reduced fertility from XALKORI *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

This product's labeling may have been updated. For full prescribing information, please visit www.XALKORI.com.



LAB-0440-16.0

PATIENT INFORMATION
XALKORI® (zal-KOR-ee)
(crizotinib)
capsules

What is the most important information I should know about XALKORI?

XALKORI may cause serious side effects, including:

- **Liver problems.** XALKORI may cause life-threatening liver injury that may lead to death. Your healthcare provider should do blood tests at least every month to check your liver during treatment with XALKORI. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following new or worsening symptoms:
  - yellowing of your skin or the white part of your eyes
  - severe tiredness
  - dark or brown (tea color) urine
  - nausea or vomiting
  - decreased appetite
  - pain on the right side of your stomach
  - bleed or bruise more easily than normal
  - itching
- **Lung problems (pneumonitis).** XALKORI may cause life-threatening lung problems that may lead to death. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your healthcare provider right away if you have any new or worsening symptoms, including:
  - trouble breathing or shortness of breath
  - cough with or without mucous
  - fever
- **Heart problems.** XALKORI may cause very slow, very fast, or abnormal heartbeats. Your healthcare provider may check your heart during treatment with XALKORI. Tell your healthcare provider right away if you feel dizzy or faint or have abnormal heartbeats. Tell your healthcare provider if you take any heart or blood pressure medicines.
- **Vision problems.** Vision problems are common with XALKORI. These problems usually happen within 1 week of starting treatment with XALKORI. Vision problems with XALKORI can be severe and may cause partial or complete loss of vision in one or both eyes. Your healthcare provider may stop XALKORI and refer you to an eye healthcare provider if you develop severe vision problems during treatment with XALKORI. Tell your healthcare provider right away if you have any loss of vision or any change in vision, including:
  - double vision
  - seeing flashes of light
  - blurry vision
  - light hurting your eyes
  - new or increased floaters
- **See "What are possible side effects of XALKORI?" for more information about side effects.**

What is XALKORI?

XALKORI is a prescription medicine that is used to treat people with non-small cell lung cancer (NSCLC) that has spread to other parts of the body and is caused by a defect in either a gene called ALK (anaplastic lymphoma kinase) or a gene called ROS1.

It is not known if XALKORI is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking XALKORI?

Before you take XALKORI, tell your healthcare provider if you:

- have heart problems, including a condition called long QT syndrome
- have liver or kidney problems
- have vision or eye problems
- have any other medical conditions
- are pregnant, or plan to become pregnant. XALKORI can harm your unborn baby.
  - **Females** who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with XALKORI and for at least 45 days after the final dose of XALKORI.
  - **Males** who have female partners who can become pregnant should use condoms during treatment with XALKORI and for at least 90 days after the final dose of XALKORI.
  - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - If you or your partner becomes pregnant, tell your healthcare provider right away.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if XALKORI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with XALKORI and for 45 days after the final dose. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take XALKORI?

- Take XALKORI exactly as your healthcare provider tells you.
- Swallow XALKORI capsules whole.
- You may take XALKORI with or without food.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with XALKORI if you have certain side effects. Do not change your dose or stop taking XALKORI unless your healthcare provider tells you.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is close to your next dose (within 6 hours), just take your next dose at your regular time.
- If you vomit after taking a dose of XALKORI, do not take an extra dose, just take your next dose at your regular time.

What should I avoid while taking XALKORI?

- You should not drink grapefruit juice or eat grapefruit during your treatment with XALKORI. It may increase the amount of XALKORI in your blood to a harmful level.
- XALKORI can cause changes in your vision, dizziness, and tiredness. If you have these symptoms avoid driving a car, using machinery, or doing anything that needs you to be alert.

What are the possible side effects of XALKORI?

XALKORI may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about XALKORI?"**

The most common side effects of XALKORI include:

- vision problems. **See "What is the most important information I should know about XALKORI?"**
- nausea
- diarrhea
- vomiting
- swelling of your hands, feet, face, and eyes
- constipation
- increased liver function blood test results. **See "What is the most important information I should know about XALKORI?"**
- tiredness
- decreased appetite
- upper respiratory infection
- dizziness
- feeling of numbness or tingling in the extremities

XALKORI may cause decreased fertility in females and males. In females, this could affect your ability to become pregnant. In males, this could affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of XALKORI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store XALKORI?

- Store XALKORI at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep XALKORI and all medicines out of the reach of children.

General information about XALKORI

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use XALKORI for a condition for which it was not prescribed. Do not give XALKORI to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for more information about XALKORI that is written for health professionals.

What are the ingredients in XALKORI?

Active ingredient: crizotinib

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, sodium starch glycolate, and magnesium stearate.

Pink opaque capsule shell contains: gelatin, titanium dioxide, and red iron oxide.

White opaque capsule shell contains: gelatin and titanium dioxide.

Printing ink contains: shellac, propylene glycol, strong ammonia solution, potassium hydroxide, and black iron oxide.



Distributed by

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0441-8.0

For more information, go to **www.XALKORI.com**.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: March 2016

米国添付文書の効能・効果，用法・用量，警告および使用上の注意，副作用，薬物相互作用，特別な集団への投与，過量投与の項の和訳を以下に示す。

1. 効能・効果

1.1. ALK 陽性転移性 NSCLC

本剤は，米国食品医薬品局（FDA）により承認された検査法で未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性の腫瘍であることが確認された転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療を適応とする*［臨床試験（14.1 項）参照］*。

1.2. ROS1 陽性転移性 NSCLC

本剤は，ROS1 陽性の腫瘍であることが確認された転移性 NSCLC 患者の治療を適応とする*［臨床試験（14.2 項）参照］*。

2. 用法・用量

2.1. 患者の選択

本剤により転移性 NSCLC の治療を行う場合は, 腫瘍検体が ALK または ROS1 陽性を示したことに基づいて患者を選択すること*［効能・効果（1.1 項，1.2 項）および臨床試験（14.1 項，14.2 項）参照］*。

NSCLC における ALK 再構成を特定するために用いる FDA 承認済みの検査法は http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm を参照すること。

NSCLC における ROS1 再構成を特定するために用いる FDA 承認済みの検査法は現時点ではない。臨床試験で ROS1 再構成を有する NSCLC 患者の特定に用いた検査法は, 14.2 項を参照すること。

2.2. 推奨投与方法

本剤は，疾患進行が認められるか，患者が不耐容を示すまで，250 mg を 1 日 2 回経口投与することが推奨される。

透析を必要としない重度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CLcr）が 30 mL/min 未満］を有する患者には，本剤 250 mg を 1 日 1 回経口投与することが推奨される*［特別な集団への投与（8.7 項）および臨床薬理（12.3 項）参照］*。

本剤は食事の有無に関わらず服用できる。カプセルをそのまま服用する。本剤を飲み忘れた場合，次回の服用まで 6 時間以上空いていれば服用する。本剤の服用後に嘔吐した場合は，次回分を予定された時間に服用する。

2.3. 用量変更

米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）version 4.0 で定義されたグレード 3 またはグレード 4 の副作用により，1 回以上の減量が必要な場合は，以下のとおり減量する。

- 1 回目の減量：本剤 200 mg を 1 日 2 回経口投与
- 2 回目の減量：本剤 250 mg を 1 日 1 回経口投与
- 本剤 250 mg 1 日 1 回経口投与に不耐容を示した場合は，投与を中止する。

減量方法を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1. 本剤の用量変更（血液毒性 [a]）

グレード	本剤の投与方法
グレード 3	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じ投与方法で投与を再開する。
グレード 4	グレード 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前より 1 段階減量して投与を再開する。

a. リンパ球減少症を除く（日和見感染などの臨床事象が併発しない場合に限る）。

Table 2. 本剤の用量変更（非血液毒性 [a]）

基準	本剤の投与方法
ULN の 1.5 倍以下の総ビリルビンを伴う ULN の 5 倍を超える ALT または AST の増加	ベースラインまたは ULN の 3 倍以下に回復するまで休薬する。回復後は減量して投与を再開する。
ULN の 1.5 倍を超える総ビリルビンを伴う ULN の 3 倍を超える ALT または AST の増加（胆汁うっ滞または溶血がある場合を除く）	投与を中止する。
本剤に関連した間質性肺疾患・肺臓炎（グレードを問わない）	投与を中止する。
心電図で 2 回以上 QTc が 500 ms を超える	QTc がベースラインまたは 481 ms 未満に回復するまで休薬する。回復後は減量して投与を再開する。
トルサード ド ポアント，多形性心室性頻脈もしくは重篤な不整脈の徴候・症状を伴う 500 ms を超える QTc またはベースラインから 60 ms 以上の QTc 変化	投与を中止する。
徐脈 [a]（症候性であり，重度かつ医学的に重要と考えられ，医学的介入を要する）	無症候性徐脈となるか心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで休薬する。 徐脈を起こすことが知られている併用薬および降圧剤を評価する。 原因となった併用薬を特定し，投与を中止したか用量を変更した場合は，無症候性徐脈となるか心拍数が 60 bpm 以上に回復してから，休薬前の用量で投与を再開する。 原因となった併用薬を特定できなかった場合，または原因となった併用薬の投与を中止しなかったか用量を変更しなかった場合は，無症候性徐脈となるか心拍数が 60 bpm 以上に回復してから，減量して投与を再開する。

基準	本剤の投与方法
徐脈[a,b]（生命を脅かす転帰，緊急介入を要する）	原因となった併用薬を特定できなかった場合は，投与を中止する。 原因となった併用薬を特定し，投与を中止したか用量を変更した場合は，無症候性徐脈となるか心拍数が 60 bpm 以上に回復してから 250 mg 1 日 1 回から投与を再開し，頻回にモニタリングする。
視力消失（グレード 4 の眼障害）	重度の視力消失と判定されている時は投与を中止する。

ULN：基準値上限，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，QTc：心拍数で補正した QT 間隔
a. 心拍数が 60 bpm 未満
b. 再発した場合は投与を中止する。

月 1 回および臨床上の必要性に応じて白血球百分率数を含む全血球数をモニタリングし，グレード 3 またはグレード 4 の異常が認められた場合または発熱や感染が発現した場合はさらに頻回に検査を行うこと。

5. 警告および使用上の注意

5.1. 肝毒性

臨床試験全体で，本剤の投与を受けた 1719 例中 2 例（0.1%）に薬剤誘発性の致死的な肝毒性が認められた。本剤の投与を受けた 10 例（1%未満）に，アルカリホスファターゼ異常を伴わない基準値上限（ULN）の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加および ULN の 2 倍以上の総ビリルビンの増加が同時に認められた。ULN の 5 倍を超える ALT または AST の増加は，それぞれ 187 例（11.2%）および 95 例（5.7%）に認められた。トランスアミナーゼ上昇により投与中止が必要とされた患者は 17 例（1.0%）であった。トランスアミナーゼ上昇はおおむね投与開始後 2 ヵ月以内に認められた。

投与開始後 2 ヵ月間は 2 週間に 1 回，その後は月 1 回および臨床的必要性に応じて ALT，AST，総ビリルビンなどの肝機能検査値をモニタリングし，トランスアミナーゼ上昇を発現した患者に肝トランスアミナーゼ，アルカリホスファターゼまたは総ビリルビンの増加が認められた場合は，さらに頻回に検査を行うこと。Table 2 に示したとおり，本剤を一時的に中断，減量または中止すること*［用法・用量（2.3 項）および副作用（6 章）参照］*。

5.2. 間質性肺疾患（肺臓炎）

本剤の投与を受けた患者では，重度，生命を脅かすまたは致死的な間質性肺疾患（ILD）・肺臓炎が発現するおそれがある。臨床試験全体（1719 例）で，本剤の投与を受けた 50 例（2.9%）にグレードを問わない ILD が認められ，18 例（1.0%）にグレード 3 またはグレード 4 の ILD，8 例（0.5%）に致死的な ILD が認められた。ILD は，おおむね本剤の投与開始後 3 ヵ月以内に認められた。

ILD・肺臓炎を示唆する呼吸器症状がないかどうか患者をモニタリングすること。他の考え得るILD・肺臓炎の原因を除外し，本剤に関連したILD・肺臓炎と診断された患者については，本剤の投与を中止すること*［用法・用量（2.3 項）および副作用（6 章）参照］*。

5.3. QT 間隔延長

本剤の投与を受けた患者では，QTc 延長が発現するおそれがある。臨床試験全体で，心電図自動診断装置を用いた評価により，1616 例中 34 例（2.1%）に 500 ms 以上の QTcF（Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT）延長が認められ，1582 例中 79 例（5.0%）にベースラインと比較して 60 ms 以上の QTcF の延長が認められた。

先天性 QT 延長症候群を有する患者には本剤を使用しないこと。うっ血性心不全, 徐脈性不整脈, 電解質異常を有する患者または QT 間隔を延長させることが知られている薬剤を服用している患者については，心電図および電解質をモニタリングすること。500 ms を超える QTc またはベースラインから 60 ms 以上 QTc が変化し，トルサード ド ポアント，多形性心室性頻脈もしくは重篤な不整脈の徴候・症状を伴う患者については，本剤の投与を中止すること。心電図で 2 回以上 500 ms を超える QTc が認められた患者については, QTc が 480 ms 以下に回復するまで休薬する。回復後は Table 2 に示したとおり減量して投与を再開する*［用法・用量（2.3 項）および臨床薬理（12.2 項）参照］*。

5.4. 徐脈

本剤の投与を受けた患者では，症候性徐脈が発現するおそれがある。臨床試験全体で，本剤の投与を受けた 1719 例中 219 例（12.7%）に徐脈が認められた。本剤投与群の患者の 2.4%および化学療法群の患者の 0.6%にグレード 3 の失神が認められた。

本剤は徐脈を起こすことが知られている他の薬剤（β遮断剤，非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤，クロニジン，ジゴキシンなど）と可能な限り併用しないこと。心拍数および血圧を定期的にモニタリングすること。生命を脅かさない症候性徐脈の場合は，無症候性徐脈となるか心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで本剤を休薬し，併用薬の使用について再度評価を行い，本剤の用量を調節すること。本剤による生命を脅かす徐脈の場合は，投与を中止すること。ただし，徐脈または低血圧を起こすことが知られている併用薬に関連した徐脈の場合は，無症候性徐脈となるか心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで本剤を休薬する。また，併用薬の用量調節または投与中止が可能な場合は, 250 mg 1 日 1 回から本剤の投与を再開し, 頻回にモニタリングすること*［用法・用量（2.3 項）および副作用（6 章）参照］*。

5.5. 重度の視力消失

臨床試験全体で, 視力消失を伴うグレード 4 の視野欠損の発現率は 0.2%（1719 例中 4 例）であった。考え得る視力消失の原因として，視神経萎縮および視神経障害が報告されている。

重度の視力消失（片眼または両眼の最高矯正視力が 20/200 未満）が新たに発現した患者については，本剤の投与を中断すること。重度の視力消失が新たに発現した場合は，最高矯正視力，網膜写真，視野，光干渉断層撮影（OCT）および必要に応じたその他の評価からなる眼科的評価を行うこと。十分な情報がないため，重度の視力消失を有する患者に対する本剤の投与再開のリスク

を明らかにすることはできない。本剤の投与再開は，患者に対するベネフィットを考慮して決定すること。

5.6. 胚・胎児毒性

本剤の作用機序から，妊婦に投与すると，胎児に影響を及ぼすおそれがある。動物を用いた生殖発生毒性試験では，器官形成期の妊娠ラットにヒトの最大推奨用量で得られる曝露量と同程度の本剤を経口投与したところ，胚・胎児毒性が認められた。妊婦には，胎児への危険性について説明すること。妊娠する可能性のある女性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 45 日間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1 項, 8.3 項）参照］*。パートナーが妊娠する可能性のある女性である場合，男性患者には本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 90 日間はコンドームを使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.3 項）および非臨床毒性（13.1 項）参照］*。

6. 副作用

以下の副作用については本添付文書の他の項に詳細を示す。

- 肝毒性*［警告および使用上の注意（5.1 項）参照］*
- 間質性肺疾患（肺臓炎）*［警告および使用上の注意（5.2 項）参照］*
- QT 間隔延長*［警告および使用上の注意（5.3 項）参照］*
- 徐脈*［警告および使用上の注意（5.4 項）参照］*
- 重度の視力消失*［警告および使用上の注意（5.5 項）参照］*

6.1. 臨床試験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また，認められた副作用の発現率が実際の医療現場における発現率と一致しない可能性もある。

「警告および使用上の注意」の項には，ALK 陽性 NSCLC を対象とした試験 1（対照群からクロスオーバーした追加の 109 例を含む），試験 2，試験 3，単群試験（1063 例）および追加の用量探索試験の ALK 陽性 NSCLC の拡大コホート（154 例）に組み入れられ，本剤 250 mg 1 日 2 回の投与を受けた 1719 例の本剤への曝露のデータを示した*［警告および使用上の注意 (5 章) 参照］*。

以下に示すデータは，主に 2 つの非盲検，無作為化，実薬対照試験（試験 1 および試験 2）で本剤 250 mg 1 日 2 回の投与を受けた ALK 陽性転移性 NSCLC 患者 343 例に基づいている。また，単群試験（試験 3）の ROS1 陽性転移性 NSCLC 患者 50 例を対象として，本剤の安全性を評価した。

本剤の主な副作用（25%以上）は視覚障害，悪心，下痢，嘔吐，浮腫，便秘，トランスアミナーゼ上昇，疲労，食欲減退，上気道感染，浮動性めまいおよびニューロパチーであった。

治療歴のない ALK 陽性転移性 NSCLC（試験 1）

Table 3 のデータは，無作為化，多施設共同，非盲検，実薬対照試験（試験 1）で本剤または化学療法の投与を受けた，進行性疾患に対して全身治療歴のない ALK 陽性転移性 NSCLC 患者 340 例から得られた。

本剤群の患者（171 例）に，疾患進行が認められるか，治療不耐容を示すかまたは治験責任医師が患者に臨床上のベネフィットが認められないと判断するまで，本剤 250 mg を 1 日 2 回経口投与した。化学療法群の 169 例に，シスプラチン 75 mg/m^2（91 例）または AUC が 5 mg•min/mL または 6 mg•min/mL となるよう算出した用量のカルボプラチン（78 例）とペメトレキセド 500 mg/m^2 を併用投与した。化学療法に関連した用量制限毒性が認められない限り，点滴静注により 3 週間に 1 回，最大 6 サイクルまで投与した。6 サイクル後は，患者に対してそれ以上の抗がん剤治療を行わずに試験を継続し，疾患進行が認められるまで腫瘍評価を継続した。

治験薬投与期間の中央値は，本剤群で 10.9 ヵ月，化学療法群で 4.1 ヵ月であった。化学療法群からのクロスオーバー後に本剤の投与を受けた患者の投与期間の中央値は，5.2 ヵ月であった。試験 1 で投与を受けた 340 例全体で，年齢の中央値は 53 歳であり，患者の 16%が 65 歳超であった。患者のうち 62%が女性であり，46%がアジア人であった。

本剤の投与を受けた 58 例（34%）に重篤な有害事象が認められた。本剤の投与を受けた患者に認められた主な重篤な有害事象は，呼吸困難（4.1%）および肺塞栓症（2.9%）であった。本剤の投与を受けた患者の 2.3%に致死的な有害事象が発現し，その内訳は，敗血症性ショック，急性呼吸不全および糖尿病性ケトアシドーシスであった。

本剤の投与を受けた患者の 6.4%で副作用により減量が必要とされた。これらの患者で減量に至った主な副作用は，悪心（1.8%）およびトランスアミナーゼ上昇（1.8%）であった。

副作用による本剤の投与中止は 8.2%であった。本剤の投与を受けた患者で投与中止に至った主な副作用は，トランスアミナーゼ上昇（1.2%），肝毒性（1.2%）および ILD（1.2%）であった。

本剤の投与を受けた患者における主な副作用および臨床検査値異常を Table 3 および Table 4 に要約する。

Table 3.　化学療法群より高頻度（全グレードは 5%以上，グレード 3～4 は 2%以上）で認められた本剤群の副作用（試験 1）

	本剤		化学療法（ペメトレキセド・シスプラチンまたはペメトレキセド・カルボプラチン）	
	N = 171		N = 169	
副作用	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
心臓障害				
心電図 QT 延長	6	2	2	0
徐脈 [a]	14	1	1	0
眼障害				
視覚障害 [b]	71	1	10	0
胃腸障害				
嘔吐	46	2	36	3
下痢	61	2	13	1
便秘	43	2	30	0
消化不良	14	0	2	0
嚥下障害	10	1	2	1
腹痛 [c]	26	0	12	0
食道炎 [d]	6	2	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
浮腫 [e]	49	1	12	1
発熱	19	0	11	1
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [f]	32	0	12	1
臨床検査				
体重増加	8	1	2	0
筋骨格系および結合組織障害				
四肢痛	16	0	7	0
筋肉痙攣	8	0	2	1
神経系障害				
浮動性めまい [g]	18	0	10	1
味覚異常	26	0	5	0
頭痛	22	1	15	0

QT：心電図における QRS 複合波の開始から T 波の終了までの時間
副作用は NCI CTCAE version 4.0 を用いて分類した。
以下のとおり集約した用語で報告された症例を含む。
a. 徐脈（徐脈，洞性徐脈）
b. 視覚障害（複視，羞明，光視症，視力低下，霧視，硝子体浮遊物，視力障害）
c. 腹痛（腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛）
d. 食道炎（食道炎，食道潰瘍）
e. 浮腫（浮腫，末梢性浮腫，顔面浮腫，全身性浮腫，局所腫脹，眼窩周囲浮腫）
f. 上気道感染（鼻咽頭炎，咽頭炎，鼻炎，上気道感染）
g. 浮動性めまい（平衡障害，浮動性めまい，体位性めまい，失神寸前の状態）

本剤の投与を受けた患者で発現率が 1%～60%であったその他の副作用は，悪心（56%），食欲減退（30%），疲労（29%），ニューロパチー［21%（歩行障害，感覚鈍麻，筋力低下，神経痛，

末梢性ニューロパチー, 錯感覚, 末梢性感覚ニューロパチー, 多発ニューロパチー, 感覚障害）］, 発疹（11%），腎嚢胞（5%），ILD［1%（ILD および肺臓炎）］，失神（1%）および血中テストステロン減少［1%（性腺機能低下）］であった。

Table 4.　本剤の投与を受けた患者でグレード 3 またはグレード 4 の発現率が 4%以上であった臨床検査値異常（試験 1）

	本剤		化学療法	
臨床検査値異常	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
血液学的検査				
好中球減少症	52	11	59	16
リンパ球減少症	48	7	53	13
血液生化学検査				
ALT 増加	79	15	33	2
AST 増加	66	8	28	1
低リン酸血症	32	10	21	6

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
その他の臨床検査値異常としては，クレアチニン増加の発現率が本剤群の患者（全グレード：99%，グレード 3：2%，グレード 4：0%）で化学療法群（全グレード：92%，グレード 3：0%，グレード 4：1%）に比べて高かった。

治療歴のある ALK 陽性転移性 NSCLC（試験 2）

Table 5 のデータは，無作為化，多施設共同，実薬対照，非盲検試験（試験 2）に組み入れられた ALK 陽性転移性 NSCLC 患者 343 例から得られた。本剤群の患者（172 例）に，疾患進行が認められるか，治療不耐容を示すかまたは治験責任医師が患者に臨床上のベネフィットが認められないと判断するまで，本剤 250 mg を 1 日 2 回経口投与した。化学療法群の 171 例に，疾患進行が認められるか，治療不耐容を示すかまたは治験責任医師が患者に臨床上のベネフィットが認められないと判断するまで，ペメトレキセド 500 mg/m^2（99 例）またはドセタキセル 75 mg/m^2（72 例）を点滴静注により 3 週間に 1 回投与した。化学療法群の患者には，ペメトレキセドが一次治療または維持療法の一部として投与されていた場合を除き，ペメトレキセドを投与した。

治験薬投与期間の中央値は，本剤群で 7.1 ヵ月，化学療法群で 2.8 ヵ月であった。治験薬投与に無作為に割り付けられた 347 例全体で（治験薬の投与を 1 回以上受けた患者は 343 例），年齢の中央値は 50 歳であり，患者の 14%が 65 歳超であった。患者のうち 56%が女性であり，45%がアジア人であった。

本剤群の 64 例（37.2%）および化学療法群の 40 例（23.4%）に重篤な副作用が認められた。本剤の投与を受けた患者に認められた主な重篤な副作用は肺炎（4.1%），肺塞栓症（3.5%），呼吸困難（2.3%）および ILD（2.9%）であった。試験 2 で本剤の投与を受けた患者では，9 例（5%）に致死的な副作用が認められ，その内訳は，急性呼吸窮迫症候群，不整脈，呼吸困難，肺炎，肺臓炎，肺塞栓症，ILD，呼吸不全および敗血症であった。

本剤の投与を受けた患者の 16%で副作用により減量が必要とされた。本剤の投与を受けた患者で減量に至った主な副作用は，ALT 増加（7.6%，AST 増加を併発した患者を含む），QTc 延長（2.9%）および好中球減少症（2.3%）であった。

患者の 15%で副作用により本剤の投与が中止された。本剤の投与中止に至った主な副作用は ILD（1.7%），ALT および AST の増加（1.2%），呼吸困難（1.2%）ならびに肺塞栓症（1.2%）であった。

本剤の投与を受けた患者における主な副作用および臨床検査値異常を Table 5 および Table 6 に要約する。

Table 5.　化学療法群より高頻度（全グレードは 5%以上，グレード 3～4 は 2%以上）で認められた本剤群の副作用（試験 2）

	本剤		化学療法（ペメトレキセドまたはドセタキセル）	
	N = 172		N = 171	
副作用	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
神経系障害				
浮動性めまい [a]	22	1	8	0
味覚異常	26	0	9	0
失神	3	3	0	0
眼障害				
視覚障害 [b]	60	0	9	0
心臓障害				
心電図 QT 延長	5	3	0	0
徐脈 [c]	5	0	0	0
臨床検査				
体重減少	10	1	4	0
胃腸障害				
嘔吐	47	1	18	0
悪心	55	1	37	1
下痢	60	0	19	1
便秘	42	2	23	0
消化不良	8	0	3	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [d]	26	0	13	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
肺塞栓症 [e]	6	5	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態				
浮腫 [f]	31	0	16	0

QT：心電図における QRS 複合波の開始から T 波の終了までの時間
副作用は NCI CTCAE version 4.0 を用いて分類した。
以下のとおり集約した用語で報告された症例を含む。
a. 浮動性めまい（平衡障害，浮動性めまい，体位性めまい）
b. 視覚障害（複視，羞明，光視症，霧視，視力低下，視力障害，硝子体浮遊物）
c. 徐脈（徐脈，洞性徐脈）
d. 上気道感染（喉頭炎，鼻咽頭炎，咽頭炎，鼻炎，上気道感染）
e. 肺塞栓症（肺動脈血栓症，肺塞栓症）
f. 浮腫（顔面浮腫，全身性浮腫，局所腫脹，限局性浮腫，浮腫，末梢性浮腫，眼窩周囲浮腫）

本剤の投与を受けた患者で発現率が 1%～30%であったその他の副作用は食欲減退（27%），疲労（27%），ニューロパチー［19%（異常感覚，歩行障害，感覚鈍麻，筋力低下，神経痛，末梢性ニューロパチー，錯感覚，末梢性感覚ニューロパチー，多発ニューロパチー，皮膚灼熱感）］，発疹（9%），ILD［4%（急性呼吸窮迫症候群，ILD，肺臓炎）］，腎嚢胞（4%），食道炎（2%），肝不全（1%）および血中テストステロン減少［1%（性腺機能低下）］であった。

Table 6.　本剤の投与を受けた患者でグレード 3 またはグレード 4 の発現率が 4%以上であった臨床検査値異常（試験 2）

	本剤		化学療法	
臨床検査値異常	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
血液学的検査				
好中球減少症	49	12	28	12
リンパ球減少症	51	9	60	25
血液生化学検査				
ALT 増加	76	17	38	4
AST 増加	61	9	33	0
低カリウム血症	18	4	10	1
低リン酸血症	28	5	25	6

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
その他の臨床検査値異常としては，クレアチニン増加の発現率が本剤群の患者（全グレード：96%，グレード 3：1%，グレード 4：0%）で化学療法群（全グレード：72%，グレード 3：0%，グレード 4：0%）に比べて高かった。

ROS1 陽性転移性 NSCLC（試験 3）

ROS1 陽性転移性 NSCLC 患者 50 例を対象に評価した試験 3 の本剤の安全性プロファイルは, ALK 陽性転移性 NSCLC 患者（1669 例）を対象に評価した本剤の安全性プロファイルとおおむね一致していた。試験 3 の患者の 92%に視覚障害が認められ, 90%がグレード 1, 2%がグレード 2 であった。本剤の投与期間の中央値は 34.4 ヵ月であった。

主な副作用

視覚障害

1719 例中 1084 例（63.1%）に，主に視力障害，光視症，霧視または硝子体浮遊物といった視力障害が認められた。これらの患者では，大部分（95%）がグレード 1 の視覚関連の副作用であった。グレード 3 の視力障害が認められた患者は 13 例（0.8%），グレード 4 は 4 例（0.2%）であった。

視覚症状評価質問票（VSAQ-ALK）に基づき，試験 1 および試験 2 において本剤の投与を受けた患者では，化学療法を受けた患者に比べて視覚障害の発現率が高かった。視覚障害が発現したのは，おおむね投与第 1 週であった。試験 1 および試験 2 の本剤群の患者の大部分（50%超）に視覚障害が認められ，その頻度は 4～7 日/週で，持続時間は 1 分以内であり，VSAQ-ALK に記録された日常活動への影響は軽度であるか全くなかった（最高スコア 10 のうちスコア 0～3）。

ニューロパチー

ニューロパチーは，主に感覚性ニューロパチーであり，1719 例中 435 例（25%）に認められた。ほとんどの事象（95%）がグレード 1 またはグレード 2 であった。

腎嚢胞

1719 例中 52 例（3%）に腎嚢胞が認められた。

本剤の投与を受けた患者では，ほとんどの腎嚢胞が複雑性であった。嚢胞の腎外への局所浸潤が認められ，画像の特徴から膿瘍形成が示唆された事例もあった。ただし，臨床試験全体で，微生物学的検査では腎膿瘍は確認されなかった。

腎機能障害

臨床試験において本剤の投与を受けた ALK 陽性進行 NSCLC 患者では，推定糸球体濾過率（eGFR）がベースライン（1681 例）の中央値の 96.42 mL/min/1.73 m^2 から 2 週時（1499 例）の中央値の 80.23 mL/min/1.73 m^2 に低下した。投与 12 週から 104 週までは eGFR の中央値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。本剤の最終投与後 4 週に，eGFR の中央値がわずかに上昇（83.02 mL/min/1.73 m^2）した。全体として，患者の 76%に 90 mL/min/1.73 m^2 未満への eGFR 低下が認められ，38%には 60 mL/min/1.73 m^2 未満への eGFR 低下，3.6%には 30 mL/min/1.73 m^2 未満への eGFR 低下が認められた。

7. 薬物相互作用

7.1. 血漿中の本剤の濃度を上昇させるおそれがある薬剤

シトクロム P450（CYP）3A の強い阻害薬と併用すると，本剤の血漿中濃度は上昇する*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。アタザナビル，クラリスロマイシン，インジナビル，イトラコナゾール，ケトコナゾール，nefazodone，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，テリスロマイシン，troleandomycin，ボリコナゾールなどの CYP3A の強い阻害薬との併用は避けること。グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースも本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため，避けること。CYP3A の中程度の阻害薬との併用には注意すること。

7.2. 血漿中の本剤の濃度を低下させるおそれがある薬剤

CYP3A の強い誘導薬と併用すると，本剤の血漿中濃度は低下する*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファブチン，rifampin，セント・ジョーンズ・ワートなどの CYP3A の強い誘導薬との併用は避けること。

7.3. 血漿中濃度が本剤の影響を受けるおそれがある薬剤

本剤は，in vitro と in vivo のいずれでも CYP3A を阻害する*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。本剤を服用している患者では，alfentanil，シクロスポリン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン，フェンタニル，ピモジド，キニジン，シロリムス，タクロリムスなどの治療域の狭い CYP3A の基質薬との併用は避けること。本剤を服用している患者で治療域の狭い CYP3A の基質薬との併用が必要な場合は，副作用により CYP3A の基質薬を減量しなければならない可能性がある。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊婦

リスク

作用機序から，妊婦に投与すると本剤は胎児に影響を及ぼすおそれがある*［臨床薬理（12.1 項）参照］*。妊娠中の本剤の使用に関するデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験において，ヒトの最大推奨用量で予想された曝露量と同程度の曝露量で，器官形成期の妊娠ラットに本剤を経口投与したところ，胚・胎児毒性が認められた*［データ参照］*。妊婦には，胎児への危険性について説明すること。

適応集団における主要な先天異常および流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では，主要な先天異常および流産の背景リスクは，臨床的に確認された妊娠のそれぞれ 2%～4%および 15%～20%である。

データ

動物データ

胚・胎児発生に対する影響を調べるため，器官形成期の妊娠ラットおよびウサギに本剤を投与した。ラットでは，50 mg/kg/日（AUC に基づくヒトの推奨用量の約 0.6 倍）以上の用量で，着床後死亡が増加した。催奇形性は，ラットでは母体に対する毒性用量の 200 mg/kg/日（AUC に基づくヒトの推奨用量の約 2.7 倍）まで，ウサギでは母体に対する毒性用量の 60 mg/kg/日（AUC に基づくヒトの推奨用量の約 1.6 倍）まで認められなかったが，これらの用量では胎児体重が減少した。

8.2. 授乳婦

リスク

本剤のヒト乳汁中への移行，母乳栄養乳児に対する影響または乳汁産生に対する影響に関する情報はない。母乳栄養乳児に副作用が発現するおそれがあることから，本剤の投与中および最終投与後 45 日間は授乳してはならない。

8.3. 生殖能のある女性および男性

避妊

女性

妊婦に投与すると，本剤は胎児に影響を及ぼすおそれがある*［特別な集団への投与（8.1 項）参照］*。妊娠する可能性のある女性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 45 日間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

男性

遺伝毒性を示すおそれがあることから，パートナーが妊娠する可能性のある女性である場合，男性には本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 90 日間はコンドームを使用するよう指導すること*［非臨床毒性（13.1 項）参照］*。

不妊症

動物の生殖器所見から，本剤は妊娠する可能性のある女性および男性の受胎能を低下させるおそれがある。これらの受胎能に対する影響が可逆的かどうかは不明である*［非臨床毒性（13.1 項）参照］*。

8.4. 小児

小児患者に対する本剤の安全性および有効性は確立していない。

動物データ

未成熟ラットに 150 mg/kg/日を 1 日 1 回，28 日間（AUC に基づくヒトの推奨用量の約 5.4 倍）投与したところ，成長中の長骨に骨形成の低下が認められた。小児患者で問題となりうる他の毒性について，幼若動物を用いた評価は実施していない。

8.5. 高齢者

本剤の臨床試験における ALK 陽性転移性 NSCLC 患者総数（1669 例）のうち，16%が 65 歳以上，3.8%が 75 歳以上であった。これらの患者では，非高齢患者と比較して，安全性または有効性に全般的な差は認められなかった。

ROS1 陽性転移性 NSCLC 患者を対象とした本剤の臨床試験では，65 歳以上の患者数が不十分であったため，非高齢患者と異なる反応を示すかどうかを判断することはできなかった。

8.6. 肝機能障害

肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の試験は実施していない。本剤は主に肝臓で代謝されるため，肝機能障害によって血漿中の本剤の濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では，AST または ALT が ULN の 2.5 倍を超えている患者または肝転移が原因の場合は ULN の 5 倍を超えている患者を除外した。総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えている患者も除外した。したがって，肝機能障害を有する患者には注意すること*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

8.7. 腎機能障害

母集団薬物動態解析に基づき，軽度（CLcr が 60～89 mL/min）または中等度（CLcr が 30～59 mL/min）の腎機能障害を有する患者については，開始用量の調節は必要ない。

透析を必要としない重度の腎機能障害（CLcr が 30 mL/min 未満）を有する患者では，本剤の曝露量の増加が認められた。透析を必要としない重度の腎機能障害を有する患者には，本剤 250 mg を 1 日 1 回経口投与すること*［用法・用量（2.2 項）および臨床薬理（12.3 項）参照］*。

10. 過量投与

本剤の過量投与例は確認されていない。本剤に対する解毒剤はない。

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XALKORI 200 mg hard capsules
XALKORI 250 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

XALKORI 200 mg hard capsules
Each hard capsule contains 200 mg of crizotinib.

XALKORI 250 mg hard capsules
Each hard capsule contains 250 mg of crizotinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

XALKORI 200 mg hard capsules
White opaque and pink opaque hard capsule, with “Pfizer” imprinted on the cap and “CRZ 200” on the body.

XALKORI 250 mg hard capsules
Pink opaque hard capsule, with “Pfizer” imprinted on the cap and “CRZ 250” on the body.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

XALKORI is indicated for the first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

XALKORI is indicated for the treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

XALKORI is indicated for the treatment of adults with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with XALKORI should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

ALK and ROS1 testing

An accurate and validated assay for either ALK or ROS1 is necessary for the selection of patients for treatment with XALKORI (see section 5.1 for information on assays used in the trials).

Either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC 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 (see section 4.4).

Posology

The recommended dose schedule of XALKORI is 250 mg twice daily (500 mg daily) taken continuously.

If a dose is missed, then it should be taken as soon as the patient 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.

Dose adjustments

Dosing interruption and/or dose reduction may be required based on individual safety and tolerability. In 1722 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, then the dose of XALKORI should be reduced to 200 mg taken twice daily. If further dose reduction is necessary, then the dose should be modified to 250 mg taken once daily based on individual safety and tolerability. Dose reduction guidelines for haematological and non-haematological toxicities are provided in Tables 1 and 2.

Table 1. 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 200 mg twice daily[d]

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.

Table 2. 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 ≤1 total bilirubin	Withhold until recovery to Grade ≤1 or baseline, then resume at 250 mg once daily and escalate to 200 mg twice daily if clinically tolerated[b]
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[c]
Grade 3 QTc prolongation	Withhold until recovery to Grade ≤1, check and if necessary correct electrolytes, then resume at 200 mg twice daily[b]
Grade 4 QTc prolongation	Permanently discontinue

CTCAE[a] Grade	XALKORI treatment
Grade 2, 3 Bradycardia[c,d] Symptomatic, may be severe and medically significant, medical intervention indicated	Withhold until recovery to Grade ≤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 ≤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 ≤1 or to heart rate 60 or above
Grade 4 Bradycardia[c,d,e] 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 ≤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. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events
b. XALKORI must be permanently discontinued in case of further Grade ≥3 recurrence. See sections 4.4 and 4.8.
c. See sections 4.4 and 4.8.
d. Heart rate less than 60 beats per minute (bpm).
e. Permanently discontinue for recurrence.

Hepatic impairment
Crizotinib has not been studied in patients with hepatic impairment. Clinical studies that were conducted excluded patients with AST or ALT >2.5 × upper limit of normal (ULN), or if due to underlying malignancy, >5.0 × ULN or with total bilirubin >1.5 × ULN. Treatment with crizotinib should be used with caution in patients with mild and moderate hepatic impairment. Crizotinib should not be used in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.3, 4.4 and 4.8).

Renal impairment
No starting dose adjustment is recommended for patients with mild (60≤ creatinine clearance[CL_{cr}] <90 mL/min) or moderate (30≤ 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 (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly
No starting dose adjustment is required (see sections 5.1 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of crizotinib in paediatric patients has not been established. No data are available.

Method of administration

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 (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to crizotinib or to any of the excipients listed in section 6.1.
Severe hepatic impairment (see sections 4.2, 4.4, and 4.8).

4.4 Special warnings and precautions for use

Assessment of ALK and ROS1 status

When assessing either ALK or ROS1 status of a patient, it is important that a well-validated and robust methodology is chosen to avoid false negative or false positive determinations.

Hepatotoxicity

Drug-induced hepatotoxicity (including cases with fatal outcome) has been reported in patients treated with crizotinib across clinical trials (see section 4.8). Crizotinib should not be used in patients with severe hepatic impairment (including patients with total bilirubin >3 × ULN regardless of ALT/AST) (see sections 4.2, 4.3 and 4.8). Liver function tests including ALT, AST, and total bilirubin should be monitored once a week during the first 2 months of treatment, then once a month and as clinically indicated, with more frequent repeat testing for Grades 2, 3 or 4 elevations. For patients who develop transaminase elevations, see section 4.2.

Interstitial lung disease/pneumonitis

Severe, life-threatening, or fatal interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis can occur in patients treated with crizotinib. Patients with pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis should be monitored. Crizotinib treatment should be withheld if ILD/pneumonitis is suspected. Drug-induced ILD/pneumonitis should be considered in the differential diagnosis of patients with ILD-like conditions such as: pneumonitis, radiation pneumonitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), alveolitis, lung infiltration, pneumonia, pulmonary oedema, chronic obstructive pulmonary disease, pleural effusion, aspiration pneumonia, bronchitis, obliterative bronchiolitis, and bronchiectasis. Other potential causes of ILD/pneumonitis should be excluded, and crizotinib should be permanently discontinued in patients diagnosed with treatment-related ILD/pneumonitis (see sections 4.2 and 4.8).

QT interval prolongation

QTc prolongation has been observed in clinical studies in patients treated with crizotinib (see sections 4.8 and 5.2) which may lead to an increased risk for ventricular tachyarrhythmias (e.g., Torsade de Pointes) or sudden death. The benefits and potential risks of crizotinib should be considered before beginning therapy in patients with pre-existing bradycardia, who have a history of or predisposition for QTc prolongation, who are taking antiarrhythmics or other medicinal products that are known to prolong QT interval and in patients with relevant pre-existing cardiac disease and/or electrolyte disturbances. Crizotinib should be administered with caution in these patients and periodic monitoring of electrocardiograms (ECG), electrolytes and renal function is required. When using crizotinib, ECG and electrolytes (e.g., calcium, magnesium, potassium) should be obtained as close as possible prior to the first dose and periodic monitoring with ECGs and electrolytes is recommended, especially at the beginning of treatment in case of vomiting, diarrhoea, dehydration or impaired renal function. Correct electrolytes as necessary. If QTc increases by greater than or equal to 60 msec from baseline but QTc is <500 msec, crizotinib should be withheld and cardiologist advice should be sought. If QTc increases to greater than or equal to 500 msec, cardiologist advice must be immediately sought. For patients who develop QTc prolongation, see sections 4.2, 4.8 and 5.2.

Bradycardia

All-causality bradycardia was reported in clinical studies in 13% of patients treated with crizotinib. Symptomatic bradycardia (e.g., syncope, dizziness, hypotension) can occur in patients receiving crizotinib. The full effect of crizotinib on reduction of heart rate may not develop until several weeks after start of treatment. Avoid using crizotinib in combination with other bradycardic agents (e.g., beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers such as verapamil and diltiazem, clonidine, digoxin) to the extent possible, due to the increased risk of symptomatic bradycardia. Monitor heart rate and blood pressure regularly. Dose modification is not required in cases of asymptomatic bradycardia. For management of patients who develop symptomatic bradycardia, see Dose Modification and Undesirable Effects sections (see sections 4.2 and 4.8).

Cardiac failure

In clinical studies with crizotinib and during post marketing surveillance, severe, life-threatening, or fatal adverse reactions of cardiac failure were reported (see section 4.8).

Patients with or without pre-existing cardiac disorders, receiving crizotinib, should be monitored for signs and symptoms of heart failure (dyspnoea, oedema, rapid weight gain from fluid retention). Dosing interruption, dose reduction, or discontinuation should be considered as appropriate if such symptoms are observed.

Neutropenia and leukopenia

In clinical studies with crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC, Grade 3 or 4 neutropenia has been very commonly (12%) reported. Grade 3 or 4 leukopenia has been commonly (3%) reported (see section 4.8). Less than 0.5% of patients experienced febrile neutropenia in clinical studies with crizotinib. Complete blood counts including differential white blood cell counts should be monitored as clinically indicated, with more frequent repeat testing if Grade 3 or 4 abnormalities are observed, or if fever or infection occurs (see section 4.2).

Gastrointestinal perforation

In clinical studies with crizotinib, events of gastrointestinal perforations were reported. There were reports of fatal cases of gastrointestinal perforation during post-marketing use of crizotinib (see section 4.8).

Crizotinib should be used with caution in patients at risk for gastrointestinal perforation (e.g., history of diverticulitis, metastases to the gastrointestinal tract, concomitant use of medicinal products with a recognized risk of gastrointestinal perforation).

Crizotinib should be discontinued in patients who develop gastrointestinal perforation. Patients should be informed of the first signs of gastrointestinal perforations and be advised to consult rapidly in case of occurrence.

Renal effects

Blood creatinine increase and creatinine clearance decreased were observed in patients in clinical studies with crizotinib. Renal failure and acute renal failure were reported in patients treated with crizotinib in clinical trials and during post marketing. Cases with fatal outcome, cases requiring hemodialysis and cases of grade 4 hyperkalemia were also observed. Monitoring of patients for renal function at baseline and during therapy with crizotinib is recommended, with particular attention to those who have risk factors or previous history of renal impairment (see section 4.8).

Renal impairment

If patients have severe renal impairment not requiring peritoneal dialysis or haemodialysis, the dose of crizotinib should be adjusted (see sections 4.2 and 5.2).

Visual effects

In clinical studies with crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC (N=1722), Grade 4 visual field defect with vision loss has been reported in 4 (0.2%) patients. Optic atrophy and optic nerve disorder have been reported as potential causes of vision loss.

In patients with new onset of severe visual loss (best corrected visual acuity less than 6/60 in one or both eyes), crizotinib treatment should be discontinued (see section 4.2). Ophthalmological evaluation consisting of best corrected visual acuity, retinal photographs, visual fields, optical coherence tomography (OCT) and other evaluations as appropriate for new onset of severe visual loss, should be performed. There is insufficient information to characterize the risks of resumption of crizotinib in patients with a severe visual loss. A decision to resume crizotinib should consider the potential benefit to the patient.

Ophthalmological evaluation is recommended if vision disorder persists or worsens in severity (see section 4.8).

Drug-drug interactions

The concomitant use of crizotinib with strong CYP3A4 inhibitors or with strong and moderate CYP3A4 inducers should be avoided (see section 4.5).

The concomitant use of crizotinib with CYP3A4 substrates with narrow therapeutic indices should be avoided (see section 4.5). Avoid using crizotinib in combination with other bradycardic agents, medicinal products that are known to prolong QT interval and/or antiarrhythmics (see section 4.4 QT interval prolongation, Bradycardia, and section 4.5).

Non-adenocarcinoma histology

Limited information is available in patients with ALK-positive and ROS1-positive NSCLC with non-adenocarcinoma histology, including squamous cell carcinoma (SCC) (see section 5.1).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

Agents that may increase crizotinib plasma concentrations
Coadministration of crizotinib with strong CYP3A inhibitors may increase crizotinib plasma concentrations. Coadministration of a single 150 mg oral dose of crizotinib in the presence of ketoconazole (200 mg twice daily), a strong CYP3A inhibitor, resulted in increases in crizotinib systemic exposure, with crizotinib area-under-the-plasma-concentration versus time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}) and maximum observed plasma concentration (C_{max}) values that were approximately 3.2-fold and 1.4-fold, respectively, those seen when crizotinib was administered alone.

Therefore, the concomitant use of strong CYP3A inhibitors (certain protease inhibitors like atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, and certain azole antifungals like itraconazole, ketoconazole, and voriconazole, certain macrolides like clarithromycin, telithromycin, and troleandomycin) should be avoided. Grapefruit or grapefruit juice may also increase plasma concentrations of crizotinib and should be avoided (see sections 4.2 and 4.4). Furthermore, the effect of CYP3A inhibitors on steady-state crizotinib exposure has not been established.

Agents that may decrease crizotinib plasma concentrations
Coadministration of repeated doses of crizotinib (250 mg twice daily) with repeated doses of rifampicin (600 mg once daily), a strong CYP3A4 inducer, resulted in 84% and 79% decreases in crizotinib steady-state AUC_{tau} and C_{max}, respectively, compared to when crizotinib was given alone. The concurrent use of strong CYP3A inducers, including but not limited to carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, and St. John's wort, should be avoided (see section 4.4).

The effect of a moderate inducer including but not limited to efavirenz or rifabutin is not clearly established therefore, their combination with crizotinib should be also avoided (see section 4.4).

Coadministration with medicinal products that increase gastric pH
The aqueous solubility of crizotinib is pH dependent, with low (acidic) pH resulting in higher solubility. Administration of a single 250 mg crizotinib dose following treatment with esomeprazole 40 mg once daily for 5 days resulted in an approximately 10% decrease in crizotinib total exposure (AUC_{inf}) and no change in peak exposure (C_{max}); the extent of the change in total exposure was not clinically meaningful. Therefore, starting dose adjustment is not required when crizotinib is coadministered with agents that increase gastric pH (such as proton-pump inhibitors, H2 blockers, or antacids).

Agents whose plasma concentrations may be altered by crizotinib
Following 28 days of crizotinib dosing at 250 mg taken twice daily in cancer patients, the oral midazolam AUC was 3.7-fold of those seen when midazolam was administered alone, suggesting that crizotinib is a moderate inhibitor of CYP3A. Therefore, coadministration of crizotinib with CYP3A substrates with narrow therapeutic indices, including but not limited to alfentanil, cisapride, cyclosporine, ergot derivatives, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, and tacrolimus should be avoided (see section 4.4). If the combination is needed, then close clinical monitoring should be exercised.

In vitro studies indicated that crizotinib is an inhibitor of CYP2B6. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are metabolized by CYP2B6 (e.g., bupropion, efavirenz).

In vitro studies in human hepatocytes indicated that crizotinib may induce pregnane X receptor (PXR)- and constitutive androstane receptor (CAR)-regulated enzymes (e.g., CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). However, there was no observed induction *in vivo* when crizotinib was coadministered with the CYP3A probe substrate midazolam. Caution should be exercised in administering crizotinib in combination with medicinal products that are predominantly metabolised by these enzymes. Of note, the effectiveness of concomitant administration of oral contraceptives may be reduced.

In vitro studies indicated that crizotinib is a weak inhibitor of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A1 and UGT2B7. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are metabolized predominantly by UGT1A1 (e.g., raltegravir, irinotecan) or UGT2B7 (e.g., morphine, naloxone).

Based on an *in vitro* study, crizotinib is predicted to inhibit intestinal P-gp. Therefore, administration of crizotinib with medicinal products that are substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin) may increase their therapeutic effect and adverse reactions. Close clinical surveillance is recommended when crizotinib is administered with these medicinal products.

Crizotinib is an inhibitor of OCT1 and OCT2 *in vitro*. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are substrates of OCT1 or OCT2 (e.g., metformin, procainamide).

Pharmacodynamic interactions

In clinical studies, prolonged QT interval was observed with crizotinib. Therefore, the concomitant use of crizotinib with medicinal products known to prolong QT interval or medicinal products able to induce Torsades de pointes (e.g., class IA [quinidine, disopyramide] or class III [e.g., amiodarone, sotalol,

dofetilide, ibutilide], methadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotics, etc.) should be carefully considered. A monitoring of the QT interval should be made in case of combinations of such medicinal products (see sections 4.2 and 4.4).

Bradycardia has been reported during clinical studies; therefore, use crizotinib with caution due to the risk of excessive bradycardia when used in combination with other bradycardic agents (e.g., non-dihydropyridine calcium channel blockers such as verapamil and diltiazem, beta-blockers, clonidine, guanfacine, digoxin, mefloquine, anticholinesterases, pilocarpine) (see sections 4.2 and 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving XALKORI.

Adequate contraceptive methods should be used during therapy, and for at least 90 days after completing therapy (see section 4.5).

Pregnancy

XALKORI may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

There are no data in pregnant women using crizotinib. This medicinal product should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the mother requires treatment. Pregnant women, or patients becoming pregnant while receiving crizotinib, or treated male patients as partners of pregnant women, should be apprised of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether crizotinib and its metabolites are excreted in human milk. Because of the potential harm to the infant, mothers should be advised to avoid breast-feeding while receiving XALKORI (see section 5.3).

Fertility

Based on nonclinical safety findings, male and female fertility may be compromised by treatment with XALKORI (see section 5.3). Both men and women should seek advice on fertility preservation before treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Caution should be exercised when driving or operating machines as patients may experience symptomatic bradycardia (e.g., syncope, dizziness, hypotension), vision disorder, or fatigue while taking XALKORI (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The data described below reflect exposure to XALKORI in 1669 patients with ALK-positive advanced NSCLC who participated in 2 randomised Phase 3 studies (Studies 1007 and 1014) and in 2 single-arm studies (Studies 1001 and 1005), and in 53 patients with ROS1-positive advanced NSCLC who participated in single-arm Study 1001, for a total of 1722 patients (see section 5.1). These patients received a starting oral dose of 250 mg taken twice daily continuously. In Study 1014, the median duration of study treatment was 47 weeks for patients in the crizotinib arm (N=171); the median duration of treatment was 23 weeks for patients who crossed over from the chemotherapy arm to receive crizotinib treatment (N=109). In Study

1007, the median duration of study treatment was 48 weeks for patients in the crizotinib arm (N=172). For ALK-positive NSCLC patients in Studies 1001 (N=154) and 1005 (N=1063), the median duration of treatment was 57 and 45 weeks respectively. For ROS1-positive NSCLC patients in Study 1001 (N=53), the median duration of treatment was 101 weeks.

The most serious adverse reactions in 1722 patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC were hepatotoxicity, ILD/pneumonitis, neutropenia and QT interval prolongation (see section 4.4). The most common adverse reactions (≥ 25%) in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC were vision disorder, nausea, diarrhoea, vomiting, oedema, constipation, elevated transaminases, fatigue, decreased appetite, dizziness, and neuropathy.

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 presents adverse reactions reported in 1722 patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC who received crizotinib across 2 randomised Phase 3 studies (1007 and 1014) and 2 single-arm clinical studies (1001 and 1005) (see section 5.1).

The most frequent adverse reactions (≥3%, all-causality frequency) associated with dosing interruptions were neutropenia (11%), elevated transaminases (7%), vomiting (5%), and nausea (4%). The most frequent adverse reactions (≥3%, all-causality frequency) associated with dose reductions were elevated transaminases (4%) and neutropenia (3%). All-causality adverse events associated with permanent treatment discontinuation occurred in 302 (18%) patients of which the most frequent (≥1%) were interstitial lung disease (1%) and elevated transaminases (1%).

The adverse reactions listed in Table 3 are presented by system organ class and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 3. Adverse reactions reported in crizotinib clinical studies (N=1722)

System organ class	Very common	Common	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia[a] (22%) Anaemia[b] (15%) Leukopenia[c] (15%)		
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite (30%)	Hypophosphataemia (6%)	
Nervous system disorders	Neuropathy[d] (25%) Dysgeusia (21%)		
Eye disorders	Vision disorder[e] (63%)		
Cardiac disorders	Dizziness[f] (26%) Bradycardia[g] (13%)	Cardiac failure[h] (1%) Electrocardiogram QT prolonged (4%) Syncope (3%)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Interstitial lung disease[i] (3%)	
Gastrointestinal disorders	Vomiting (51%) Diarrhoea (54%) Nausea (57%) Constipation (43%) Abdominal pain[j] (21%)	Oesophagitis[k] (2%) Dyspepsia (8%)	Gastrointestinal perforation[l] (<1%)
Hepatobiliary disorders	Elevated transaminases[m] (32%)	Blood alkaline phosphatase increased (7%)	Hepatic failure (<1%)

System organ class	Very common	Common	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash (13%)		
Renal and urinary disorders		Renal cyst[n] (3%) Blood creatinine increased[o] (8%)	Acute renal failure (<1%) Renal failure (<1%)
General disorders and administration site conditions	Oedema[p] (47%) Fatigue (30%)		
Investigations		Blood testosterone decreased[q] (2%)	

Event terms that represent the same medical concept or condition were grouped together and reported as a single adverse reaction in Table 3. Terms actually reported in the study up to the data cutoff date and contributing to the relevant adverse reaction are indicated in parentheses, as listed below.

a. Neutropenia (Febrile neutropenia, Neutropenia, Neutrophil count decreased).
b. Anaemia (Anaemia, Haemoglobin decreased, Hypochromic anaemia).
c. Leukopenia (Leukopenia, White blood cell count decreased).
d. Neuropathy (Burning sensation, Dysaesthesia, Formication, Gait disturbance, Hyperaesthesia, Hypoaesthesia, Hypotonia, Motor dysfunction, Muscle atrophy, Muscular weakness, Neuralgia, Neuritis, Neuropathy peripheral, Neurotoxicity, Paraesthesia, Peripheral motor neuropathy, Peripheral sensorimotor neuropathy, Peripheral sensory neuropathy, Peroneal nerve palsy, Polyneuropathy, Sensory disturbance, Skin burning sensation).
e. Vision disorder (Diplopia, Halo vision, Photophobia, Photopsia, Vision blurred, Visual acuity reduced, Visual brightness, Visual impairment, Visual perseveration, Vitreous floaters).
f. Dizziness (Balance disorder, Dizziness, Dizziness postural, Presyncope).
g. Bradycardia (Bradycardia, Heart rate decreased, Sinus bradycardia).
h. Cardiac failure (Cardiac failure, Cardiac failure congestive, Ejection fraction decreased, Left ventricular failure, Pulmonary oedema). Across clinical studies (n=1722), 19 (1.1%) patients treated with crizotinib had any grade cardiac failure, 8 (0.5%) patients had Grade 3 or 4, and 3 (0.2%) patients had fatal outcome.
i. Interstitial lung disease (Acute respiratory distress syndrome, Alveolitis, Interstitial lung disease, Pneumonitis).
j. Abdominal pain (Abdominal discomfort, Abdominal pain, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness).
k. Oesophagitis (Oesophagitis, Oesophageal ulcer).
l. Gastrointestinal perforation (Gastrointestinal perforation, Intestinal perforation, Large intestine perforation).
m. Elevated transaminases (Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Hepatic enzyme increased, Hepatic function abnormal, Liver function test abnormal, Transaminases increased).
n. Renal cyst (Renal abscess, Renal cyst, Renal cyst haemorrhage, Renal cyst infection).
o. Blood creatinine increased (blood creatinine increased, creatinine renal clearance decreased).
p. Oedema (Face oedema, Generalised oedema, Local swelling, Localised oedema, Oedema, Oedema peripheral, Periorbital oedema).
q. Blood testosterone decreased (Blood testosterone decreased, Hypogonadism, Secondary hypogonadism).

Description of selected adverse reactions

Hepatotoxicity

Drug-induced hepatotoxicity with fatal outcome occurred in 0.1% of 1722 patients treated with crizotinib across clinical trials. Concurrent elevations in ALT and/or AST ≥3 × ULN and total bilirubin ≥2 × ULN without significant elevations of alkaline phosphatase (≤2 × ULN) have been observed in less than 1% patients treated with crizotinib.

Increases to Grade 3 or 4 ALT or AST elevations were observed in 187 (11%) and 95 (6%) of patients, respectively. Seventeen (1%) patients required permanent discontinuation from treatment associated with elevated transaminases, suggesting that these events were generally manageable by dosing modifications as defined in Table 2 (see section 4.2). In randomised Phase 3 Study 1014, increases to Grade 3 or 4 ALT or AST elevations were observed in 15% and 8% of patients receiving crizotinib versus 2% and 1% of patients receiving chemotherapy. In randomised Phase 3 Study 1007, increases to Grade 3 or 4 ALT or AST

elevations were observed in 18% and 9% of patients receiving crizotinib and 5% and <1% of patients receiving chemotherapy.

Transaminase elevations generally occurred within the first 2 months of treatment. Across studies with crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC, median time to onset of increased Grade 1 or 2 transaminases was 23 days. Median time to onset of increased Grade 3 or 4 transaminases was 43 days.

Grade 3 and 4 transaminase elevations were generally reversible upon dosing interruption. Across studies with crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC (N=1722), dose reductions associated with transaminase elevations occurred in 76 (4%) patients. Seventeen (1%) patients required permanent discontinuation from treatment.

Crizotinib should not be used in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2, 4.3 and 4.4). Patients should be monitored for hepatotoxicity and managed as recommended in sections 4.2 and 4.4.

Gastrointestinal effects
Nausea (57%), diarrhoea (54%), vomiting (51%), and constipation (43%) were the most commonly reported all-causality gastrointestinal events. Most events were mild to moderate in severity. Median times to onset for nausea and vomiting were 3 days, and these events declined in frequency after 3 weeks of treatment. Supportive care should include the use of antiemetic medicinal products. Median times to onset for diarrhoea and constipation were 13 and 17 days, respectively. Supportive care for diarrhoea and constipation should include the use of standard antidiarroheal and laxative medicinal products, respectively.

In clinical studies with crizotinib, events of gastrointestinal perforations were reported. There were reports of fatal cases of gastrointestinal perforation during post-marketing use of crizotinib (see section 4.4).

QT interval prolongation
Across studies in patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC, QTcF (corrected QT by the Fridericia method) ≥500 msec was recorded in 34 (2.1%) of 1619 patients with at least 1 postbaseline ECG assessment and a maximum increase from baseline in QTcF ≥ 60 msec was observed in 79 (5.0%) of 1585 patients with a baseline and at least 1 postbaseline ECG assessment. All-causality Grade 3 or 4 Electrocardiogram QT prolonged was reported in 27 (1.6%) out of 1722 patients (see sections 4.2, 4.4, 4.5 and 5.2).

In a single arm ECG substudy (see section 5.2) using blinded manual ECG measurements 11 (21%) patients had an increase from Baseline in QTcF value ≥30 to <60 msec and 1 (2%) patient had an increase from Baseline in QTcF value of ≥60 msec. No patients had a maximum QTcF ≥480 msec. The central tendency analysis indicated that the largest mean change from baseline in QTcF was 12.3 msec (95% CI 5.1-19.5 msec, least squares mean [LS] from Analysis of Variance [ANOVA]) and occurred at 6 hours post-dose on Cycle 2 Day 1. All upper limits of the 90% CI for the LS mean change from Baseline in QTcF at all Cycle 2 Day 1 time points were <20 msec.

QT prolongation can result in arrhythmias and is a risk factor for sudden death. QT prolongation may clinically manifest as bradycardia, dizziness, and syncope. Electrolyte disturbances, dehydration and bradycardia may further increase the risk of QTc prolongation and thus, periodic monitoring of ECG and electrolyte levels is recommended in patients with GI toxicity (see section 4.4).

Bradycardia
In studies with crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC, all-causality bradycardia was experienced by 219 (13%) of 1722 patients treated with crizotinib. Most events were mild in severity. A total of 259 (16%) of 1666 patients with at least 1 postbaseline vital sign assessment had a pulse rate <50 bpm.

The use of concomitant medicinal products associated with bradycardia should be carefully evaluated. Patients who develop symptomatic bradycardia should be managed as recommended in the Dose Modification and Warnings and Precautions sections (see sections 4.2, 4.4 and 4.5).

Interstitial lung disease/pneumonitis
Severe, life-threatening, or fatal interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis can occur in patients treated with crizotinib. Across studies in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC (N=1722), 50 (3%) patients treated with crizotinib had any grade all-causality ILD, including 18 (1%) patients with Grade 3 or 4, and 8 (<1%) patients with fatal cases. According to an independent review committee (IRC) assessment of patients with ALK-positive NSCLC (N=1669), 20 (1.2%) patients had ILD/pneumonitis, including 10 (<1%) patients with fatal cases. These cases generally occurred within 3 months after the initiation of treatment. Patients with pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis should be monitored. Other potential causes of ILD/pneumonitis should be excluded (see sections 4.2 and 4.4).

Visual effects
In clinical studies with crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC (N=1722), Grade 4 visual field defect with vision loss has been reported in 4 (0.2%) patients. Optic atrophy and optic nerve disorder have been reported as potential causes of vision loss (see section 4.4).

All-causality, all grade, vision disorder, most commonly visual impairment, photopsia, vision blurred, and vitreous floaters, was experienced by 1084 (63%) of 1722 patients treated with crizotinib. Of the 1084 patients who experienced vision disorder, 95% had events that were mild in severity. Seven (0.4%) patients had temporary treatment discontinuation and 2 (0.1%) patients had a dose reduction associated with vision disorder. There were no permanent discontinuations associated with vision disorder for any of the 1722 patients treated with crizotinib.

Based on the Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK), patients treated with crizotinib in Study 1007 and Study 1014 reported a higher incidence of visual disturbances compared to patients treated with chemotherapy. The onset of vision disorders generally started within the first week of drug administration. The majority of patients on the crizotinib arm in randomised Phase 3 Studies 1007 and 1014 (> 50%) reported visual disturbances; which occurred at a frequency of 4 to 7 days each week, lasted up to 1 minute, and had mild or no impact (scores 0 to 3 out of a maximum score of 10) on daily activities as captured by the VSAQ-ALK questionnaire.

An ophthalmology substudy using specific ophthalmic assessments at specified time points was conducted in 54 patients with NSCLC who received crizotinib 250 mg twice daily. Thirty-eight (70.4%) of the 54 patients experienced an Eye Disorders System Organ Class treatment-emergent all-causality adverse event of which 30 patients had ophthalmic examinations. Of the 30 patients, an ophthalmic abnormality of any type was reported in 14 (36.8%) patients and no ophthalmic finding was seen in 16 (42.1%) patients. The most common findings concerned slit lamp biomicroscopy (21.1%), fundoscopy (15.8%) and visual acuity (13.2%). Pre-existing ophthalmic abnormalities and concomitant medical conditions which could be contributory to ocular findings were noted in many patients, and no conclusive causal relationship to crizotinib could be determined. There were no findings related to aqueous cell count and anterior chamber aqueous flare assessment. No visual disturbances associated with crizotinib appeared to be related to changes in best corrected visual acuity, the vitreous, the retina, or the optic nerve.

In patients with new onset of Grade 4 visual loss, crizotinib treatment should be discontinued and ophthalmological evaluation should be performed. Ophthalmological evaluation is recommended if vision disorder persists or worsens in severity (see sections 4.2 and 4.4).

Nervous system effects
All-causality neuropathy, as defined in Table 3, was experienced by 435 (25%) out of 1722 patients treated with crizotinib. Dysgeusia was also very commonly reported in these studies, and was primarily Grade 1 in severity.

Renal cyst
All-causality complex renal cysts were experienced by 52 (3%) of 1722 patients treated with crizotinib. Local cystic invasion beyond the kidney was observed in some patients. Periodic monitoring with imaging and urinalysis should be considered in patients who develop renal cysts.

Neutropenia and leukopenia
Across studies in patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC (N=1722), Grade 3 or 4 neutropenia was observed in 212 (12%) patients treated with crizotinib. Median time to onset of any grade neutropenia was 89 days. Neutropenia was associated with dose reduction or permanent treatment discontinuation for 3% and <1% of patients, respectively. Less than 0.5% of patients experienced febrile neutropenia in clinical studies with crizotinib.

Across studies in patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC (N=1722), Grade 3 or Grade 4 leukopenia was observed in 48 (3%) patients treated with crizotinib. Median time to onset of any grade leukopenia was 85 days.

Leukopenia was associated with a dose reduction for <0.5% of patients, and no patients permanently discontinued crizotinib treatment associated with leukopenia.

In clinical studies of crizotinib in patients with either ALK-positive or ROS1-positive advanced NSCLC, shifts to Grade 3 or 4 decreases in leukocytes and neutrophils were observed at frequencies of 4% and 13%, respectively.

Complete blood counts including differential white blood cell counts should be monitored as clinically indicated, with more frequent repeat testing if Grade 3 or 4 abnormalities are observed, or if fever or infection occurs. For patients who develop haematologic laboratory abnormalities, see section 4.2.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the yellow card scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Treatment of overdose with the medicinal product consists of general supportive measures. There is no antidote for XALKORI.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-neoplastic agents, protein kinase inhibitor; ATC code: L01XE16.

Mechanism of action

Crizotinib is a selective small-molecule inhibitor of the ALK receptor tyrosine kinase (RTK) and its oncogenic variants (i.e. ALK fusion events and selected ALK mutations). Crizotinib is also an inhibitor of the Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros)and Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. Crizotinib demonstrated concentration-dependent inhibition of the kinase activity of ALK, ROS1, and c-Met in biochemical assays and inhibited phosphorylation and modulated kinase-dependent phenotypes in cell-based assays. Crizotinib demonstrated potent and selective growth inhibitory activity and induced apoptosis in tumour cell lines exhibiting ALK fusion events (including echinoderm microtubule-associated protein-like 4 [EML4]-ALK and nucleophosmin [NPM]-ALK), ROS1 fusion events, or exhibiting amplification of the *ALK* or *MET* gene locus. Crizotinib demonstrated antitumour efficacy, including marked cytoreductive antitumour activity, in mice bearing tumour xenografts that expressed ALK fusion proteins. The antitumour efficacy of crizotinib was dose-dependent and correlated to pharmacodynamic inhibition of phosphorylation of ALK fusion proteins (including EML4-ALK and NPM-ALK) in tumours *in vivo*. Crizotinib also demonstrated marked antitumour activity in mouse xenograft studies, where tumours were generated using a panel of NIH-3T3 cell lines engineered to express key ROS1

fusions identified in human tumours. The antitumour efficacy of crizotinib was dose-dependent and demonstrated a correlation with inhibition of ROS1 phosphorylation in vivo.

Clinical studies

Previously untreated ALK-positive advanced NSCLC – randomised Phase 3 Study 1014
The efficacy and safety of crizotinib for the treatment of patients with ALK-positive metastatic NSCLC, who had not received previous systemic treatment for advanced disease, were demonstrated in a global, randomised, open-label Study 1014.

The full analysis population included 343 patients with ALK-positive advanced NSCLC as identified by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) prior to randomisation: 172 patients were randomised to crizotinib and 171 patients were randomised to chemotherapy (pemetrexed + carboplatin or cisplatin; up to 6 cycles of treatment). The demographic and disease characteristics of the overall study population were 62% female, median age of 53 years, baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1 (95%), 51% White and 46% Asian, 4% current smokers, 32% past smokers and 64% never smokers. The disease characteristics of the overall study population were metastatic disease in 98% of patients, 92% of patients' tumours were classified as adenocarcinoma histology, and 27% of patients had brain metastases.

Patients could continue crizotinib treatment beyond the time of Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-defined disease progression at the discretion of the investigator if the patient was still experiencing clinical benefit. Sixty-five of 89 (73%) patients treated with crizotinib and 11 of 132 (8.3%) patients treated with chemotherapy continued treatment for at least 3 weeks after objective disease progression. Patients randomised to chemotherapy could cross over to receive crizotinib upon RECIST-defined disease progression confirmed by independent radiology review (IRR). One hundred and twenty (70%) patients in the chemotherapy arm received subsequent crizotinib treatment.

Crizotinib significantly prolonged progression-free survival (PFS), the primary objective of the study, compared to chemotherapy as assessed by IRR. The PFS benefit of crizotinib was consistent across subgroups of baseline patient characteristics such as age, gender, race, smoking class, time since diagnosis, ECOG performance status, and presence of brain metastases. Efficacy data from randomised Phase 3 Study 1014 are summarised in Table 4, and the Kaplan-Meier curves for PFS and overall survival (OS) are shown in Figure 1 and 2, respectively. Overall survival (OS) data were not mature at the time of the PFS analysis.

Table 4. Efficacy results from randomised Phase 3 Study 1014 (full analysis population) in patients with previously untreated ALK-positive advanced NSCLC

Response Parameter	Crizotinib N=172	Chemotherapy N=171
Progression-Free Survival (Based on IRR)		
Number with event, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Median PFS in months (95% CI)	10.9 (8.3, 13.9)	7.0[a] (6.8, 8.2)
HR (95% CI)[b]	0.45 (0.35, 0.60)	
p-value[c]	<0.0001	
Overall Survival[d]		
Number of deaths, n (%)	44 (26%)	46 (27%)
Median OS in months (95% CI)	NR	NR
HR (95% CI)[b]	0.82 (0.54, 1.26)	
p-value[c]	0.1804	
12-Month Survival Probability,[d] % (95% CI)	83.5 (76.7, 88.5)	78.6 (71.3, 84.2)
18-Month Survival Probability,[d] % (95% CI)	68.6 (59.5, 76.1)	67.3 (58.1, 74.9)
Objective Response Rate (Based on IRR)		
Objective Response Rate % (95% CI)	74% (67, 81)	45%[e] (37, 53)
p-value[f]	<0.0001	
Duration of Response		
Months[g] (95% CI)	11.3 (8.1, 13.8)	5.3 (4.1, 5.8)

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IRR=independent radiology review; N/n=number of patients; NR=not reached; PFS=progression-free survival; OS=overall survival.

a. Median PFS times were 6.9 months (95% CI: 6.6, 8.3) for pemetrexed/cisplatin (HR=0.49; p-value <0.0001 for crizotinib compared with pemetrexed/cisplatin) and 7.0 months (95% CI: 5.9, 8.3) for pemetrexed/carboplatin (HR=0.45; p-value <0.0001 for crizotinib compared with pemetrexed/carboplatin).
b. Based on the Cox proportional hazards stratified analysis.
c. Based on the stratified log-rank test (1-sided).
d. OS analysis was not adjusted for the potentially confounding effects of crossover.
e. ORRs were 47% (95% CI: 37, 58) for pemetrexed/cisplatin (p-value <0.0001 compared with crizotinib) and 44% (95% CI: 32, 55) for pemetrexed/carboplatin (p-value <0.0001 compared with crizotinib).
f. Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (2-sided).
g. Estimated using the Kaplan-Meier method.

Figure 1. Kaplan-Meier curves for progression-free survival (based on IRR) by treatment arm in randomised Phase 3 Study 1014 (full analysis population) in patients with previously untreated ALK-positive advanced NSCLC

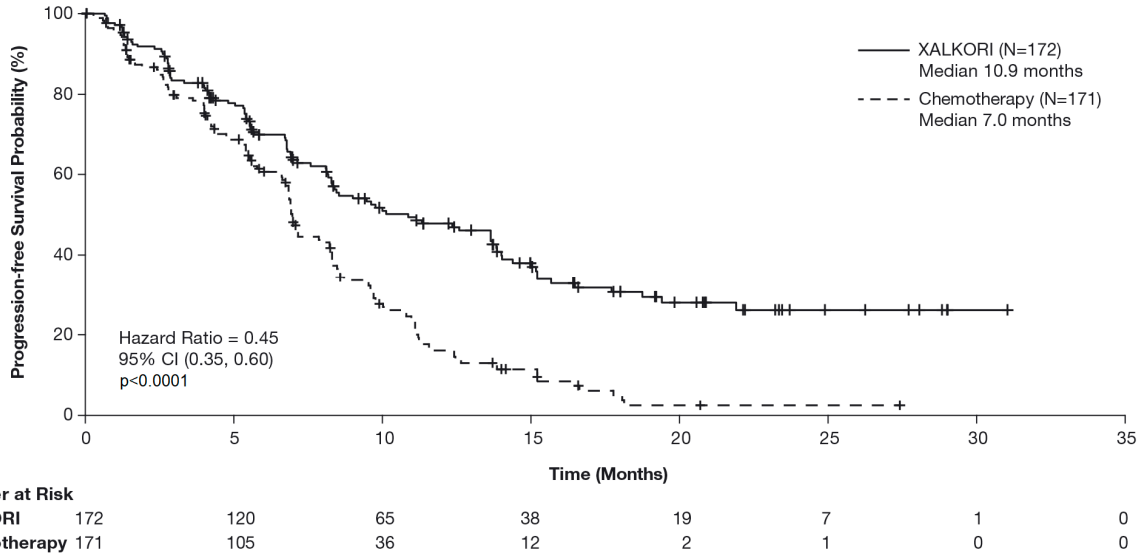
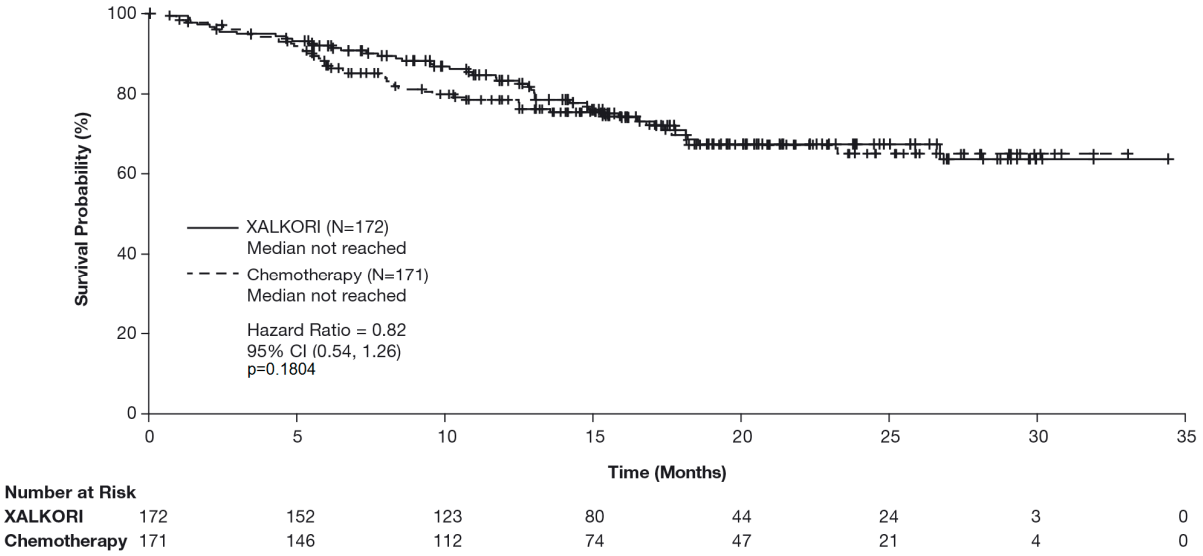


Figure 2. Kaplan-Meier curves OS by treatment arm in randomised Phase 3 Study 1014 (full analysis population) in patients with previously untreated ALK-positive advanced NSCLC



Number at Risk								
XALKORI	172	152	123	80	44	24	3	0
Chemotherapy	171	146	112	74	47	21	4	0

For patients with previously treated baseline brain metastases, the median intracranial time to progression (IC-TTP) was 15.7 months in the crizotinib arm (N=39) and 12.5 months in the chemotherapy arm (N=40) (HR=0.45 [95% CI: 0.19, 1.07]; 1-sided p-value=0.0315). For patients without baseline brain metastases, the median IC-TTP was not reached in either the crizotinib (N=132) or the chemotherapy arms (N=131) (HR=0.69 [95% CI: 0.33, 1.45]; 1-sided p-value=0.1617).

Patient-reported symptoms and global QOL were collected using the EORTC QLQ-C30 and its lung cancer module (EORTC QLQ-LC13). A total of 166 patients in the crizotinib arm and 163 patients in the chemotherapy arm had completed the EORTC QLQ-C30 and LC13 questionnaires at baseline and at least 1 postbaseline visit. Significantly greater improvement in global QOL was observed in the crizotinib arm compared to the chemotherapy arm (overall difference in change from baseline scores 13.8; p-value <0.0001).

Time to Deterioration (TTD) was prespecified as the first occurrence of a ≥10-point increase in scores from baseline in symptoms of pain in chest, cough, or dyspnoea as assessed by EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib resulted in symptom benefits by significantly prolonging TTD compared to chemotherapy (median 2.1 months versus 0.5 months; HR=0.59; 95% CI: 0.45, 0.77; Hochberg-adjusted log-rank 2-sided p-value =0.0005).

Previously treated ALK-positive advanced NSCLC –randomised Phase 3 Study 1007
The efficacy and safety of crizotinib for the treatment of patients with ALK-positive metastatic NSCLC, who had received previous systemic treatment for advanced disease, were demonstrated in a global, randomised, open-label Study 1007.

The full analysis population included 347 patients with ALK positive advanced NSCLC as identified by FISH prior to randomisation. One hundred seventy-three (173) patients were randomised to crizotinib and 174 patients were randomised to chemotherapy (either pemetrexed or docetaxel). The demographic and disease characteristics of the overall study population were 56% female, median age of 50 years, baseline ECOG performance status 0 (39%) or 1 (52%), 52% White and 45% Asian, 4% current smokers, 33% past-smokers, and 63% never smokers, 93% metastatic, and 93% of patients' tumours were classified as adenocarcinoma histology.

Patients could continue treatment as assigned beyond the time of RECIST-defined disease progression at the discretion of the investigator if the patient was perceived to be experiencing clinical benefit. Fifty-eight of 84 (69%) patients treated with crizotinib and 17 of 119 (14%) patients treated with chemotherapy continued treatment for at least 3 weeks after objective disease progression. Patients randomised to chemotherapy could crossover to receive crizotinib upon RECIST-defined disease progression confirmed by IRR.

Crizotinib significantly prolonged PFS, the primary objective of the study, compared to chemotherapy as assessed by IRR. The PFS benefit of crizotinib was consistent across subgroups of baseline patient characteristics such as age, gender, race, smoking class, time since diagnosis, ECOG performance status, presence of brain metastases and prior EGFR TKI therapy.

Efficacy data from Study 1007 are summarised in Table 5, and the Kaplan-Meier curves for PFS and OS are shown in Figure 3 and 4, respectively.

Table 5. Efficacy results from randomised Phase 3 Study 1007 (full analysis population) in patients with previously treated ALK-positive advanced NSCLC*

Response Parameter	**Crizotinib N=173**	**Chemotherapy N=174**
Progression-Free Survival (Based on IRR)		
Number with event, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Type of event, n (%)		
Progressive Disease	84 (49%)	119 (68%)
Death without objective progression	16 (9%)	8 (5%)
Median PFS in months (95% CI)	7.7 (6.0, 8.8)	3.0[a] (2.6, 4.3)
HR (95% CI)[b]	0.49 (0.37, 0.64)	
p-value[c]	<0.0001	
Overall Survival[d]		
Number of deaths, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Median OS in months (95% CI)	21.7 (18.9, 30.5)	21.9 (16.8, 26.0)
HR (95% CI)[b]	0.85 (0.66, 1.10)	
p-value[c]	0.1145	
6-Month Survival Probability,[e] % (95% CI)	86.6 (80.5, 90.9)	83.8 (77.4, 88.5)
1-Year Survival Probability,[e] % (95% CI)	70.4 (62.9, 76.7)	66.7 (59.1, 73.2)
Objective Response Rate (Based on IRR)		
Objective Response Rate % (95% CI)	65% (58, 72)	20%[f] (14, 26)
p-value[g]	<0.0001	
Duration of Response		
Median[e], Months (95% CI)	7.4 (6.1, 9.7)	5.6 (3.4, 8.3)

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IRR=independent radiology review; N/n=number of patients; PFS=progression-free survival; OS=overall survival.

* PFS, Objective Response Rate and Duration of Response are based on the data cutoff date of 30 March 2012; OS is based on the data cutoff date of 31 August 2015.

a. The median PFS times were 4.2 months (95% CI: 2.8, 5.7) for pemetrexed (HR=0.59; p-value=0.0004 for crizotinib compared with pemetrexed) and 2.6 months (95% CI: 1.6, 4.0) for docetaxel (HR=0.30; p-value <0.0001 for crizotinib compared with docetaxel).

b. Based on the Cox proportional hazards stratified analysis.

c. Based on the stratified log-rank test (1-sided).

d. Updated based on final OS analysis. Final OS analysis was not adjusted for the potentially confounding effects of crossover (154 [89%] patients received subsequent crizotinib treatment).

e. Estimated using the Kaplan-Meier method.

f. ORRs were 29% (95% CI: 21, 39) for pemetrexed (p-value <0.0001 compared with crizotinib) and 7% (95% CI: 2, 16) for docetaxel (p-value <0.0001 compared with crizotinib).

g. Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (2-sided).

Figure 3. **Kaplan-Meier curves for progression-free survival (based on IRR) by treatment arm in randomised Phase 3 Study 1007 (full analysis population) in patients with previously treated ALK-positive advanced NSCLC**

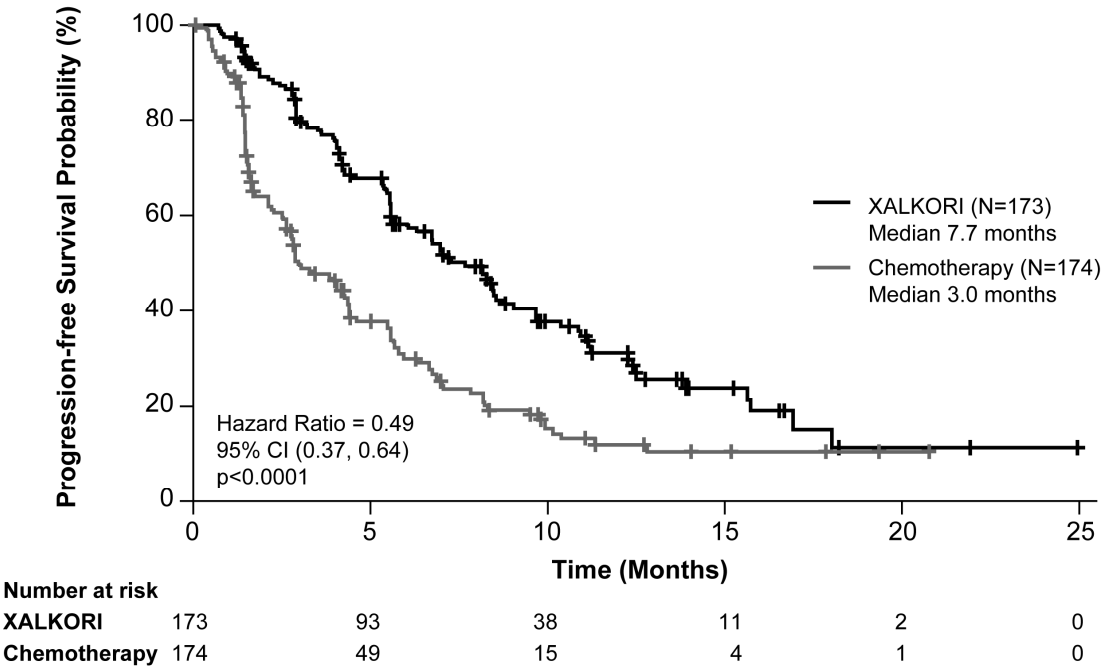
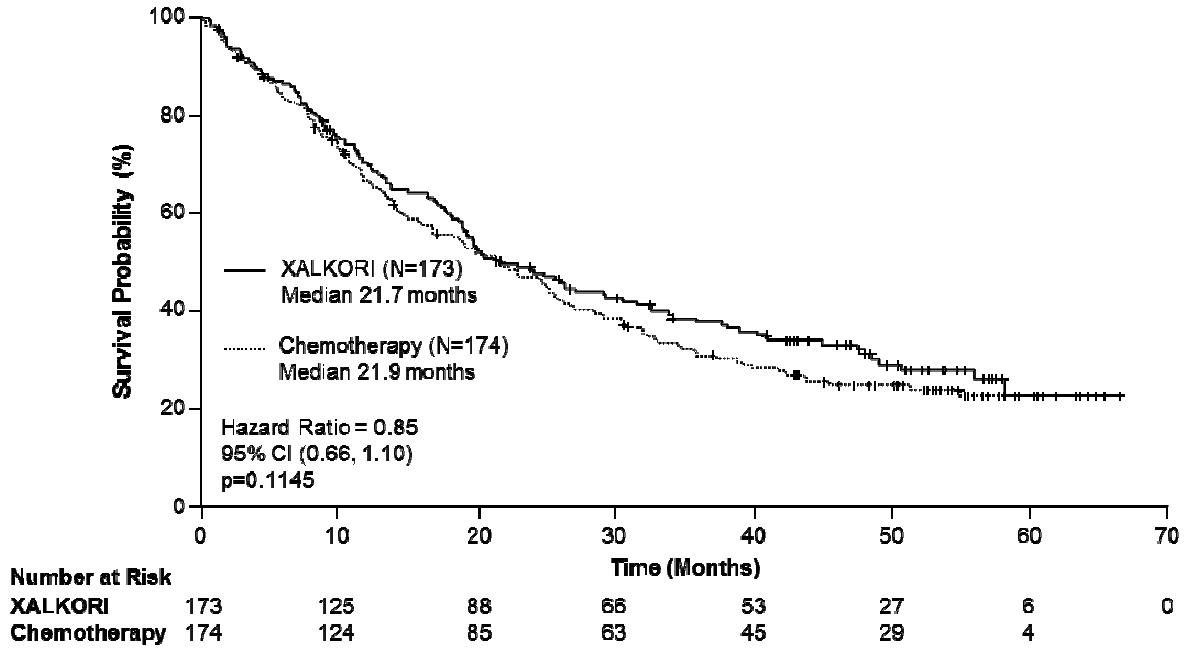


Figure 4. **Kaplan-Meier curves for overall survival by treatment arm in randomised Phase 3 Study 1007 (full analysis population) in patients with previously treated ALK-positive advanced NSCLC**



Fifty-two (52) patients treated with crizotinib and 57 chemotherapy-treated patients with previously treated or untreated asymptomatic brain metastases were enrolled in randomised Phase 3 Study 1007. Intracranial Disease Control Rate (IC-DCR) at 12 weeks was 65% and 46% for crizotinib and chemotherapy-treated patients, respectively.

Patient-reported symptoms and global QOL were collected using the EORTC QLQ-C30 and its lung cancer module (EORTC QLQ-LC13) at baseline (Day 1 Cycle 1) and Day 1 of each subsequent treatment cycle. A

total of 162 patients in the crizotinib arm and 151 patients in the chemotherapy arm had completed the EORTC QLQ-C30 and LC13 questionnaires at baseline and at least 1 post-baseline visit.

Crizotinib resulted in symptoms benefit by significantly prolonging time to deterioration (median 4.5 months versus 1.4 months) in patients who reported symptoms of pain in chest, dyspnoea, or cough, compared to chemotherapy (HR 0.50; 95% CI: 0.37, 0.66; Hochberg adjusted log-rank 2-sided p-value <0.0001).

Crizotinib showed a significantly greater improvement from baseline compared to chemotherapy in alopecia (Cycles 2 to 15; p-value <0.05), cough (Cycles 2 to 20; p-value <0.0001), dyspnoea (Cycles 2 to 20; p-value <0.0001), haemoptysis (Cycles 2 to 20; p-value <0.05), pain in arm or shoulder (Cycles 2 to 20; p-value <0.0001), pain in chest (Cycles 2 to 20; p-value <0.0001), and pain in other parts (Cycles 2 to 20; p-value <0.05). Crizotinib resulted in a significantly lower deterioration from baseline in peripheral neuropathy (Cycles 6 to 20; p-value <0.05), dysphagia (Cycles 5 to 11; p-value <0.05) and sore mouth (Cycle 2 to 20; p-value <0.05) compared to chemotherapy.

Crizotinib resulted in overall global quality of life benefits with a significantly greater improvement from baseline observed in the crizotinib arm compared to the chemotherapy arm (Cycles 2 to 20; p-value <0.05).

Single-arm studies in ALK-positive advanced NSCLC
The use of single-agent crizotinib in the treatment of ALK-positive advanced NSCLC was investigated in 2 multinational, single-arm studies (Studies 1001 and 1005). Of the patients enrolled in these studies, the patients described below had received prior systemic therapy for locally advanced or metastatic disease. The primary efficacy endpoint in both studies was objective response rate (ORR) according to RECIST.

A total of 149 ALK-positive advanced NSCLC patients, including 125 patients with previously treated ALK-positive advanced NSCLC, were enrolled into Study 1001 at the time of data cutoff for PFS and ORR analysis. The demographic and disease characteristics were 50% female, median age of 51 years, baseline ECOG performance status of 0 (32%) or 1 (55%), 61% White and 30% Asian, less than 1% were current smokers, 27% former-smokers, 72% never smokers, 94% metastatic, and 98% of the cancers were classified as adenocarcinoma histology. The median duration of treatment was 42 weeks.

A total of 934 patients with ALK-positive advanced NSCLC were treated with crizotinib in Study 1005 at the time of data cutoff for PFS and ORR analysis. The demographic and disease characteristics were 57% female, median age of 53 years, baseline ECOG performance status of 0/1 (82%) or 2/3 (18%), 52% White and 44% Asian, 4% current smokers, 30% former smokers, 66% never smokers, 92% metastatic, and 94% of the cancers were classified as adenocarcinoma histology. The median duration of treatment for these patients was 23 weeks. Patients could continue treatment beyond the time of RECIST-defined disease progression at the discretion of the investigator. Seventy-seven of 106 patients (73%) continued crizotinib treatment for at least 3 weeks after objective disease progression.

Efficacy data from Studies 1001 and 1005 are provided in Table 6.

Table 6: ALK-positive advanced NSCLC efficacy results from Studies 1001 and 1005

Efficacy Parameter	Study 1001	Study 1005
	N=125[a]	**N=765**[a]
Objective Response Rate[b] [% (95% CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Time to Tumour Response [median (range)] weeks	7.9 (2.1, 39.6)	6.1 (3, 49)
Duration of Response[c] [median (95% CI)] weeks	48.1 (35.7, 64.1)	47.3 (36, 54)
Progression-Free Survival[c] [median (95% CI)] months	9.2 (7.3, 12.7)	7.8 (6.9, 9.5)[d]
	N=154[e]	**N=905**[e]
Number of deaths, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Overall Survival[c] [median (95% CI)] months	28.9 (21.1, 40.1)	21.5 (19.3, 23.6)

Abbreviations: CI=confidence interval; N/n=number of patients.
a. Per data cutoff dates 01 June 2011 (Study 1001) and 15 February 2012 (Study 1005).
b. Three patients were not evaluable for response in Study 1001, and 42 patients were not evaluable for response in Study 1005.
c. Estimated using the Kaplan-Meier method.
d. PFS data from Study 1005 included 807 patients in the safety analysis population who were identified by the FISH assay (data cutoff date 15 February 2012).
e. Per data cutoff date 30 November 2013.

ROS1-Positive Advanced NSCLC
The use of single-agent crizotinib in the treatment of ROS1-positive advanced NSCLC was investigated in multicenter, multinational, single-arm Study 1001. A total of 53 ROS1-positive advanced NSCLC patients were enrolled in the study at the time of data cutoff, including 46 patients with previously treated ROS1-positive advanced NSCLC and a limited number of patients (N=7) who had no prior systemic treatment. The primary efficacy endpoint was ORR according to RECIST. Secondary endpoints included TTR, DR, PFS, and OS. Patients received crizotinib 250 mg orally twice daily.

The demographic characteristics were 57% female; median age 55 years; baseline ECOG performance status of 0 or 1 (98%) or 2 (2%), 57% White and 40% Asian; 25% former smokers, and 75% never smokers. The disease characteristics were 91% metastatic, 96% adenocarcinoma histology, and 13% with no prior systemic therapy for metastatic disease.

In Study 1001, patients were required to have advanced ROS1-positive advanced NSCLC prior to entering the clinical trial. For most patients, ROS1-positive NSCLC was identified by FISH. The median duration of treatment was 101 weeks. There were 5 complete responses and 32 partial responses for an ORR of 70% (95% CI: 56%, 82%). The median DR was not reached (95% CI: 15.2 months, NR). Fifty-one percent of objective tumour responses were achieved during the first 8 weeks of treatment. The median PFS at the time of data cutoff was 19.3 months (95% CI: 14.8, NR). Overall survival data were not mature at the time of data cutoff.

Efficacy data from ROS1-positive advanced NSCLC patients from Study 1001 are provided in Table 7.

Table 7. ROS1-positive advanced NSCLC efficacy results from Study 1001

Efficacy Parameter	Study 1001 N=53[a]
Objective Response Rate [% (95% CI)]	70 (56, 82)
Time to Tumour Response [median (range)] weeks	8 (4, 32)
Duration of Response[b] [median (95% CI)] weeks	NR (15.2, NR)
Progression-Free Survival[b] [median (95% CI)] months	19.3 (14.8, NR)

Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of patients; NR=not reached.
a. Per data cutoff date 30 November 2014.
b. Estimated using the Kaplan-Meier method.

Non-adenocarcinoma histology

Twenty-one patients with previously untreated and 12 patients with previously treated advanced ALK-positive non-adenocarcinoma histology NSCLC were enrolled in randomised Phase 3 Studies 1014 and 1007, respectively. The subgroups in these studies were too small to draw reliable conclusions. Of note, no patients with SCC histology were randomised in the crizotinib arm in Study 1007 and no patients with SCC were enrolled in Study 1014 due to pemetrexed-based regimen being used as a comparator.

Information is available from 45 response-evaluable patients with previously treated non-adenocarcinoma NSCLC (including 22 patients with SCC) in Study 1005. Partial responses were observed in 20 of 45 patients with non-adenocarcinoma NSCLC for an ORR of 44%, and 9 of 22 patients with SCC NSCLC for an ORR of 41%, both of which were less than the ORR reported in Study 1005 (54%) for all patients.

Re-treatment with crizotinib

No safety and efficacy data are available on re-treatment with crizotinib of patients who received crizotinib in previous lines of therapy.

Elderly

Of 171 ALK-positive NSCLC patients treated with crizotinib in randomised Phase 3 Study 1014, 22 (13%) were 65 years or older, and of 109 ALK-positive patients treated with crizotinib who crossed over from chemotherapy arm, 26 (24%) were 65 years or older. Of 172 ALK-positive patients treated with crizotinib in randomised Phase 3 Study 1007, 27 (16%) were 65 years or older. Of 154 and 1063 ALK-positive NSCLC patients in single arm studies 1001 and 1005, 22 (14%) and 173 (16%) were 65 years or older, respectively. In ALK-positive NSCLC patients, the frequency of adverse reactions was generally similar for patients <65 years of age and patients ≥65 years of age with the exception of oedema and constipation, which were reported with greater frequency (≥15% difference) in Study 1014 among patients treated with crizotinib ≥65 years of age. No patients in the crizotinib arm of randomised Phase 3 Studies 1007 and 1014, and single arm Study 1005 were >85 years. There was one ALK-positive patient >85 years old out of 154 patients in single-arm Study 1001 (see also section 4.2 and 5.2). Of the 53 ROS1-positive NSCLC patients in single arm Study 1001, 15 (28%) were 65 years or older. There were no ROS1-positive patients >85 years old in Study 1001.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with XALKORI in all subsets of the paediatric population in NSCLC (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral single dose administration in the fasted state, crizotinib is absorbed with median time to achieve peak concentrations of 4 to 6 hours. With twice daily dosing, steady state was achieved within 15 days. The absolute bioavailability of crizotinib was determined to be 43% following the administration of a single 250 mg oral dose.

A high-fat meal reduced crizotinib AUC_{inf} and C_{max} by approximately 14% when a 250 mg single dose was given to healthy volunteers. Crizotinib can be administered with or without food (see section 4.2).

Distribution

The geometric mean volume of distribution (Vss) of crizotinib was 1772 L following intravenous administration of a 50 mg dose, indicating extensive distribution into tissues from the plasma.

Binding of crizotinib to human plasma proteins *in vitro* is 91% and is independent of medicinal product concentration. *In vitro* studies suggest that crizotinib is a substrate for P-glycoprotein (P-gp).

Biotransformation

In vitro studies demonstrated that CYP3A4/5 were the major enzymes involved in the metabolic clearance of crizotinib. The primary metabolic pathways in humans were oxidation of the piperidine ring to crizotinib lactam and *O*-dealkylation, with subsequent Phase 2 conjugation of *O*-dealkylated metabolites.

In vitro studies in human liver microsomes demonstrated that crizotinib is a time-dependent inhibitor of CYP2B6 and CYP3A (see section 4.5). *In vitro* studies indicated that clinical drug-drug interactions are unlikely to occur as a result of crizotinib-mediated inhibition of the metabolism of medicinal products that are substrates for CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 or CYP2D6.

In vitro studies showed that crizotinib is a weak inhibitor of UGT1A1 and UGT2B7 (see section 4.5). However, *in vitro* studies indicated that clinical drug-drug interactions are unlikely to occur as a result of crizotinib-mediated inhibition of the metabolism of drugs that are substrates for UGT1A4, UGT1A6, or UGT1A9.

In vitro studies in human hepatocytes indicated that clinical drug-drug interactions are unlikely to occur as a result of crizotinib-mediated induction of the metabolism of medicinal products that are substrates for CYP1A2.

Elimination

Following single doses of crizotinib, the apparent plasma terminal half-life of crizotinib was 42 hours in patients.

Following the administration of a single 250 mg radiolabeled crizotinib dose to healthy subjects, 63% and 22% of the administered dose was recovered in faeces and urine, respectively. Unchanged crizotinib represented approximately 53% and 2.3% of the administered dose in faeces and urine, respectively.

Coadministration with medicinal products that are substrates of transporters

Crizotinib is an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) *in vitro*. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered medicinal products that are substrates of P-gp (see section 4.5).

Crizotinib is an inhibitor of OCT1 and OCT2 *in vitro*. Therefore, crizotinib may have the potential to increase plasma concentrations of coadministered drugs that are substrates of OCT1 or OCT2 (see section 4.5).

In vitro, crizotinib did not inhibit the human hepatic uptake transport proteins organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 or OATP1B3 or the renal uptake transport proteins organic anion transporter (OAT)1 or OAT3 at clinically relevant concentrations. Therefore, clinical drug-drug interactions are unlikely to occur as a result of crizotinib-mediated inhibition of the hepatic or renal uptake of medicinal products that are substrates for these transporters.

Effect on other transport proteins

In vitro, crizotinib is not an inhibitor of BSEP at clinically relevant concentrations.

Pharmacokinetics in special patient groups

Hepatic insufficiency
As crizotinib is extensively metabolized in the liver, hepatic impairment is likely to increase plasma crizotinib concentrations. However, crizotinib has not been studied in patients with hepatic impairment. Clinical studies that were conducted excluded patients with ALT or AST >2.5 × ULN or, if due to underlying malignancy, >5.0 × ULN or with total bilirubin >1.5 × ULN (see section 4.2). The population

pharmacokinetic analysis using the data from these studies indicated that baseline total bilirubin or AST levels, did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of crizotinib.

Renal insufficiency
Patients with mild ($60 \leq CL_{cr} < 90$ mL/min) and moderate ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min) renal impairment were enrolled in single-arm Studies 1001 and 1005. The effect of renal function as measured by baseline CL_{cr} on observed crizotinib steady-state trough concentrations ($C_{trough, ss}$) was evaluated. In Study 1001, the adjusted geometric mean of plasma $C_{trough, ss}$ in mild (N=35) and moderate (N=8) renal impairment patients were 5.1% and 11% higher, respectively, than those in patients with normal renal function. In Study 1005, the adjusted geometric mean $C_{trough, ss}$ of crizotinib in mild (N=191) and moderate (N=65) renal impairment groups were 9.1% and 15% higher, respectively, than those in patients with normal renal function. In addition, the population pharmacokinetic analysis using data from Studies 1001, 1005 and 1007 indicated CL_{cr} did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of crizotinib. Due to the small size of the increases in crizotinib exposure (5%-15%), no starting dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment.

After a single 250 mg dose in subjects with severe renal impairment ($CL_{cr} < 30$ mL/min) not requiring peritoneal dialysis or haemodialysis, crizotinib AUC and C_{max} increased by 79% and 34%, respectively, compared to those with normal renal function. An adjustment of the dose of crizotinib is recommended when administering crizotinib to patients with severe renal impairment not requiring peritoneal dialysis or haemodialysis (see sections 4.2 and 4.4).

Age
Based on the population pharmacokinetic analysis of data from Studies 1001, 1005, and 1007, age has no effect on crizotinib pharmacokinetics (see sections 4.2 and 5.1).

Body weight and gender
Based on the population pharmacokinetic analysis of data from Studies 1001, 1005 and 1007, there was no clinically meaningful effect of body weight or gender on crizotinib pharmacokinetics.

Ethnicity
Based on the population pharmacokinetic analysis of data from Studies 1001, 1005 and 1007, the predicted steady state AUC (95% CI) was 23%-37% higher in Asian patients (N=523) than in non-Asian patients (N=691).

In studies in patients with ALK-positive advanced NSCLC (N=1669), the following adverse reactions were reported with an absolute difference of ≥10% in Asian patients (N=753) than in non-Asian patients (N=916): elevated transaminases, decreased appetite, neutropenia, and leukopenia. No adverse drug reactions were reported with an absolute difference of ≥15%.

Geriatric
Limited data are available in this subgroup of patients (see sections 4.2 and 5.1). Based on the population pharmacokinetic analysis of data in Studies 1001, 1005 and 1007, age has no effect on crizotinib pharmacokinetics.

Cardiac electrophysiology

The QT interval prolongation potential of crizotinib was assessed in patients with either ALK-positive or ROS1-positive NSCLC who received crizotinib 250 mg twice daily. Serial ECGs in triplicate were collected following a single dose and at steady state to evaluate the effect of crizotinib on QT intervals. Thirty-four of 1619 patients (2.1%) with at least 1 postbaseline ECG assessment were found to have QTcF ≥500 msec, and 79 of 1585 patients (5.0%) with a baseline and at least 1 postbaseline ECG assessment had an increase from baseline QTcF ≥60 msec by automated machine-read evaluation of ECG (see section 4.4).

An ECG substudy using blinded manual ECG measurements was conducted in 52 ALK-positive NSCLC patients who received crizotinib 250 mg twice daily. Eleven (21%) patients had an increase from Baseline in QTcF value ≥30 to <60 msec and 1 (2%) patient had an increase from Baseline in QTcF value of ≥60 msec. No patients had a maximum QTcF ≥480 msec. The central tendency analysis indicated that all upper limits of the 90% CI for the LS mean change from Baseline in QTcF at all Cycle 2 Day 1 time points were <20 msec. A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis suggested a relationship between crizotinib plasma concentration and QTc. In addition, a decrease in heart rate was found to be associated with increasing crizotinib plasma concentration (see section 4.4), with a maximum mean reduction of 17.8 beats per minute (bpm) after 8 hours on Cycle 2 Day 1.

5.3 Preclinical safety data

In rat and dog repeat-dose toxicity studies up to 3-month duration, the primary target organ effects were related to the gastrointestinal (emesis, faecal changes, congestion), haematopoietic (bone marrow hypocellularity), cardiovascular (mixed ion channel blocker, decreased heart rate and blood pressure, increased LVEDP, QRS and PR intervals, and decreased myocardial contractility), or reproductive (testicular pachytene spermatocyte degeneration, single-cell necrosis of ovarian follicles) systems. The No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL) for these findings were either subtherapeutic or up to 2.6-fold human clinical exposure based on AUC. Other findings included an effect on the liver (elevation of liver transaminases) and retinal function, and potential for phospholipidosis in multiple organs without correlative toxicities.

Crizotinib was not mutagenic *in vitro* in the bacterial reverse mutation (Ames) assay. Crizotinib was aneugenic in an *in vitro* micronucleus assay in Chinese Hamster Ovary cells and in an *in vitro* human lymphocyte chromosome aberration assay. Small increases of structural chromosomal aberrations at cytotoxic concentrations were seen in human lymphocytes. The NOAEL for aneugenicity was approximately 1.8-fold human clinical exposure based on AUC.

Carcinogenicity studies with crizotinib have not been performed.

No specific studies with crizotinib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility; however, crizotinib is considered to have the potential to impair reproductive function and fertility in humans based on findings in repeat-dose toxicity studies in the rat. Findings observed in the male reproductive tract included testicular pachytene spermatocyte degeneration in rats given ≥50 mg/kg/day for 28 days (approximately 1.1-fold human clinical exposure based on AUC). Findings observed in the female reproductive tract included single-cell necrosis of ovarian follicles of a rat given 500 mg/kg/day for 3 days.

Crizotinib was not shown to be teratogenic in pregnant rats or rabbits. Post-implantation loss was increased at doses ≥50 mg/kg/day (approximately 0.4 times the AUC at the recommended human dose) in rats, and reduced fetal body weights were considered adverse effects in the rat and rabbit at 200 and 60 mg/kg/day, respectively (approximately 1.2-fold human clinical exposure based on AUC).

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 3.3 times human clinical exposure based on AUC). Other toxicities of potential concern to paediatric patients have not been evaluated in juvenile animals.

The results of an *in vitro* phototoxicity study demonstrated that crizotinib may have phototoxic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content
Colloidal anhydrous silica
Microcrystalline cellulose,
Anhydrous calcium hydrogen phosphate

Sodium starch glycolate (Type A)
Magnesium stearate

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Printing ink
Shellac
Propylene glycol
Potassium hydroxide
Black iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

XALKORI 200 mg hard capsules
HDPE bottles with a polypropylene closure containing 60 hard capsules.
PVC-foil blisters containing 10 hard capsules.

Each carton contains 60 hard capsules.

XALKORI 250 mg hard capsules
HDPE bottles with a polypropylene closure containing 60 hard capsules.
PVC-foil blisters containing 10 hard capsules.

Each carton contains 60 hard capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

XALKORI 200 mg hard capsules
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg hard capsules
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 October 2012
Date of latest renewal: 29 July 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

11/2016

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Ref: XI 21_0

欧州製品特性概要の 4.1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤は，未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性進行非小細胞肺癌（NSCLC）と診断された成人の一次治療に用いる。

本剤は，治療歴のある ALK 陽性進行 NSCLC と診断された成人の治療に用いる。

本剤は，ROS1 陽性進行 NSCLC と診断された成人の治療に用いる。

4.2. 用法・用量

本剤による治療は，抗がん剤の使用に十分な経験のある医師が行い，監督すること。

ALK および ROS1 検査

本剤による治療のために患者を選択するには，正確かつ検証された ALK または ROS1 検査法が必要である（臨床試験で使用した検査法については 5.1 項を参照）。

本剤による治療を開始する前に，ALK または ROS1 陽性 NSCLC であることを確認すること。

評価は，使用する特定の手法に習熟していることが確認された検査施設によって行われなければならない（4.4 項参照）。

用量

本剤は，250 mg を 1 日 2 回（1 日 500 mg），継続して投与することが推奨される。

飲み忘れた場合，次回の服用まで 6 時間以上あれば，気づき次第直ちに服用する。6 時間未満であれば，飲み忘れた分を服用してはならない。飲み忘れた分を埋め合わせるために一度に 2 回分を服用してはならない。

用量調節

各患者の安全性および忍容性に応じて，休薬または減量が必要となることがある。臨床試験全体で本剤の投与を受けた ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者 1722 例において，休薬に至った主な副作用（3%以上）は好中球減少症，トランスアミナーゼ上昇，嘔吐および悪心であった。減量に至った主な副作用（3%以上）は，トランスアミナーゼ上昇および好中球減少症であった。減量が必要な場合には，本剤の用量を 200 mg 1 日 2 回に減量すること。さらに減量が必要な場合は，各患者の安全性および忍容性に応じて，250 mg 1 日 1 回に変更すること。血液毒性および非血液毒性が発現した場合の減量方法を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1　　本剤の用量変更（血液毒性 [a, b]）

CTCAE[c] グレード	本剤の投与方法
グレード 3	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じ投与方法で投与を再開する。
グレード 4	グレード 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は 200 mg 1 日 2 回から投与を再開する。[d]

a. リンパ球減少症を除く（日和見感染などの臨床事象が併発しない場合に限る）。
b. 好中球減少症または白血球減少症を発現した患者については，4.4 項および 4.8 項を参照。
c. 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
d. 再発が認められた場合は，グレード 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は 250 mg 1 日 1 回から投与を再開する。さらにグレード 4 の再発が認められた場合は，本剤の投与を中止する。

Table 2　　本剤の用量変更（非血液毒性）

CTCAE[a] グレード	本剤の投与方法
グレード 1 以下の総ビリルビン増加を伴うグレード 3 またはグレード 4 の ALT または AST の増加	グレード 1 以下またはベースラインに回復するまで休薬する。回復後は 250 mg 1 日 1 回から投与を再開し，臨床的忍容性が示されれば 200 mg 1 日 2 回に増量する。[b]
グレード 2, 3 または 4 の総ビリルビン増加を伴うグレード 2, 3 または 4 の ALT または AST の増加（胆汁うっ滞または溶血がある場合を除く）	投与を中止する。
ILD・肺臓炎（グレードを問わない）	ILD・肺臓炎が疑われる場合は休薬し，本剤投与に関連した ILD・肺臓炎と診断された場合は投与を中止する。[c]
グレード 3 の QTc 延長	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。検査を行い，必要であれば電解質を正常化させてから，200 mg 1 日 2 回から投与を再開する。[b]
グレード 4 の QTc 延長	投与を中止する。
グレード 2 またはグレード 3 の徐脈 [c, d]（症候性であり，重度かつ医学的に重要と考えられ，医学的介入を要する）	グレード 1 以下または心拍数 60 bpm 以上に回復するまで休薬する。 徐脈を起こすことが知られている併用薬および降圧剤の評価を行う。 原因となった併用薬を特定し，投与を中止したか用量を変更した場合は，グレード 1 以下または心拍数 60 bpm 以上に回復してから，休薬前の用量で投与を再開する。 原因となった併用薬を特定できなかった場合または原因となった併用薬の投与を中止しなかったか用量を変更しなかった場合は，グレード 1 以下または心拍数 60 bpm 以上に回復してから，減量して投与を再開する。

CTCAE[a] グレード	本剤の投与方法
グレード 4 の徐脈[c, d, e]（生命を脅かす転帰，緊急介入を要する）	原因となった併用薬を特定できなかった場合は，投与を中止する。 原因となった併用薬を特定し，投与を中止したか用量を調節した場合は，グレード 1 以下または心拍数 60 bpm 以上に回復してから 250 mg 1 日 1 回から投与を再開し，頻回にモニタリングする。
グレード 4 の眼障害（視力喪失）	重度の視力喪失を評価している間は投与を中止する。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，
ILD：間質性肺疾患，QTc：心拍数で補正した QT 間隔
a. 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
b. さらにグレード 3 以上の再発が認められた場合は，本剤の投与を中止する。4.4 項および 4.8 項を参照。
c. 4.4 項および 4.8 項を参照。
d. 心拍数が 60 bpm 未満。
e. 再発が認められた場合は投与を中止する。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の試験は実施していない。実施した臨床試験では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)またはアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超えている患者もしくは原疾患である悪性腫瘍が原因の場合は ULN の 5.0 倍を超えているか総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えている患者を除外した。軽度および中等度の肝機能障害を有する患者については，本剤の投与は慎重に行うこと。本剤は，重度の肝機能障害を有する患者には使用しないこと（4.3，4.4 および 4.8 項参照）。

腎機能障害

軽度［クレアチニンクリアランス（CLcr）が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満］または中等度（CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）の腎機能障害を有する患者については，ポピュレーション薬物動態解析を行ったところ，これらの患者では本剤の定常状態の曝露量に臨床的に意義のある変化は示されなかったことから，開始用量の調節は推奨されない。重度の腎機能障害（CLcr が 30 mL/min 未満）を有する患者では，血漿中の本剤の濃度が上昇するおそれがある。腹膜透析または血液透析を必要としない重度の腎機能障害を有する患者には，本剤の開始用量を 250 mg 1 日 1 回の経口投与とすること。4 週間以上投与後，それぞれの患者の安全性および忍容性に応じて，200 mg 1 日 2 回に増量することができる（4.4 項および 5.2 項参照）。

高齢者

開始用量の調節は必要ない（5.1 項および 5.2 項参照）。

小児

小児患者に対する本剤の安全性および有効性は確立していない。データは得られていない。

用法

本カプセルはそのまま，砕いたり，溶かしたり，開けたりせずに，なるべく水で服用する。食事の有無に関わらず服用できる。グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースは，本剤の血漿中濃度を上昇させるおそれがあるため，避けること。セント・ジョーンズ・ワートは，本剤の血漿中濃度を低下させるおそれがあるため，避けること（4.5 項参照）。

4.3. 禁忌

本剤または 6.1 項に示す添加剤に対して過敏症を有する患者

重度の肝機能障害を有する患者（4.2，4.4 および 4.8 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

ALK および ROS1 状態の評価

患者の ALK または ROS1 の状態を評価する際は，偽陰性または偽陽性と判定することを避けるため，十分に検証された頑健な手法を用いることが重要である。

肝毒性

臨床試験全体で，本剤の投与を受けた患者に薬剤誘発性の肝毒性（致死的な転帰をたどった症例を含む）が認められた（4.8 項参照）。本剤は，重度の肝機能障害（ALT や AST にかかわらず，総ビリルビンが ULN の 3 倍を超えている患者を含む）を有する患者には使用しないこと（4.2，4.3 および 4.8 項参照）。投与開始後 2 ヵ月間は週 1 回，その後は月 1 回および臨床上の必要性に応じて，ALT，AST，総ビリルビンなどの肝機能検査値をモニタリングし，グレード 2，3 および 4 の増加が認められた場合は，さらに頻回に検査を行うこと。トランスアミナーゼ上昇を発現した患者については，4.2 項を参照すること。

間質性肺疾患・肺臓炎

本剤の投与を受けている患者では，重度，生命を脅かすまたは致死的な間質性肺疾患（ILD）・肺臓炎が発現するおそれがある。ILD・肺臓炎が示唆される呼吸器症状のある患者については，モニタリングを行うこと。ILD・肺臓炎が疑われる場合は休薬すること。次のような ILD 様状態にある患者の鑑別診断においては，薬剤誘発性の ILD・肺臓炎を考慮すること：肺臓炎，放射線性肺臓炎，過敏性肺臓炎，間質性肺臓炎，肺線維症，急性呼吸窮迫症候群（ARDS），胞隔炎，肺浸潤，肺炎，肺水腫，慢性閉塞性肺疾患，胸水，誤嚥性肺炎，気管支炎，閉塞性細気管支炎および気管支拡張症。他に考えられる ILD・肺臓炎の原因を除外し，本剤投与に関連した ILD・肺臓炎と診断された患者については，本剤の投与を中止すること（4.2 項および 4.8 項参照）。

QT 間隔延長

臨床試験において，本剤の投与を受けた患者に，心室性頻脈性不整脈（トルサード ド ポアントなど）または突然死のリスクを上昇させるおそれのある QTc 延長が認められた（4.8 項および 5.2 項参照）。徐脈の既往歴のある患者，QTc 延長の既往歴または素因のある患者，抗不整脈剤または QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤を服用している患者，関連する心疾患また

は電解質障害の既往歴のある患者については，投与開始前に本剤のベネフィットと考え得るリスクを検討すること。このような患者には，本剤を慎重に投与し，心電図，電解質および腎機能を定期的にモニタリングしなければならない。本剤を使用する際は，心電図および電解質（カルシウム，マグネシウム，カリウムなど）を初回投与の可能な限り直前に測定し，特に嘔吐，下痢，脱水または腎機能障害が投与開始時に認められた場合には，心電図および電解質を定期的にモニタリングすることが推奨される。必要に応じて電解質を正常化させること。QTc がベースラインから 60 msec 以上延長したものの QTc が 500 msec 未満である場合は，本剤を休薬し，心臓専門医の助言を受けること。QTc が 500 msec 以上に延長した場合は，直ちに心臓専門医の助言を受けること。QTc 延長を発現した患者については，4.2 項，4.8 項および 5.2 項を参照。

徐脈

臨床試験において，本剤の投与を受けた患者の 13%に因果関係を問わない徐脈が認められた。本剤の投与を受けている患者では，症候性徐脈（失神，浮動性めまい，低血圧など）が発現するおそれがある。本剤が心拍数低下に最も大きな影響を与えるのは，投与開始から数週間後であることがある。症候性徐脈のリスクが上昇するため，可能な限り，本剤と徐脈を起こす他の薬剤（β遮断剤，ベラパミルやジルチアゼムなどの非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤，クロニジン，ジゴキシンなど）との併用は避けること。心拍数および血圧を定期的にモニタリングすること。無症候性徐脈の場合は，用量変更は必要ない。症候性徐脈を発現した患者の管理については，用量変更の項および副作用の項を参照すること（4.2 項および 4.8 項参照）。

心不全

本剤の臨床試験および市販後調査において，重度，生命を脅かすまたは致死的な心不全の副作用が認められた（4.8 項参照）。

心障害の既往歴の有無にかかわらず，本剤の投与を受けている患者については，心不全の徴候および症状（呼吸困難，浮腫および体液貯留による急激な体重増加）をモニタリングすること。このような症状が認められた場合は，必要に応じて，休薬，減量または投与中止を検討すること。

好中球減少症および白血球減少症

ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした本剤の臨床試験において，グレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が高い頻度（very common）（12%）で認められた。また，グレード 3 またはグレード 4 の白血球減少症が多く（common）（3%）認められた（4.8 項参照）。本剤の臨床試験において，発熱性好中球減少症が認められた患者は 0.5%未満であった。臨床上の必要性に応じて白血球百分率数を含む全血球数をモニタリングし，グレード 3 またはグレード 4 の異常が認められた場合または発熱や感染が発現した場合は，さらに頻回に検査を行うこと（4.2 項参照）。

消化管穿孔

本剤の臨床試験において，消化管穿孔の事象が認められた。また，本剤の市販後の使用において，消化管穿孔の死亡例が認められた（4.8 項参照）。

消化管穿孔のリスク（憩室炎の既往歴，消化管転移，消化管穿孔のリスクがあることが確認されている薬剤の併用など）のある患者には，本剤は慎重に使用すること。

消化管穿孔を発現した患者については，本剤の投与を中止すること。患者に消化管穿孔の初期徴候について説明し，発現した場合は速やかに受診するよう指導すること。

腎臓への影響

本剤の臨床試験において，血中クレアチニン増加とクレアチニンクリアランス減少が認められた。臨床試験および市販後に本剤を投与された患者において，腎不全および急性腎不全が報告された。致死的な転帰をたどった症例，血液透析を必要とした症例，およびグレード 4 の高カリウム血症の症例も認められた。ベースライン時および本剤投与中は患者の腎機能をモニタリングすることが推奨され，腎機能障害の危険因子または既往歴を有する患者には特に注意すること（4.8 項参照）。

腎機能障害

腹膜透析または血液透析を必要としないが重度の腎機能障害を有する患者では，本剤の用量を調節すること（4.2 項および 5.2 項参照）。

視覚系への影響

ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者（1722 例）を対象とした本剤の臨床試験で，視力喪失を伴うグレード 4 の視野欠損が 4 例（0.2%）に認められている。考え得る視力喪失の原因として，視神経萎縮および視神経障害が報告されている。

重度の視力喪失[片眼または両眼の最高矯正視力が 6/60 未満]が新たに発現した患者に対しては，本剤の投与を中止し（4.2 項参照），必要に応じて最高矯正視力，網膜写真，視野，光干渉断層撮影（OCT）などからなる眼科的評価を実施する。重度の視力喪失が認められた患者に対する本剤の投与再開に伴うリスクに関しては十分な情報が得られていない。本剤の投与再開を決定する際には患者へのベネフィットを考慮すること。

視覚障害が持続または悪化した場合は，眼科的評価が推奨される（4.8 項参照）。

薬物相互作用

本剤と強い CYP3A4 阻害剤または強いおよび中程度の CYP3A4 誘導剤との併用は避けること（4.5 項参照）。

本剤と治療域の狭い CYP3A4 の基質との併用は避けること（4.5 項参照）。本剤と徐脈を起こす他の薬剤，QT 間隔を延長させることが知られている薬剤または抗不整脈剤との併用は避けること［4.4 項（QT 間隔延長および徐脈）および 4.5 項参照］。

腺癌以外の組織型

扁平上皮癌（SCC）などの腺癌以外の組織型を有する ALK および ROS1 陽性 NSCLC 患者に関する情報はほとんど得られていない（5.1 項参照）。

4.6. 受胎能，妊婦，授乳婦等への影響

男性および女性における避妊

妊娠する可能性のある女性には，本剤の投与期間中は妊娠を避けるよう指導すること。

投与期間中および投与終了後少なくとも 90 日間は適切な避妊法を使用しなければならない（4.5 項参照）。

妊婦

妊婦に投与すると，本剤は胎児に影響を及ぼすおそれがある。動物を用いた試験では，生殖毒性が認められた（5.3 項参照）。

妊婦への本剤の使用に関するデータはない。母親の臨床症状により投与が必要とされない限り，本剤は妊娠中に使用しないこと。妊婦，本剤を服用中に妊娠した患者またはパートナーが妊娠している男性患者には，胎児に影響が及ぶおそれがあることを知らせること。

授乳婦

本剤およびその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。乳児に影響を及ぼすおそれがあるため，母親には本剤の服用中は授乳を避けるよう説明すること（5.3 項参照）。

受胎能

非臨床での安全性所見によると，本剤の投与により，男性および女性の受胎能に影響が及ぶおそれがある（5.3 項参照）。男女ともに，投与前に妊孕能温存に関する助言を受けなければならない。

4.7. 自動車の運転，機械の操作

本剤の服用中には，症候性徐脈（失神，浮動性めまい，低血圧など），視覚障害または疲労が生じるおそれがあるため，自動車の運転または機械の操作を行う際は，注意しなければならない（4.2，4.4 および 4.8 項）。

4.8. 副作用

安全性プロファイル

以下に示すデータは，2 つの無作為化第 3 相試験（1007 試験および 1014 試験）および 2 つの単群試験（1001 試験および 1005 試験）に参加した ALK 陽性進行 NSCLC 患者 1669 例および単群試験 1001 試験に参加した ROS1 陽性進行 NSCLC 患者 53 例の計 1722 例の本剤の投与経験から得られたものである（5.1 項参照）。これらの患者に 250 mg 1 日 2 回の開始用量を継続して経口投与した。1014 試験では，本剤群の患者（171 例）の治験薬投与期間の中央値は 47 週間であった。化学療法群から本剤投与にクロスオーバーした患者（109 例）の投与期間の中央値は 23 週間であった。1007 試験では，本剤群の患者（172 例）の治験薬投与期間の中央値は 48 週間であった。1001 試験（154 例）および 1005 試験（1063 例）の ALK 陽性 NSCLC 患者では，治験薬投与期間

の中央値はそれぞれ 57 週間および 45 週間であった。1001 試験の ROS1 陽性 NSCLC 患者（53 例）では，治験薬投与期間の中央値は 101 週間であった。

ALK または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者 1722 例における主な重篤な副作用は，肝毒性，ILD・肺臓炎，好中球減少症および QT 間隔延長であった（4.4 項参照）。ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者における主な副作用（25%以上）は，視覚障害，悪心，下痢，嘔吐，浮腫，便秘，トランスアミナーゼ上昇，疲労，食欲減退，浮動性めまいおよびニューロパチーであった。

副作用

2 つの無作為化第 3 相試験（1007 試験および 1014 試験）および 2 つの単群臨床試験（1001 試験および 1005 試験）で，本剤の投与を受けた ALK または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者 1722 例に認められた副作用を Table 3 に示す（5.1 項参照）。

休薬に至った主な副作用（3%以上，因果関係を問わない発現率）は，好中球減少症（11%），トランスアミナーゼ上昇（7%），嘔吐（5%）および悪心（4%）であった。減量に至った主な副作用（3%以上，因果関係を問わない発現率）は，トランスアミナーゼ上昇（4%）および好中球減少症（3%）であった。投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は 302 例（18%）に認められ，そのうち主な事象（1%以上）は間質性肺疾患（1%）およびトランスアミナーゼ上昇（1%）であった。

副作用を器官別大分類および発現率で分類し Table 3 に示した。発現率分類には次の規則を用いた：very common（10%以上），common（1%以上 10%未満），uncommon（0.1%以上 1%未満），rare（0.01%以上 0.1%未満），very rare（0.01%未満），不明（入手したデータから推定できない）。各発現率分類内では，副作用を重篤度の高い順に示した。

Table 3　　本剤の臨床試験で認められた副作用（1722 例）

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon
血液およびリンパ系障害	好中球減少症[a]（22%） 貧血[b]（15%） 白血球減少症[c]（15%）		
代謝および栄養障害	食欲減退（30%）	低リン酸血症（6%）	
神経系障害	ニューロパチー[d]（25%） 味覚異常（21%）		
眼障害	視覚障害[e]（63%）		
心臓障害	浮動性めまい[f]（26%） 徐脈[g]（13%）	心不全[h]（1%） 心電図 QT 延長（4%） 失神（3%）	
呼吸器，胸郭および縦隔障害		間質性肺疾患[i]（3%）	
胃腸障害	嘔吐（51%） 下痢（54%） 悪心（57%） 便秘（43%） 腹痛[j]（21%）	食道炎[k]（2%） 消化不良（8%）	消化管穿孔[l]（1%未満）

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon
肝胆道系障害	トランスアミナーゼ上昇[m]（32%）	血中アルカリホスファターゼ増加（7%）	肝不全（1%未満）
皮膚および皮下組織障害	発疹（13%）		
腎および尿路障害		腎嚢胞[n]（3%） 血中クレアチニン増加[o]（8%）	急性腎不全（<1%） 腎不全（<1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫[p]（47%） 疲労（30%）		
臨床検査		血中テストステロン減少[q]（2%）	

QT：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
同一の医学的概念または症状を示す事象用語は集約して同一の用語として Table 3 に報告した。以下のとおり，データカットオフ日までに試験で実際に報告され，関連する副作用に分類された用語を括弧内に示す。
a. 好中球減少症（発熱性好中球減少症，好中球減少症，好中球数減少）
b. 貧血（貧血，ヘモグロビン減少，低色素性貧血）
c. 白血球減少症（白血球減少症，白血球数減少）
d. ニューロパチー（灼熱感，異常感覚，蟻走感，歩行障害，知覚過敏，感覚鈍麻，筋緊張低下，運動機能障害，筋萎縮，筋力低下，神経痛，神経炎，末梢性ニューロパチー，神経毒性，錯感覚，末梢性運動ニューロパチー，末梢性感覚運動ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，腓骨神経麻痺，多発ニューロパチー，感覚障害，皮膚灼熱感）
e. 視覚障害（複視，光輪視，羞明，光視症，霧視，視力低下，視覚の明るさ，視力障害，視覚保続，硝子体浮遊物）
f. 浮動性めまい（平衡障害，浮動性めまい，体位性めまい，失神寸前の状態）
g. 徐脈（徐脈，心拍数減少，洞性徐脈）
h. 心不全（心不全，うっ血性心不全，駆出率減少，左室不全，肺水腫）。臨床試験全体（1722 例）で，本剤の投与を受けた 19 例（1.1%）にグレードを問わない心不全が認められ，そのうち 8 例（0.5%）はグレード 3 またはグレード 4 であり，3 例（0.2%）は致死的な転帰をたどった。
i. 間質性肺疾患（急性呼吸窮迫症候群，胞隔炎，間質性肺疾患，肺臓炎）
j. 腹痛（腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛）
k. 食道炎（食道炎，食道潰瘍）
l. 消化管穿孔（消化管穿孔，腸管穿孔，大腸穿孔）
m. トランスアミナーゼ上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝機能異常，肝機能検査異常，トランスアミナーゼ上昇）
n. 腎嚢胞（腎膿瘍，腎嚢胞，腎嚢胞出血，腎嚢胞感染）
o. 血中クレアチニン増加（血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス減少）
p. 浮腫（顔面浮腫，全身性浮腫，局所腫脹，限局性浮腫，浮腫，末梢性浮腫，眼窩周囲浮腫）
q. 血中テストステロン減少（血中テストステロン減少，性腺機能低下，続発性性腺機能低下）

主な副作用

肝毒性

臨床試験全体で，本剤の投与を受けた 1722 例のうち 0.1%に薬剤誘発性の致死的な転帰に至った肝毒性が認められた。本剤の投与を受けた患者の 1%未満に，アルカリホスファターゼの著しい増加を伴わない（ULN の 2 倍以下）ULN の 3 倍以上の ALT または AST の増加および ULN の 2 倍以上の総ビリルビンの増加が同時に認められた。

グレード 3 またはグレード 4 の ALT または AST の増加は，それぞれ 187 例（11%）および 95 例（6%）に認められた。トランスアミナーゼ上昇により投与中止が必要とされた患者は 17 例（1%）であったことから，これらの事象は，Table 2 に規定した用量変更により，おおむね管理可能であったことが示唆された（4.2 項参照）。無作為化第 3 相試験の 1014 試験では，グレード 3 またはグレード 4 の ALT および AST の増加が，本剤の投与を受けた患者のそれぞれ 15%および 8%，化学療法を受けた患者のそれぞれ 2%および 1%に認められた。無作為化第 3 相試験の 1007 試験では，グレード 3 またはグレード 4 の ALT および AST の増加が，本剤の投与を受けた患者のそれぞれ 18%および 9%，化学療法を受けた患者のそれぞれ 5%および 1%未満に認められた。

トランスアミナーゼ上昇は，おおむね投与開始後 2 ヵ月以内に認められた。ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象とした本剤の臨床試験全体で，グレード 1 またはグレード 2 のトランスアミナーゼ上昇の発現までの期間の中央値は 23 日であった。グレード 3 またはグレード 4 のトランスアミナーゼ上昇の発現までの期間の中央値は 43 日であった。

グレード 3 およびグレード 4 のトランスアミナーゼ上昇は，ほとんどが休薬により回復した。ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者（1722 例）を対象とした本剤の試験全体で，76 例（4%）に対してトランスアミナーゼ上昇による減量が行われた。投与の中止が必要とされた患者は 17 例（1%）であった。

本剤は，重度の肝機能障害を有する患者には使用しないこと（4.2，4.3 および 4.4 項参照）。

患者の肝毒性をモニタリングし，4.2 項および 4.4 項で推奨されているとおり管理すること。

胃腸への影響

因果関係を問わない主な胃腸関連の事象は，悪心（57%），下痢（54%），嘔吐（51%）および便秘（43%）であった。ほとんどの事象が軽度から中等度であった。悪心および嘔吐の発現までの期間の中央値は 3 日であった。これらの事象は 3 週間後には発現率が低下した。支持療法として制吐剤を使用すること。下痢および便秘発現までの期間の中央値は，それぞれ 13 および 17 日であった。下痢および便秘の支持療法として，それぞれ標準的な止瀉剤および緩下剤を使用すること。

本剤の臨床試験において，消化管穿孔の事象が認められた。本剤の市販後の使用において，消化管穿孔の死亡例が認められた（4.4 項参照）。

QT 間隔延長

ALK または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者を対象とした試験全体で，500 msec 以上の QTcF（Fridericia 式を用いて補正した QT）がベースライン後に 1 回以上心電図を評価した 1619 例中 34 例（2.1%）に認められ，QTcF のベースラインからの最大増加量が 60 msec 以上であった患者はベースライン後に 1 回以上心電図を評価した 1585 例中 79 例（5.0%）であった。因果関係を問わないグレード 3 またはグレード 4 の心電図 QT 延長が 1722 例中 27 例（1.6%）に認められた（4.2，4.4，4.5 および 5.2 項）。

盲検下にて手動で心電図波形を判読した単群心電図サブスタディ（5.2 項参照）において，11 例（21%）にベースラインと比較して 30 msec 以上 60 msec 未満の QTcF 値の増加が認められ，1 例

（2%）では 60 msec 以上の QTcF 値の増加が認められた。最大 QTcF が 480 msec 以上であった患者はいなかった。中央の傾向分析では，QTcF のベースラインからの最大変化量の平均値は 12.3 msec［95% CI：5.1, 19.5，分散分析（ANOVA）による最小二乗（LS）平均値］であり，サイクル 2 の 1 日目の投与後 6 時間に認められた。QTcF のベースラインからの変化量の LS 平均値の 90% CI の上限は，いずれもサイクル 2 の 1 日目のすべての時点で 20 msec 未満であった。

QT 延長は不整脈を引き起こすことがあり，突然死の危険因子である。QT 延長は臨床上，徐脈，浮動性めまいおよび失神として現れることがある。電解質障害，脱水および徐脈により QTc 延長のリスクがさらに高くなるおそれがあるため，胃腸毒性を有する患者については，心電図および電解質濃度の定期的なモニタリングが推奨される（4.4 項参照）。

徐脈

ALK または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者を対象とした本剤の試験で，本剤の投与を受けた 1722 例中 219 例（13%）に因果関係を問わない徐脈が認められた。ほとんどの事象が軽度であった。ベースライン後に 1 回以上バイタルサインを評価した 1666 例中計 259 例（16%）で心拍数が 50 bpm 未満であった。

徐脈に関連する併用薬の使用について慎重に評価すること。症候性徐脈を発現した患者は，用量調節の項および警告および使用上の注意の項で推奨されているとおり管理すること（4.2，4.4 および 4.5 項参照）。

間質性肺疾患・肺臓炎

本剤の投与を受けている患者では，重度，生命を脅かすまたは致死的な ILD・肺臓炎が発現するおそれがある。ALK または ROS1 陽性 NSCLC 患者（1722 例）を対象とした試験全体で，本剤の投与を受けた 50 例（3%）にグレードおよび因果関係を問わない ILD が認められ，そのうち 18 例（1%）はグレード 3 またはグレード 4 であり，8 例（1%未満）は死亡例であった。IRC の評価によると，ALK 陽性 NSCLC 患者（1669 例）のうち 20 例（1.2%）に ILD・肺臓炎が認められ，そのうち 10 例（1%未満）は死亡例であった。これらの症例は，おおむね投与開始後 3 ヵ月以内に認められた。ILD・肺臓炎が示唆される呼吸器症状を有する患者については，モニタリングを行うこと。他に考えられる ILD・肺臓炎の原因を除外すること（4.2 項および 4.4 項参照）。

視覚への影響

ALK または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者（1722 例）を対象とした本剤の臨床試験で，視力喪失を伴うグレード 4 の視野欠損が 4 例（0.2%）に認められている。考え得る視力消失の原因として，視神経萎縮および視神経障害が報告されている（4.4 項参照）。

本剤の投与を受けた 1722 例中 1084 例（63%）に，主に視力障害，光視症，霧視および硝子体浮遊物といった，グレードおよび因果関係を問わない視覚障害が認められた。これらの患者の 95% では軽度であった。視覚障害により休薬された患者は 7 例（0.4%），減量された患者は 2 例（0.1%）であった。本剤の投与を受けた 1722 例のいずれでも，視覚障害による投与の中止はなかった。

視覚症状評価質問票（VSAQ-ALK）に基づき，1007 試験および 1014 試験において本剤の投与を受けた患者では，化学療法を受けた患者に比べて視覚障害の発現率が高かった。視覚障害が発現

したのは，おおむね投与第 1 週であった。無作為化第 3 相試験の 1007 試験および 1014 試験の本剤群の患者の大部分（50%超）に視覚障害が認められ，その頻度は週 4～7 日で，持続時間は 1 分以内であり，VSAQ-ALK 質問票により記録された日常活動への影響は軽度であるか全くなかった（最高スコア 10 のうちスコア 0～3）。

規定した時点で特定の眼科評価を行う眼科サブスタディを実施し，NSCLC 患者 54 例を対象に本剤 250 mg 1 日 2 回の投与を行った。試験治療中，54 例中 38 例（70.4%）に眼障害の器官別大分類に属する因果関係を問わない有害事象が認められ，そのうち 30 例が眼科検査を受けた。この 30 例中 14 例（46.7%）に何らかの眼科異常が認められ，16 例（53.3%）には眼科所見は認められなかった。主な所見は，細隙灯生体顕微鏡検査（21.1%），眼底検査（15.8%）および視力（13.2%）に関連していた。眼所見に寄与する可能性のある眼科異常の既往歴および合併症が多くの患者に認められたため，本剤と関連ありと確実に結論付けることはできなかった。房水中細胞数および前房水フレアの評価に関連した所見はなかった。本剤による視覚障害で，最高矯正視力，硝子体，網膜または視神経の変化に関連すると考えられるものはなかった。

グレード 4 の視力喪失が新たに発現した患者に対しては，本剤の投与を中断し，眼科的評価を実施する。また，視覚障害が持続または悪化した場合にも，眼科的評価を実施することが推奨される（4.2 項および 4.4 項参照）。

神経系への影響

Table 3 に示したとおり，本剤の投与を受けた 1722 例中 435 例（25%）に因果関係を問わないニューロパチーが認められた。また，これらの試験では味覚異常が高い頻度（very common）に認められ，ほとんどがグレード 1 であった。

腎嚢胞

本剤の投与を受けた 1722 例中 52 例（3%）に，因果関係を問わない複雑性腎嚢胞が認められた。一部の患者では嚢胞の腎外への局所浸潤が認められた。腎嚢胞を発現した患者については，画像診断および尿検査による定期的なモニタリングを検討すること。

好中球減少症および白血球減少症

ALK または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者（1722 例）を対象とした試験全体で，本剤の投与を受けた 212 例（12%）にグレード 3 またはグレード 4 の好中球減少症が認められた。グレードを問わない好中球減少症の発現までの期間の中央値は 89 日であった。好中球減少症により減量または投与中止に至ったのは，患者のそれぞれ 3%および 1%未満であった。本剤の臨床試験において，発熱性好中球減少症が認められた患者は 0.5%未満であった。

ALK または ROS1 陽性進行 NSCLC 患者（1722 例）を対象とした試験全体で，本剤の投与を受けた 48 例（3%）にグレード 3 またはグレード 4 の白血球減少症が認められた。グレードを問わない白血球減少症の発現までの期間の中央値は 85 日であった。

白血球減少症により減量されたのは患者の 0.5%未満であり，白血球減少症により本剤の投与が中止された患者はいなかった。

ALK またはROS1 陽性進行NSCLC 患者を対象とした本剤の臨床試験で, グレード3 またはグレード 4 の白血球および好中球の減少への変化がそれぞれ 4%および 13%の発現率で認められた。

臨床的必要性に応じて白血球百分率数を含む全血球数をモニタリングし，グレード 3 またはグレード 4 の異常が認められた場合または発熱もしくは感染が発現した場合は，さらに頻回に検査を行うこと。血液学的臨床検査値異常が認められた患者については 4.2 項を参照。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより，医薬品のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は，インターネットの www.mhra.gov.uk/yellowcard 経由で，副作用と疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

本剤の過量投与の処置としては，一般的な支持療法を行う。本剤に対する解毒剤はない。

[redacted]

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]

CRIZOTINIB

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

[redacted]

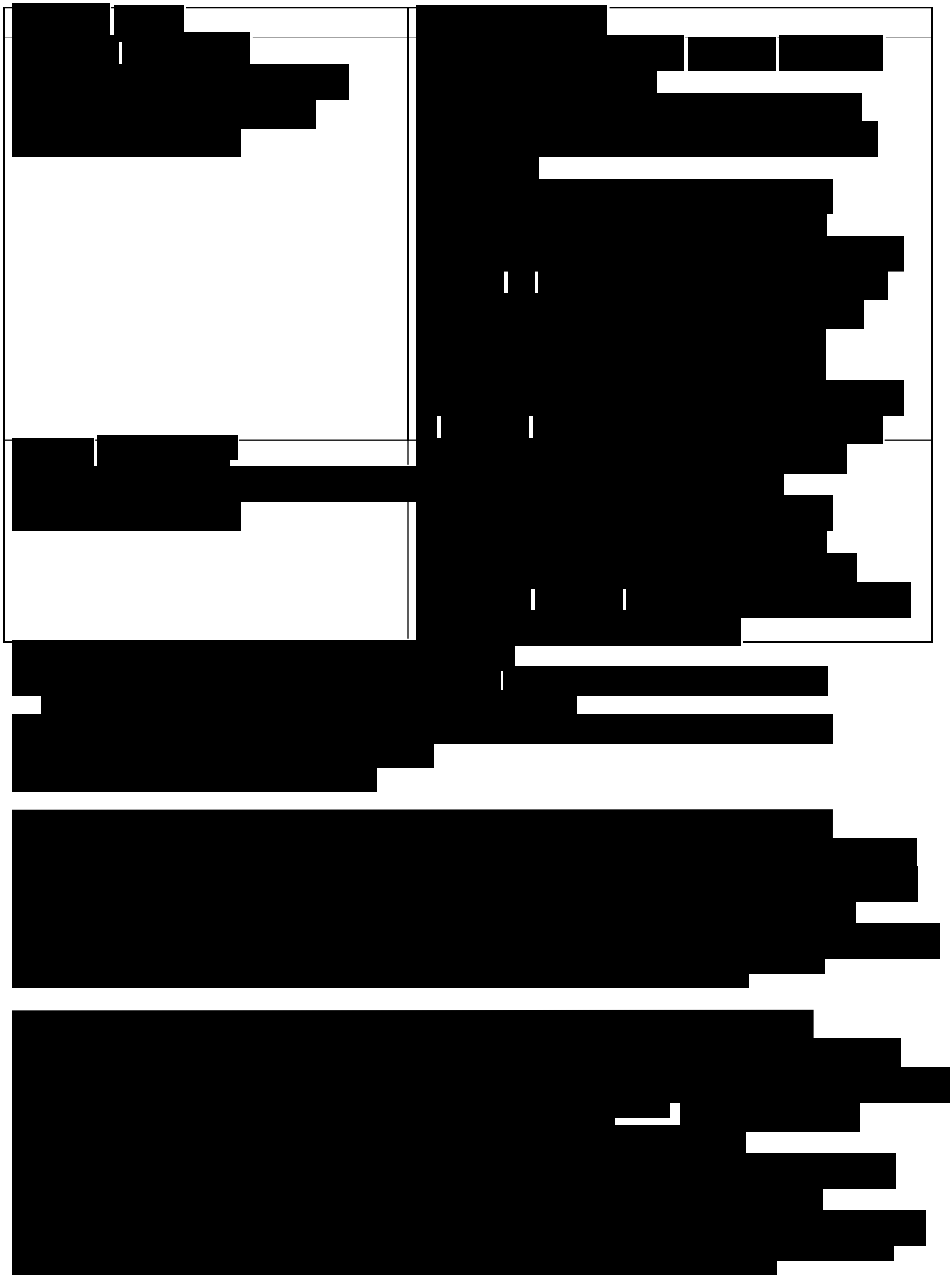


[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

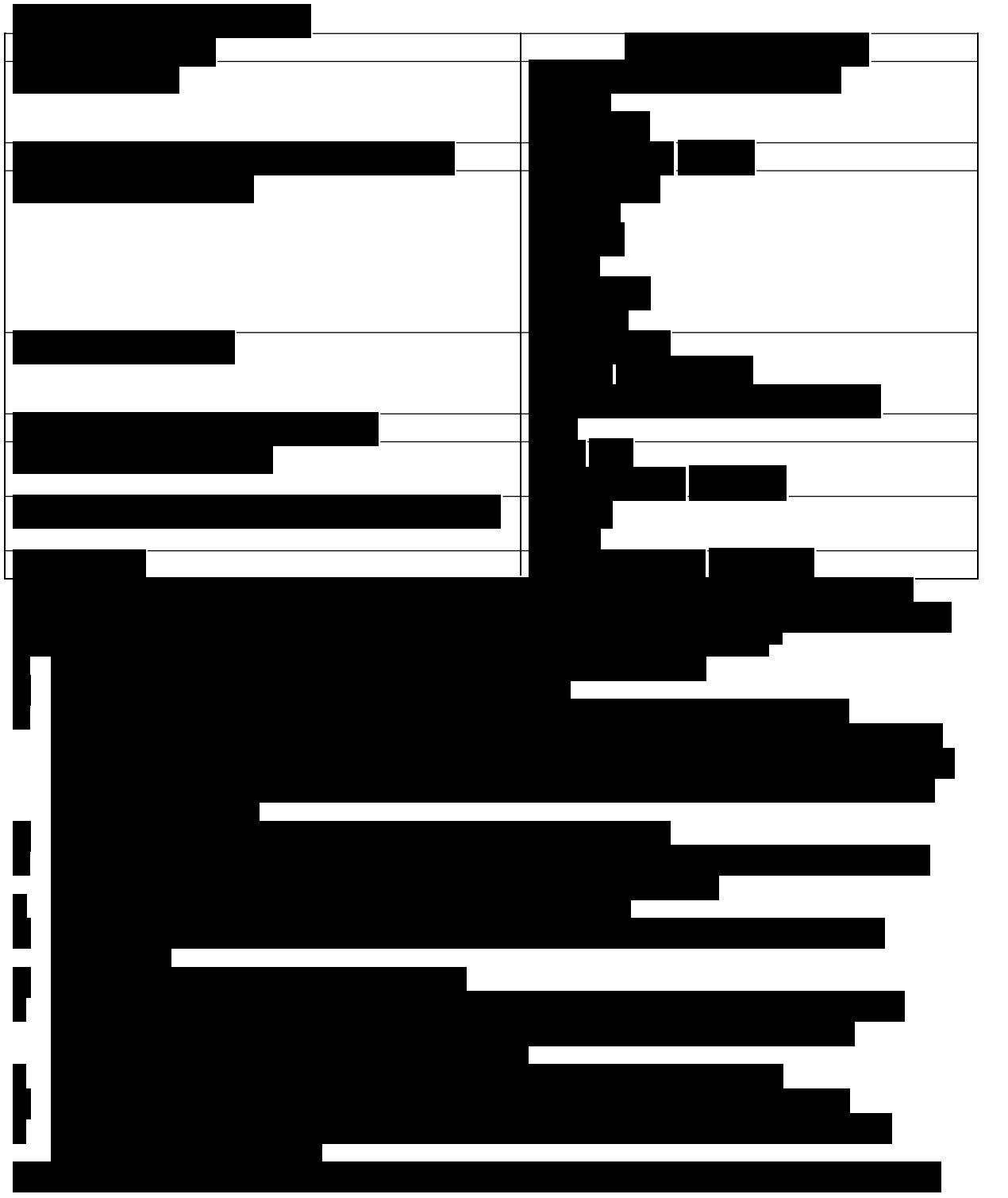


[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

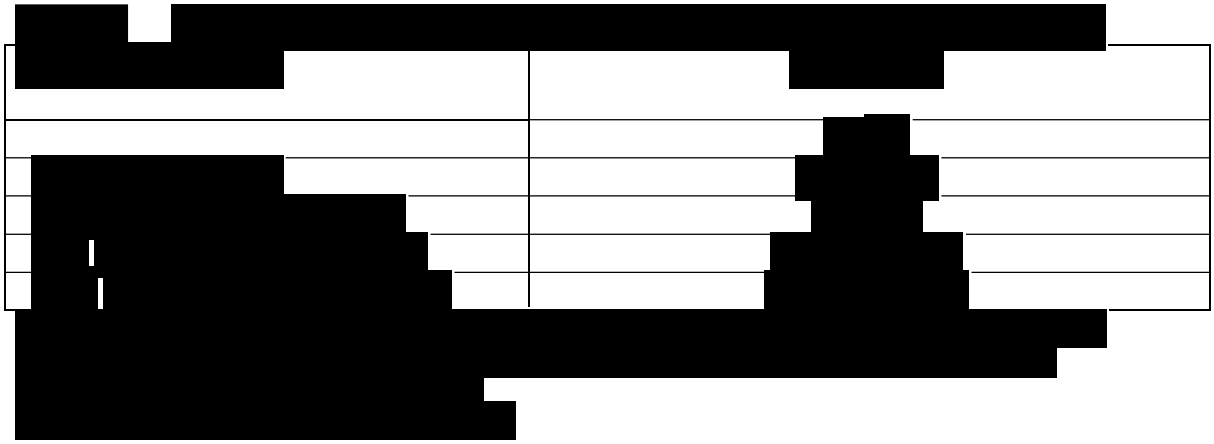
[redacted]

[redacted]

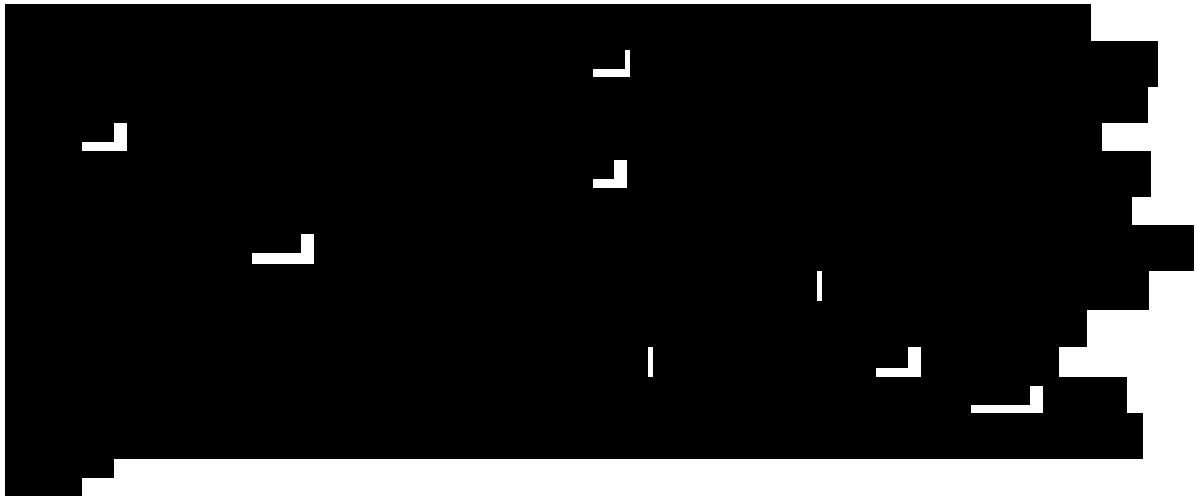
[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



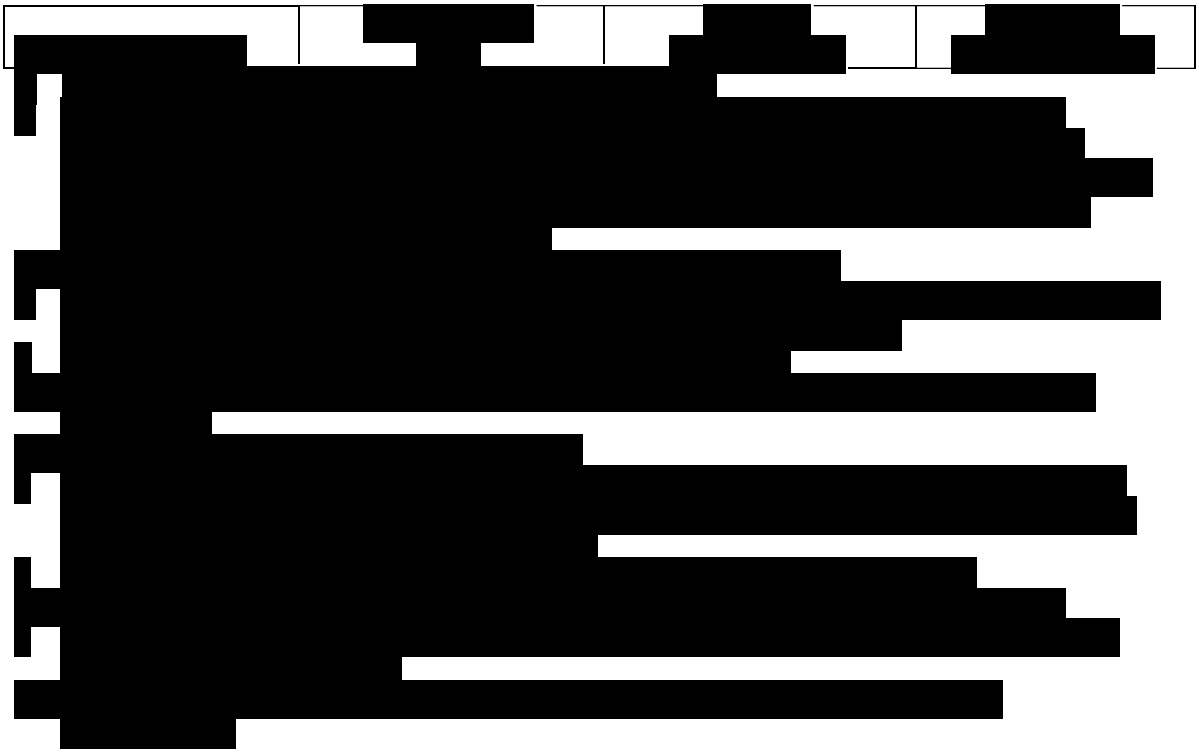
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

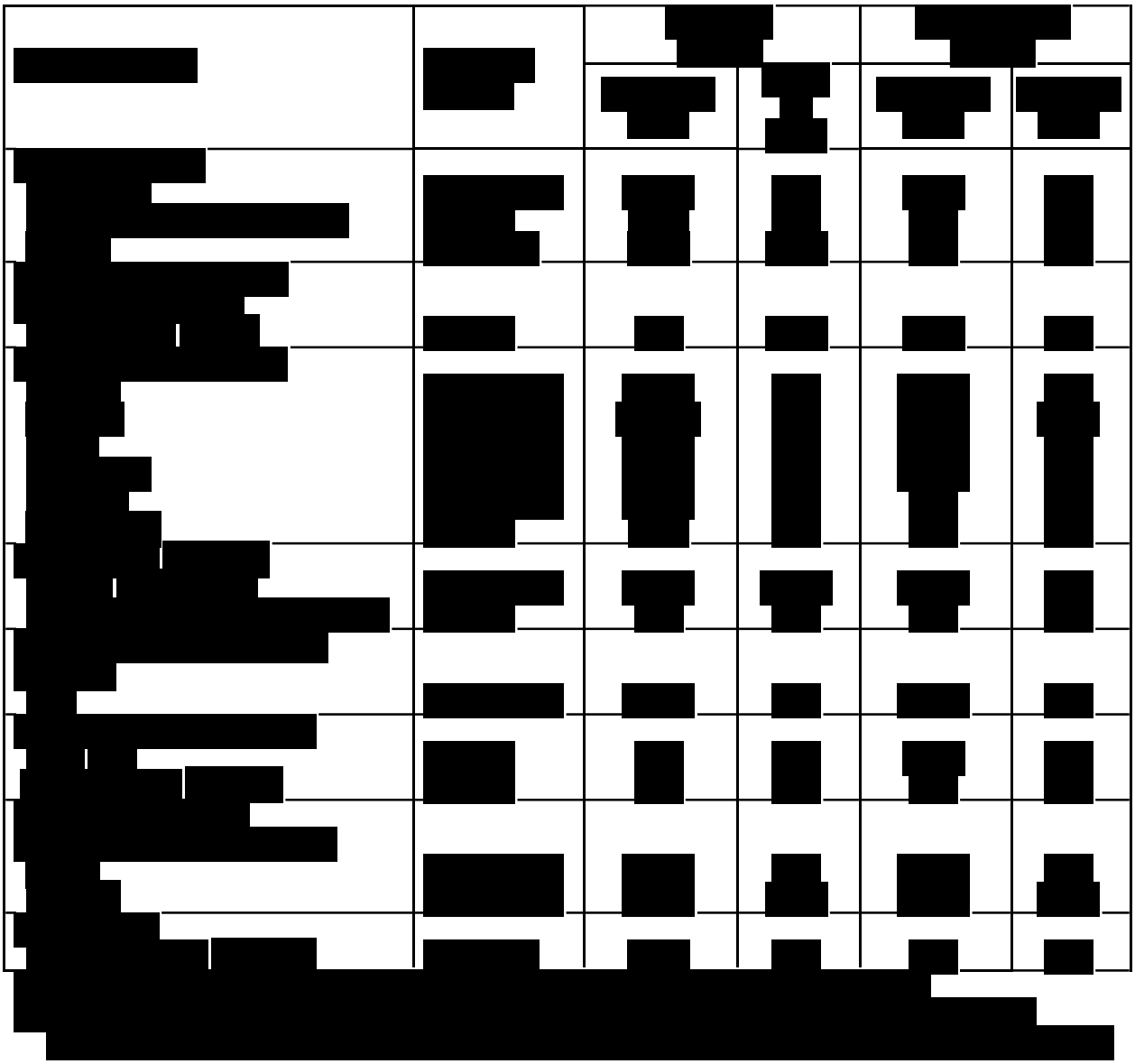
[redacted]

[redacted]

[redacted]

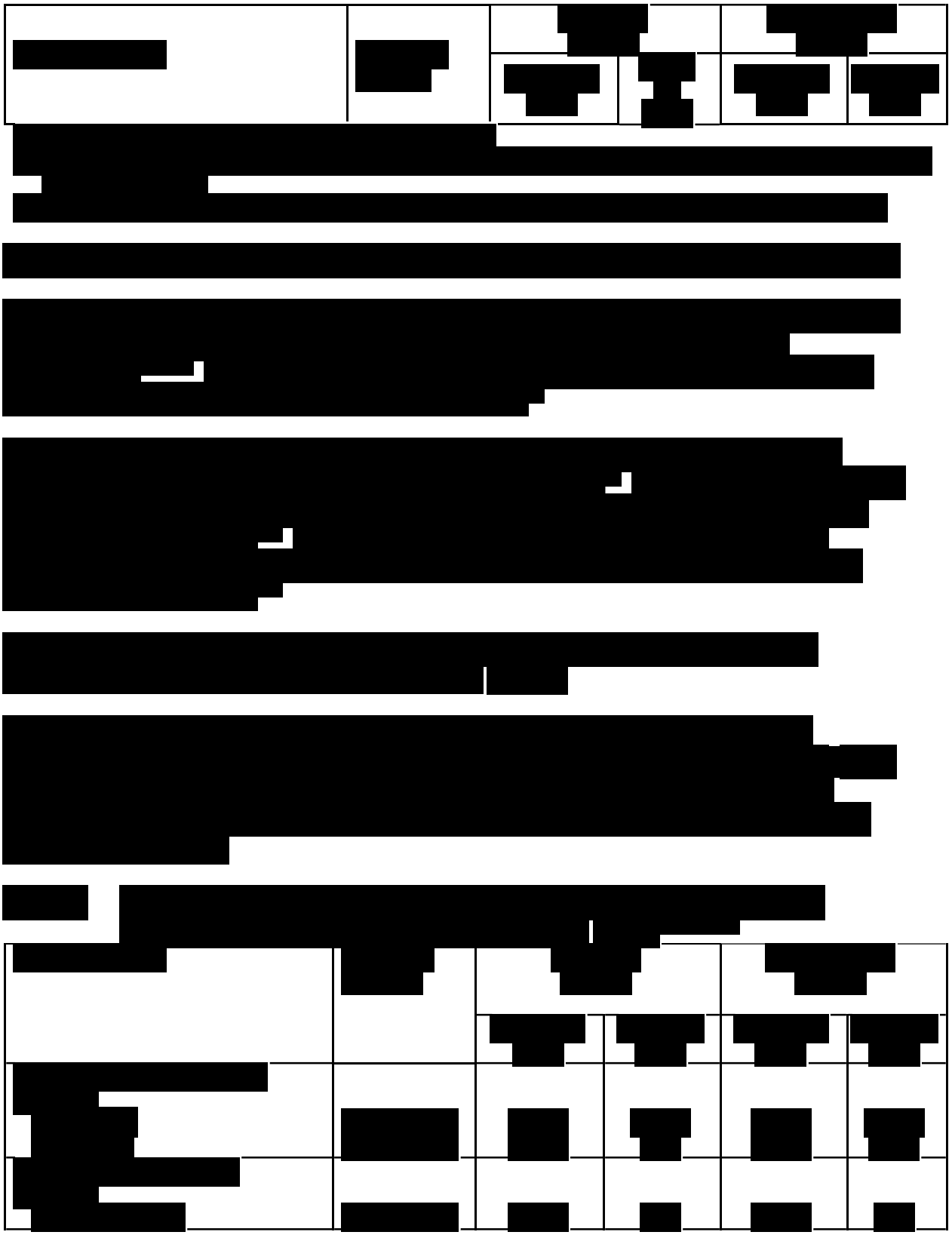
[redacted]

[redacted]

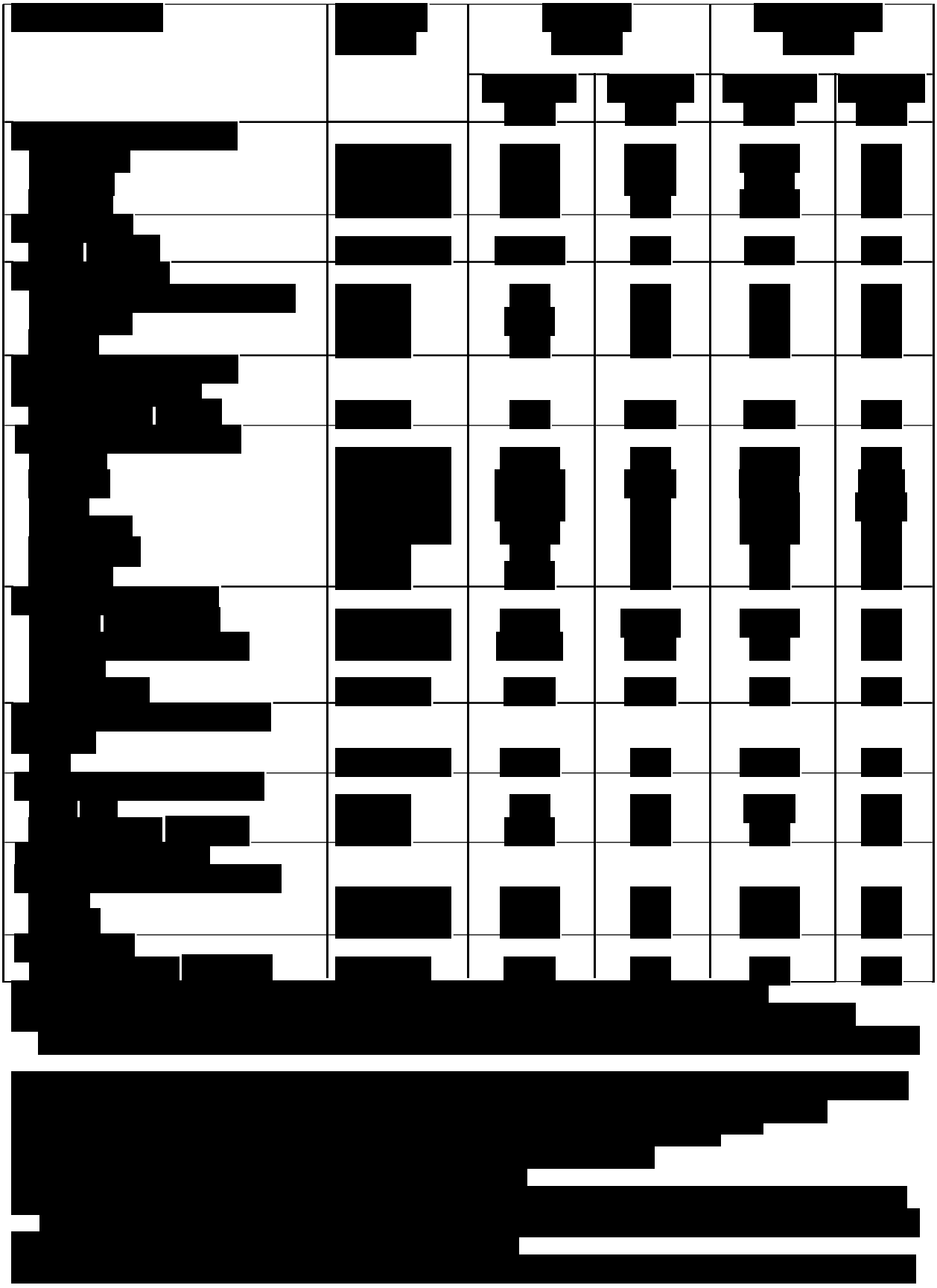


[redacted]

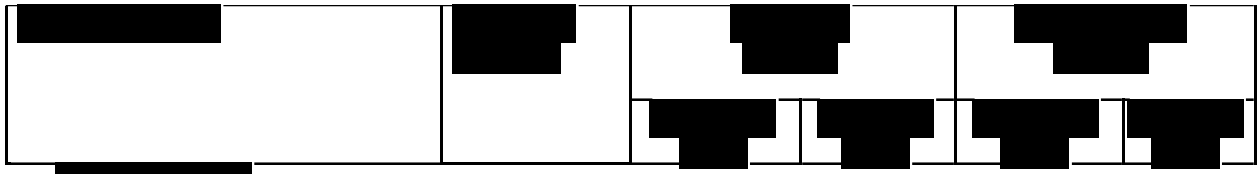
[redacted]



[redacted]



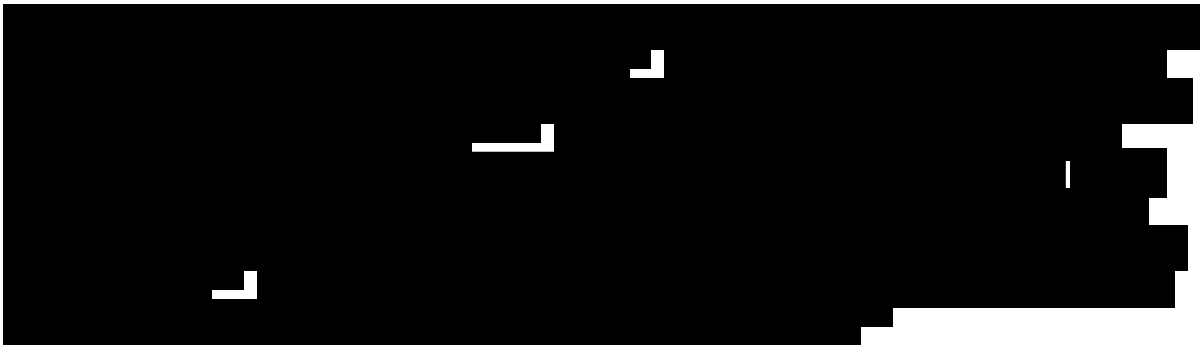
[redacted]



[redacted]



[redacted]



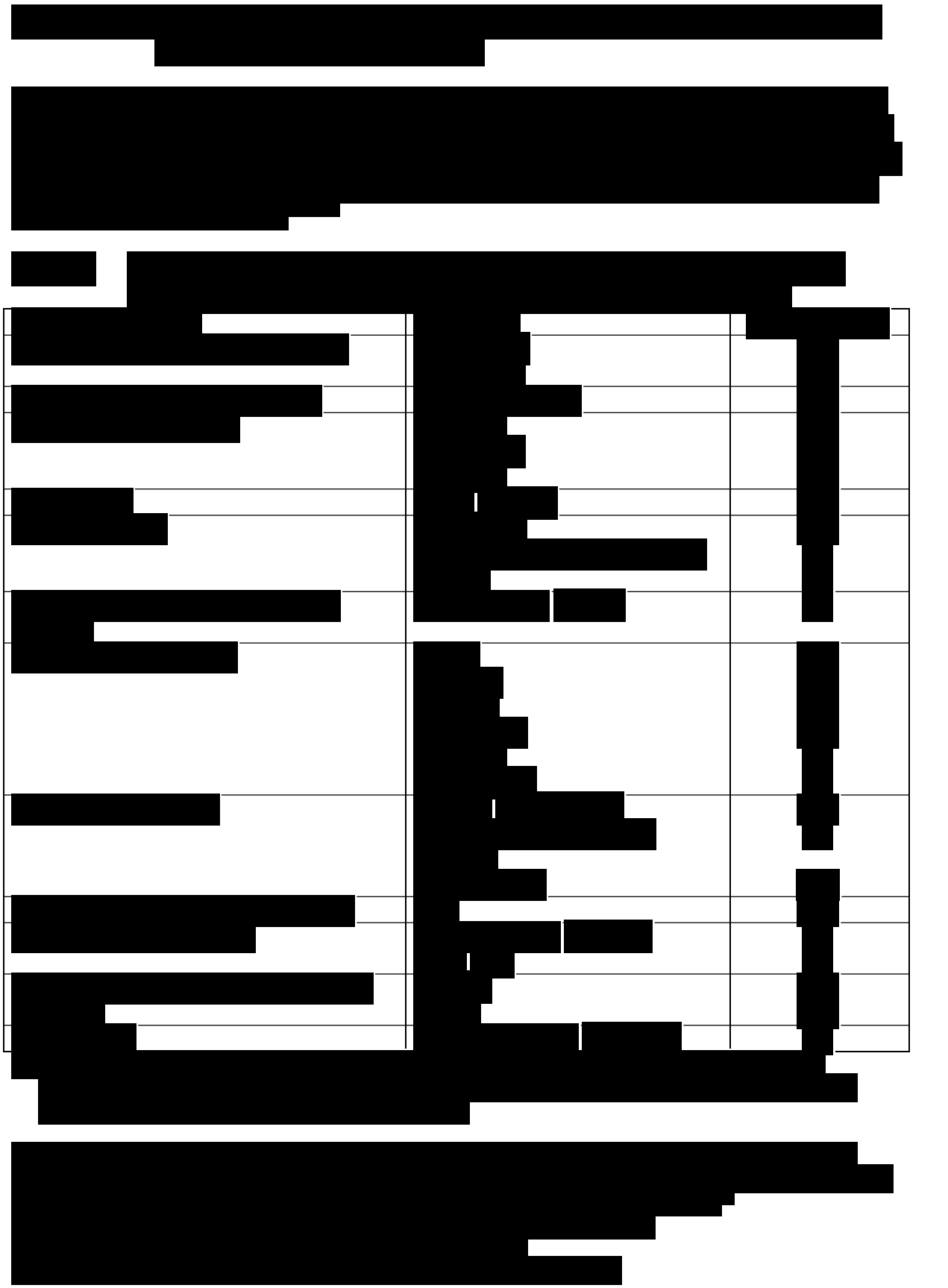


[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

本剤および本剤の同種同効品として，アリムタ，パラプラチンおよびアバスチンの情報を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

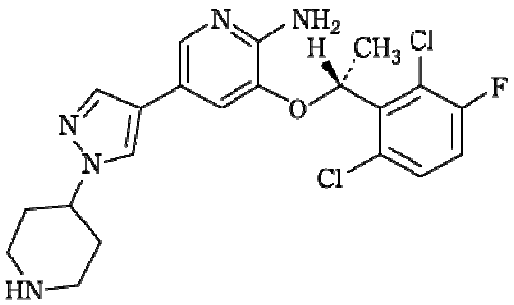
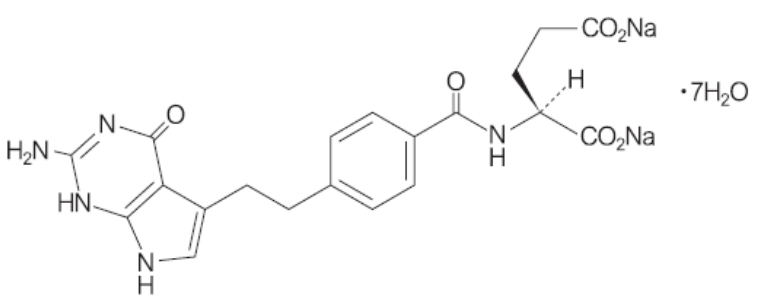
一般的名称	クリゾチニブ	ペメトレキセドナトリウム水和物
販売名	ザーコリ®カプセル200mg ザーコリ®カプセル250mg	アリムタ®注射用100mg アリムタ®注射用500mg
会社名	ファイザー株式会社	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	2012年3月30日	アリムタ注射用100mg：2009年5月20日 アリムタ注射用500mg：2007年1月4日
再審査年月日 再評価年月日	再審査期間 10年：2012年3月30日～2022年3月29日 —	再審査期間 悪性胸膜中皮腫：2007年1月4日～2015年1月3日 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌　：2009年5月20日～2015年1月3日 —
規制区分	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	劇薬 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式		
剤形・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 ザーコリカプセル250mg：1カプセル中クリゾチニブ250.00mg	注射剤 アリムタ注射用100mg：（1バイアル中）ペメトレキセドナトリウム水和物151.7mg（ペメトレキセドとして108.5mg） アリムタ注射用500mg：（1バイアル中）ペメトレキセドナトリウム水和物713mg（ペメトレキセドとして510mg）
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 *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	悪性胸膜中皮腫，切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>クリゾチニブ</td><td>ペメトレキセドナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td>効能・効果に関連する使用上の注意</td><td>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。</td><td>1.　術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2.　悪性胸膜中皮腫においては，がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3.　切除不能な進行･再発の非小細胞肺癌においては，扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]</td></tr>
<tr><td>用　法　・　用　量</td><td>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。</td><td>1.　悪性胸膜中皮腫
シスプラチンとの併用において，通常，成人にはペメトレキセドとして，1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし，投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。
2.　切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常，成人にはペメトレキセドとして，1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し，少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし，投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>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。［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］
<table>
<tr><td>グレード[注1)]
副作用</td><td colspan="2">1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>血液系[注2)]</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td>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</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1</td></tr>
</table></td><td>1.　本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため，以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること。
(1) 葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお，本剤の投与を中止又は終了する場合には，本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
(2) ビタミンB_{12}：本剤初回投与の少なくとも7日前に，ビタミンB_{12}として1回1mgを筋肉内投与する。その後，本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。
2.　シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ	ペメトレキセドナトリウム水和物

		と同一投与量で投与を再開する。	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)]	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。

性は確立していない。なお，シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m^2（体表面積）を投与し，投与に際しては，シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

3. 悪性胸膜中皮腫に対して，本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

4. 欧米の添付文書中には，次表の減量基準の記載がある。
減量に関する推奨事項－次回のコース開始時の用量調節は，前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には，表1，2，3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表1)　本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量（mg/m^2）
最低好中球数<500/mm^{3}及び最低血小板数≥50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm^3	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には，投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2)　本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節
－非血液毒性[注1), 注2)]

	本剤の用量（mg/m^2）	シスプラチンの用量（mg/m^2）

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>クリゾチニブ</td><td>ペメトレキセドナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性</td><td>前回の用量の75%</td><td>前回の用量の75%</td></tr>
<tr><td>入院を要する下痢（グレードは問わない）又はグレード3若しくは4の下痢</td><td>前回の用量の75%</td><td>前回の用量の75%</td></tr>
<tr><td>グレード3又は4の粘膜炎</td><td>前回の用量の50%</td><td>前回の用量の100%</td></tr>
</table>
注1) 米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）
注2) 神経毒性を除く
神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。
表3) 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－神経毒性
<table>
<tr><td>CTCグレード</td><td>本剤の用量（mg/m^2）</td><td>シスプラチンの用量（mg/m^2）</td></tr>
<tr><td>0～1</td><td>前回の用量の100%</td><td>前回の用量の100%</td></tr>
<tr><td>2</td><td>前回の用量の100%</td><td>前回の用量の50%</td></tr>
</table>
2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。
（注射液の調製法）
本剤1バイアルに日局生理食塩液を，アリムタ注射用100mgの場合4.2mL，アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り，日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。</td></tr>
<tr><td>警　　告</td><td>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</td><td>1.　本剤を含むがん化学療法に際しては，緊急時に十分対応できる医療</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ	ペメトレキセドナトリウム水和物
	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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ 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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］	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，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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を十分説明し，同意を得てから投与すること。 2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため，必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］ 3. 重度の腎機能障害患者で，本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので，重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。［「慎重投与」の項参照］ 4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では，体腔液の排出を検討すること。［他の葉酸代謝拮抗剤で，胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合，副作用の増強が報告されている。］ 5. 本剤の投与により，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与に際しては，胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い，間質性肺炎が疑われた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］
禁　　忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し，致命的となることがある。］

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ	ペメトレキセドナトリウム水和物
		3.　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。
使　用　上　の　注　意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）］ (2)　肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ (3)　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。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）］ (4)　重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。（「薬物動態」の項参照）］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　骨髄抑制のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2)　間質性肺炎，肺線維症，又はこれらの疾患の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3)　胸水又は腹水が認められる患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (4)　腎障害のある患者［本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが45mL/min未満の患者については十分なデータがない。］ (5)　肝障害のある患者［安全性についての十分なデータがない。］ (6)　高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
	2. 重要な基本的注意 (1)　本剤の投与により，間質性肺疾患，視覚障害等の副作用があらわれることがある。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。 (2)　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），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ (3)　劇症肝炎，肝不全，ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビン，Al-P等の上昇を伴う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	2. 重要な基本的注意 (1)　本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから，入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。 (2)　発疹が高頻度に起こるので，発疹の発現及び重症化を軽減するため，副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。［「臨床成績」の項参照］ (3)　骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，投与に際しては臨床症状を十分に観察し，頻回に臨床検査（血液学的検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。また，本剤の投与にあたっては，G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 (4)　間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので，本剤の投与にあたっては，臨床症状（呼吸状態，咳及び発熱等の有無）を十分に観察し，定期的に胸部X線検査を行うこと。また，必要に応じて胸

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>クリゾチニブ</td><td>ペメトレキセドナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td></td><td>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。［「重大な副作用」の項参照］
(4) 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。［「重大な副作用」の項参照］
(5) 好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症等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。［「重大な副作用」の項参照］
(6) 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。</td><td>部CT検査，動脈血酸素分圧（PaO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DLco）などの検査を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には，直ちに本剤による治療を中止し，ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
(5) 胸水，腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが，他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので，多量の体腔液が認められる患者では，本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。
(6) 重度の腎機能障害患者で，本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので，本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。
(7) 動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性，イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので，生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 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[1)]。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[2,3)]。</td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>非ステロイド性抗炎症剤
イブプロフェン等</td><td>本剤の血中濃度が増加し，副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。</td><td>他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており，本剤においてもクリアランスの低下が認められている。</td></tr>
<tr><td>腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤</td><td>本剤の血中濃度が増加し，副作用が増強するお</td><td>他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td colspan="3">クリゾチニブ</td><td colspan="3">ペメトレキセドナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3Aの基質となる薬剤
ミダゾラム等</td><td>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[4]。
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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>CYP3A阻害剤
ケトコナゾール等</td><td>ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき，本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ3.2倍及び1.4倍となった[5]。
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</td><td>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。</td></tr></table></td><td colspan="3"><table><tr><td>プロベネシド，ペニシリン等</td><td>それがあるので，併用療法を行う場合には，慎重に投与すること。</td><td>することが知られており，本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。</td></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤</td><td>骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を十分に観察すること。</td><td>ともに骨髄機能抑制作用を有する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ			ペメトレキセドナトリウム水和物
		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。		
	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[6)]。 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	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。	
	4. 副作用 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%）			4. 副作用 ＜国内臨床試験成績＞ 悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第I/II相試験において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ	ペメトレキセドナトリウム水和物
	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） (1)　重大な副作用 1)　間質性肺疾患（2.1%） 間質性肺疾患があらわれることがあり，死亡に至った症例も報告されているので，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し，適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］ 2)　劇症肝炎，肝不全，肝機能障害 劇症肝炎（頻度不明注)），肝不全（0.2%），ALT（GPT），AST（GOT），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ので，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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］ 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ので，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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］ 4)　血液障害 好中球減少症（21.2%），白血球減少症（14.3%），リンパ	に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は，悪心（96.0%），ヘモグロビン減少（96.0%），食欲不振（88.0%），好中球減少（84.0%），赤血球減少（84.0%），白血球減少（80.0%），嘔吐（72.0%），リンパ球減少（64.0%），倦怠感（56.0%），血中尿素増加（52.0%）であった。 非小細胞肺癌に対する第II相試験において，本剤（500mg/m^{2}又は1,000mg/m^{2}注) 投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は，AST（GOT）上昇（76.9%），発疹（73.8%），白血球減少（71.6%），ALT（GPT）上昇（71.6%），好中球減少（64.4%），食欲不振（56.9%），ヘモグロビン減少（54.2%），悪心（53.8%），LDH上昇（52.0%），リンパ球減少（51.1%）であった。 注) 本剤の承認された1回用量は，500mg/m^2（体表面積）である。［「用法・用量」の項参照］ ＜外国臨床試験成績＞ 第III相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例1065例中12例に認められ，そのうち3例は葉酸及びビタミンB_{12}が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象1007例（葉酸及びビタミンB_{12}併用群）中に認められた主な副作用は，悪心（60.5%），疲労（43.5%），嘔吐（42.5%），好中球減少（33.5%），ヘモグロビン減少（31.9%），食欲不振（25.5%），白血球減少（23.6%）であった。 第III相試験の本剤単独投与群において，本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は，疲労（34.0%），悪心（30.9%），食欲不振（21.9%）であった。 (1)　重大な副作用注)

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>クリゾチニブ</td><td>ペメトレキセドナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td></td><td>球減少症（4.5%），血小板減少症（3.0%）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，休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照]
5) 心不全（0.2%）
心不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。
注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>眼</td><td>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%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>味覚異常（20.4%），浮動性めまい（14.3%），ニューロパチー（11.7%）</td><td>頭痛，不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退（20.2%）</td><td>低アルブミン血症，低リン酸血症，低カリウム血症，</td><td></td></tr>
</table></td><td>1) 骨髄抑制：白血球減少（71.6%），好中球減少（64.4%），ヘモグロビン減少（54.2%），リンパ球減少（51.1%），血小板減少（46.2%），貧血，発熱性好中球減少，汎血球減少症があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。
2) 感染症：敗血症，肺炎等の重篤な感染症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し，適切な処置を行うこと。
3) 間質性肺炎（3.6%）：間質性肺炎があらわれることがあるので，胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い，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。
4) ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，喘鳴，血圧低下，発疹，発赤，そう痒感等の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。
5) 重度の下痢（1.3%）：重度の下痢があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。
6) 脱水（1.3%）：脱水があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬，補液，電解質投与等適切な処置を行うこと。
7) 腎不全：クレアチニン上昇（7.1%），腎不全，クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので，頻回に臨床検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。
8) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：中毒性表皮壊死融解症，</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ				ペメトレキセドナトリウム水和物
			脱水		皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害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し，適切な処置を行うこと。 注) 非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。 (2)　その他の副作用[注1)] 次のような副作用が認められた場合には，臨床所見等の重篤度に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。
	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		
	発現頻度の算出は次の試験に基づく。海外第I相試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌:2013年11月），国際共同第II相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 : 2013年11月，*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 : 2015年7月），及び国際共同第Ⅲ相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月）				

副作用分類	20%以上又は頻度不明（頻度不明には*）	5～20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛，めまい，感覚神経障害[注2)]	味覚異常，感覚鈍麻，不眠症，傾眠，運動神経障害[注2)]
眼			眼脂，流涙増加，眼球乾燥，結膜炎
循環器			血圧上昇，心嚢液貯留，動悸，不整脈[注2)]
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり，咳嗽，咽喉頭疼痛，鼻漏，呼吸困難，胸水，低酸素症
消化器	食欲不振，悪心，嘔吐，大腸炎[*, 注3)]	便秘，下痢，口内炎・咽頭粘膜炎[注]	口唇炎，胃部不快感，腹痛，胃炎，

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>クリゾチニブ</td><td>ペメトレキセドナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>[2)]，消化不良[注2)]</td><td>食道炎[注2)]</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，血中LDH上昇，血中Al-P上昇</td><td>ビリルビン上昇，γ-GTP上昇</td><td>尿中ウロビリン陽性</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td>色素沈着，脱毛症，多形紅斑[注2)]，蕁麻疹[注2)]</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>アルブミン低下，電解質異常，尿潜血陽性，蛋白尿，総蛋白減少，BUN上昇</td><td>総蛋白増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感，発熱，CRP上昇，放射線照射リコール反応[*, 注3)]，溶血性貧血[*, 注3)]</td><td>疲労，体重減少，熱感，白血球増多，好中球増多，血小板増多，浮腫</td><td>関節痛，感冒様症状，顔面浮腫，眼瞼浮腫，悪寒，鼻出血，肺炎，単球増多，胸痛，アレルギー反応／過敏症[注2)]</td></tr>
</table>
注1) 非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した
注2) 外国臨床試験で認められた事象
注3) 外国での市販後の報告による</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ	ペメトレキセドナトリウム水和物
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与[7)] (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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，妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。［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。］ (2) 授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中への移行については不明である。］
	7. 小児等への投与 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（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］
	8. 過量投与 海外第I相試験において本剤300mg1日2回の投与が行われたが，過量によると考えられる症状は特に認められなかった。	8. 過量投与 徴候・症状：過量投与時に報告されている主な症状は，骨髄抑制（好中球減少，血小板減少，貧血），粘膜炎及び発疹である。また，感染及び下痢があらわれることがある。 処置：過量投与となった場合には，症状に応じた支持療法を行う他，ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	9. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し，粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこ

Table 1.　同種同効品一覧表（ザーコリおよびアリムタ）

一　般　的　名　称	クリゾチニブ	ペメトレキセドナトリウム水和物
		と。 2) 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので，乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また，他剤との混注を行わないこと。 3) 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し，24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。 (2) 投与時 必ず点滴静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと。
	10. その他の注意[8,9)] (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。 (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。 (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。	10. その他の注意 遺伝毒性試験のうち，マウス小核試験において，陽性の結果が報告されている。
作成・改訂年月	2017年4月作成	2014年1月改訂（第9版）
備　　考	—	—

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一般的名称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
販売名	パラプラチン®注射液50mg パラプラチン®注射液150mg パラプラチン®注射液450mg	アバスチン®点滴静注用100mg/4mL アバスチン®点滴静注用400mg/16mL
会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2006年7月24日	2007年4月18日
再審査年月日	再審査期間 6年間（1990年3月30日～1996年3月29日）	再審査期間 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌： 2007年4月18日～2015年4月17日（8年間） 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌： 2009年11月6日～2015年4月17日（残余期間） 手術不能又は再発乳癌： 2011年9月26日～2015年4月17日（残余期間） 悪性神経膠腫（希少疾病用医薬品）： 2013年6月14日～2023年6月13日（10年間） 卵巣癌： 2013年11月22日～2015年4月17日（残余期間） 進行又は再発の子宮頸癌（希少疾病用医薬品）： 2016年5月23日～2026年5月22日（10年間）
再評価年月日	—	—
規制区分	毒薬，処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品[注2)] 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

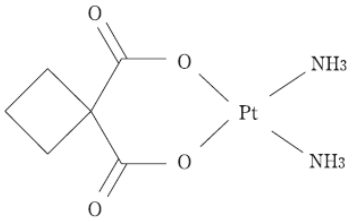
<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>カルボプラチン</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td><td>アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖たん白質</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>パラプラチン注射液 50mL：
5mL中　カルボプラチン 50mg
パラプラチン注射液 150mL：
15mL中　カルボプラチン 150mg
パラプラチン注射液 450mL：
45mL中　カルボプラチン 450mg</td><td>アバスチン点滴静注用100mg/4mL：
4mL中　ベバシズマブ（遺伝子組換え）注3)100mg
アバスチン点滴静注用400mg/16mL：
16mL中　ベバシズマブ（遺伝子組換え）注3)400mg
注3)本剤は，チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）</td><td>
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</td><td>他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</td></tr>
<tr><td></td><td>他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</td></tr>
<tr><td>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td><td rowspan="3">他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</td></tr>
<tr><td>卵巣癌</td></tr>
<tr><td>進行又は再発の子宮頸癌</td></tr>
<tr><td>手術不能又は再発乳癌</td><td>パクリタキセルとの併用において，通常，成人に</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	
			はベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
		悪性神経膠腫	通常，成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお，患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
効能・効果に関連する使用上の注意	—	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合 1) 術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2) 【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，適応患者の選択を行うこと。 (2) 手術不能又は再発乳癌の場合 1) 術後補助化学療法において，本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。 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，HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し，適応患者の選択を行うこと。 (3) 悪性神経膠腫の場合 【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，治療歴，病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。 (4) 卵巣癌の場合 1) FIGO Stage III以上の卵巣癌患者に投与すること。	

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
		2) 【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，適応患者の選択を行うこと。 (5) 進行又は再発の子宮頸癌の場合 【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，適応患者の選択を行うこと。
用　法　・　用　量	1. 頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌の場合 通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m^2（体表面積）を投与し，少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，年齢，疾患，症状により適宜増減する。 2. 乳癌の場合 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはカルボプラチンとして，1日1回300～400mg/m^2（体表面積）を投与し，少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，患者の状態により適宜減ずる。 3. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 (1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 イホスファミドとエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして635mg/m^2（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m^2（体	「効能・効果」の項参照

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	表面積）を2日間点滴静注し，少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 また，1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して，投与量には十分配慮すること。 (2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして560mg/m^2（体表面積）を1日間点滴静注し，少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 ただし，36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。 なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 4. 本剤投与時, 投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，30分以上かけて点滴静注する。	
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 乳癌患者に本剤を投与する場合，併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 (2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において，腎機能が低下している患者では，骨髄抑制，聴器障害，腎障害の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，腎機能の指標としてGFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して，投与量を選択することが望ましい。 (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，本剤は，フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること（【臨床成績】の項参照）。扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により，手術不能又は再発乳癌の場合，本剤はパクリタキセルとの併用により，初発悪性神経膠腫の場合，本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により，卵巣癌の場合，本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により，進行又は再発の子宮頸癌の場合，本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	おいては，関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。	瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，選択すること。 (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 (3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合，本剤の用法・用量は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。 (5) 悪性神経膠腫の場合，本剤の用法・用量は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，患者の治療歴に応じて選択すること。 (6) 卵巣癌の場合，他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照）。 (7) 進行又は再発の子宮頸癌の場合，日本人患者においては，本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。 (8) 注射液の調製法及び点滴時間 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り，日局生理食塩液に添加して約100mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。 2) 初回投与の忍容性が良好であれば，2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば，それ以降の投与は30分間投与とすることができる。
警　　告	1. 本剤を含むがん化学療法は，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。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文	1. 本剤を含むがん化学療法は，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。適応患者の選択にあたっては，本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	書を参照して十分注意すること。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を十分説明し，同意を得てから投与すること。 2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。	注意すること。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を十分説明し，同意を得てから投与すること。 2. 消化管穿孔があらわれ，死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に，消化管穿孔と診断された場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行い，以降，本剤を再投与しないこと（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）。 3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開，術後出血等）があらわれることがある。 (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は，術創の状態を確認し，投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き，本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。 (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は，本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。 4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合，脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行い，以降，本剤を再投与しないこと（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。 5. 本剤の投与により，肺出血（喀血）があらわれ，死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い，肺出血（喀血）があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行い，以降，本剤を再投

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
		与しないこと（【禁忌】，「重大な副作用」の項参照）。 6. 脳血管発作，一過性脳虚血発作，心筋梗塞，狭心症，脳虚血，脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ，死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には，本剤を再投与しないこと（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）。 7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ，死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。このような患者には，以降，本剤を再投与しないこと。また，本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。 8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
禁　　忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり，感染症又は出血を伴い，重篤化する可能性がある。］ 2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し，重篤な過敏症の既往歴のある患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［肺出血（喀血）があらわれ，死亡に至るおそれがある（【警告】，「重大な副作用」の項参照）。］
使 用 上 の 注 意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある。］ (2) 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］ (3) 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］ (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者［創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］ (3) 脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある。］

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により，感染症を増悪させることがある。］ (5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］ (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7) 小児（「小児等への投与」の項参照） (8) 長期間使用している患者［骨髄抑制等が強くあらわれ，遷延性に推移することがある。］	(4) 先天性出血素因，凝固系異常のある患者［出血があらわれるおそれがある。］ (5) 抗凝固剤を投与している患者［出血があらわれるおそれがある。］ (6) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋梗塞，脳梗塞，深部静脈血栓症，肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。］ (7) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ (8) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者［うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］ (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」，「その他の注意」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，適宜臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行うなど，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，減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。また，前治療，特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので，これらの患者では初回投与量を適宜減量し，血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。 (2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射を併用する場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。 (3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。	2. 重要な基本的注意 (1) ショック，アナフィラキシー，infusion reactionがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，過敏症状が認められた場合は，本剤の投与を中止し，薬物治療（アドレナリン，副腎皮質ステロイド剤，抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。 (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は，本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが，投与開始時期については，本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」，【薬物動態】の項参照）。 (3) 高血圧があらわれることがあるので，投与期間中は血圧を定期的に測定し，適切な処置を行うこと。なお，高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>カルボプラチン</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td></td><td>(4) 悪心・嘔吐，食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと。
(5) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。
(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射の併用により，肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので，十分注意すること。[1)]
(8) 乳癌に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読すること。</td><td>項参照）。
(4) 蛋白尿があらわれることがあるので，投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお，高血圧症の患者に本剤を投与すると，蛋白尿の発現率が上昇することがある。また，蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。
(5) 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され，また，初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において，本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は，観察を十分に行い，脳出血が疑われるような症状が認められた場合は，本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また，脳転移を疑う症状がなく，本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても，慎重に患者を観察し，神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して，本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>放射線照射</td><td>(1) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。</td><td>ともに骨髄抑制等の副作用を有する。</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) 胸部への放射線照射を併用した場合に，重篤な食</td><td>機序は不明であるが，動物試験（マウ</td></tr>
</table></td><td>—</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン			ベバシズマブ（遺伝子組換え）
		道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には，患者の状態に注意し，食道炎や肺陰影等が出現した場合には，本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。	ス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。	
	抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。	
	腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。	
	4. 副作用 副作用の概要（再審査終了時までの集計） 総症例6,218例（承認時620例及び使用成績調査5,598例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり，主なものは嘔気・嘔吐50.45%，食欲不振45.43%，全身倦怠感18.64%，脱毛18.25%，発熱5.74%，白血球減少56.42%，血小板減少42.67%，ヘモグロビン減少40.10%，赤血球減少36.14%，ヘマトクリット値減少			3. 副作用 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例2,696例，未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例125例，手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例120例，初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19例，再発悪性神経膠腫

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	31.65%，ALT（GPT）上昇10.15%，AST（GOT）上昇9.18%，好中球減少7.40%，BUN上昇5.05%，クレアチニン・クリアランス値低下3.57%，血清クレアチニン上昇2.57%等であった。 (1) 重大な副作用 1) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少，貧血（ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少），白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血等があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬，中止等適切な処置を行うこと。 2) ショック，アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下，気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 なお，本剤の投与回数を重ねると，ショック，アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意参照）。 3) 間質性肺炎（0.1%）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 4) 急性腎不全（0.1%未満），ファンコニー症候群（頻度不明）：急性腎不全，ファンコニー症候群等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，BUN，血清クレアチニン，クレアチニン・クリアランス値等に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。	に対する国内臨床試験の安全性評価対象例31例，卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24例，進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例7 例の計3,140例[注4)]中2,112例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，好中球減少777例（24.7%），白血球減少769例（24.5%），出血609例（19.4%），高血圧564例（18.0%），神経毒性500例（15.9%），疲労・倦怠感487例（15.5%），食欲減退465例（14.8%），悪心447例（14.2%），口内炎369例（11.8%），脱毛症341例（10.9%），血小板減少328例（10.4%），尿蛋白陽性328例（10.4%），感染症314例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。 (1) 重大な副作用 1) ショック，アナフィラキシー（1.8%）：ショック，アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹，呼吸困難，口唇浮腫，咽頭浮腫等）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は，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) 消化管穿孔（0.9%）：消化管穿孔があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので，本剤を再投与しないこと。 3) 瘻孔（0.3%）：消化管瘻（腸管皮膚瘻，腸管瘻，気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻，泌尿生殖器瘻，胆管瘻等）があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では，本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では，消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%），消化管瘻（直腸瘻）（0.5%），消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており，また

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	5) 肝不全，肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）：肝不全，肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。 6) 消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍（いずれも頻度不明）：消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍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し，適切な処置を行うこと。 7) 出血性腸炎，偽膜性大腸炎（頻度不明）：出血性腸炎，偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 8) 麻痺性イレウス（0.1%未満）：腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹痛，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し，腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。 9) 脳梗塞（0.1%未満），肺梗塞（頻度不明）：脳梗塞，肺梗塞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し，適切な処置を行うこと。 10) 血栓・塞栓症（頻度不明）：血栓・塞栓症（肺塞栓，脳血栓，その他の動脈又は静脈血栓症等）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し，適切な処置を行うこと。 11) 心筋梗塞，うっ血性心不全（頻度不明）：心筋梗塞，うっ	発現例の多くは，骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。 4) 創傷治癒遅延：創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ，創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は，創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5) 出血（19.4%）：腫瘍関連出血を含む，消化管出血（吐血，下血）（2.0%），肺出血（血痰・喀血）（1.2%），脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また，鼻出血（15.3%），歯肉出血（1.4%），腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため，肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，このような出血があらわれた患者では，重度の出血が再発するおそれがあるので，本剤を再投与しないこと。 6) 血栓塞栓症：脳血管発作（頻度不明[注5)]），一過性脳虚血発作（0.1%），心筋梗塞（0.1%未満），狭心症（0.1%），脳虚血（頻度不明[注5)]），脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症，及び深部静脈血栓症（0.2%），肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，動脈血栓塞栓症があらわれた患者では，再発時に死亡に至る可能性もあるので，本剤を再投与しないこと。 7) 高血圧性脳症（頻度不明[注5)]），高血圧性クリーゼ（頻度不明[注5)]）：コントロール不能の高血圧，高血圧性脳症，高血圧性クリーゼがあらわれた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこ

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	血性心不全があらわれることがあるので，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。 12) 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血小板，赤血球等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。 13) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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。 14) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血小板数，血清FDP値，血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。 15) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値，血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。 16) 難聴（0.1%未満）：難聴，耳鳴等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。 17) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害等が認められた場合には投与を中止	と。また，高血圧性脳症，高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので，このような患者には本剤を再投与しないこと。 8) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作，頭痛，精神状態変化，視覚障害，皮質盲等）があらわれることがあり，高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い，可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。 9) ネフローゼ症候群（0.1%未満）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，高度の蛋白尿等の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。 10) 骨髄抑制：他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満），好中球減少（24.7%），白血球減少（24.5%），貧血（8.8%），血小板減少（10.4%）があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお，臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において，併用していない群と比較して，高度の好中球減少症，発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。 11) 感染症（10.0%）：好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%），敗血症（0.2%），壊死性筋膜炎（頻度不明[注5)]）等の感染症があらわれ，死亡に至る例が報告されている。なお，壊死性筋膜炎については，創傷治癒遅延，消化管穿孔，瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。 12) うっ血性心不全（0.1%未満）：うっ血性心不全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適切

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）

し，適切な処置を行うこと。

18) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，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投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) 重大な副作用（類薬）

1) うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲：シスプラチンで，まれにうっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること。

2) 溶血性貧血：シスプラチンで，クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること。

種類＼頻度	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐[注1)]，食欲不振	下痢，口内炎，腹痛，便秘	口渇
腎臓		血尿，蛋白尿	乏尿
過敏症[注2)]	蕁麻疹*	発疹	瘙痒感
精神神経系		末梢神経障害（しびれ等），頭痛	耳鳴，聴力低下，視力障害，眩暈，痙攣，異常感覚，味覚異常，神経過敏，不安，不眠

な処置を行うこと。乳癌を対象とした海外臨床試験では，グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており，また発現例の多くは，アントラサイクリン系薬剤の投与歴，左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。

13) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎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し，適切な処置を行うこと。

14) 血栓性微小血管症（頻度不明[注5)]）：血栓性血小板減少性紫斑病，溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等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。

注4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計。

注5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー，末梢性運動ニューロパシー，感覚神経障害等）（15.9%）	味覚異常，頭痛，不眠症，浮動性めまい	神経痛，体位性めまい，不安，嗅覚錯誤，失神，痙攣，傾眠，構語障害

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン				ベバシズマブ（遺伝子組換え）			
	肝臓	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇，Al-P上昇，ビリルビン上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇		消化器	食欲減退(14.8%)，悪心（14.2%），口内炎（11.8%），下痢，嘔吐，便秘，胃腸障害[注6)]	腹痛，歯肉炎，口唇炎，胃不快感	歯周病，消化不良，胃炎，消化管潰瘍，歯痛，痔核，腸炎，歯肉痛，齲歯，逆流性食道炎，腸閉塞，胃腸炎，舌炎，肛門周囲痛，歯の脱落
	循環器			心電図異常（期外収縮），心悸亢進，血圧上昇，血圧低下，不整脈（頻脈，徐脈，心房細動，心房粗動，房室ブロック）	泌尿器	尿蛋白陽性（10.4%）	尿中血陽性	BUN増加，血中クレアチニン増加
	電解質		血清ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群	肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP増加，LDH増加等）	血中ビリルビン増加	
	皮膚	脱毛		色素沈着，爪の変色，皮膚疾患	血液・凝固		リンパ球数減少，フィブリンDダイマー増加	INR増加，フィブリノゲン増加，白血球数増加，APTT延長，好中球数増加，プロトロンビン時間延長
	その他	全身倦怠感，無力症*，尿酸上昇*，悪寒*，脱水*，体重減少*，アルブミン低下*，呼吸困難*	発熱，浮腫	疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等）		心・血管系	高血圧（18.0%），上室性頻脈[注6)]		動悸，洞性頻脈
					皮膚	脱毛症（10.9%），発疹，皮膚変色[注6)]，剥脱性皮膚炎[注6)]	色素沈着，爪の障害，手足症候群，瘙痒症	紅斑，蕁麻疹，皮膚乾燥，皮膚剥脱，皮膚炎，爪囲炎，爪色素沈着，過角

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン				ベバシズマブ（遺伝子組換え）			
				低蛋白血症				化
	*：頻度不明 注1：処置として制吐剤等の投与を行う。 注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。				筋・骨格	関節痛	筋痛，背部痛	四肢痛，筋骨格硬直，筋骨格痛（肩部痛，殿部痛等），筋力低下，側腹部痛
					呼吸器	肺高血圧症[注6)]	しゃっくり，発声障害，咽頭喉頭痛，鼻漏	咳嗽，呼吸困難，鼻炎，気管支炎，低酸素症
					眼	眼障害[注6)]		結膜炎，流涙増加，霧視
					代謝		血中コレステロール増加，血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少，血中リン減少，血中尿酸増加，高カリウム血症，総蛋白減少，高脂血症，血中カルシウム減少，尿中ブドウ糖陽性，高カルシウム血症，血中クロール減少，高血糖，高マグネシウム血症，血中ナトリウム増加，低マグネシウム血症，低カリウム血症

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>カルボプラチン</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>その他</td><td>疲労・倦怠感（15.5%），発熱，蜂巣炎注6)，鼻中隔穿孔注6)，卵巣機能不全（無月経等）注6)，骨盤痛注6)</td><td>上気道感染（鼻咽頭炎等），体重減少，Al-P上昇，末梢性浮腫，潮紅，CRP上昇，注射部位反応（疼痛等）</td><td>膀胱炎，無力症，ほてり，体重増加，胸痛，胸部不快感，膿瘍，脱水，耳鳴，カテーテル関連合併症（感染，炎症等），口腔ヘルペス，回転性めまい，毛包炎，顔面浮腫，熱感，静脈炎，帯状疱疹，感染性腸炎，不規則月経，耳不快感，疼痛，尿路感染</td></tr>
</table>
注6) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。
</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では，一般に生理機能（骨髄機能，肝機能，腎機能等）が低下しているので，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>4. 高齢者への投与
海外臨床試験において，65歳未満の患者と比較し，65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作，一過性脳虚血発作，心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では，重大な副作用があらわれやすいため，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（ラット）において催奇形性作用，胎児致死作用が報告されている。］
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［動物実</td><td>5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者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。妊娠する可能性がある患者には，本剤投与中，適切な避妊法を用いるよう指導すること。また，本剤投与終了後も最低6ヵ月間は避妊法を用いるよう指</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］	導すること［本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また，本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ，胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた］（「その他の注意」の項参照）。 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また，本剤投与終了後も最低6ヵ月間は授乳しないことが望ましい［ヒトIgGは乳汁中に移行するので，本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある］（「その他の注意」の項参照）。
	7. 小児等への投与 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，骨髄抑制，聴器障害，ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 なお，外国で，本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合，臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。	6. 小児等への投与 (1) 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（「その他の注意」の項参照）。 (2) 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。
	8. 過量投与 本剤を高用量で投与した際に，失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。	7. 過量投与 ヒトで検討された最高用量である20mg/kg（静脈内投与）において，重度の片頭痛が認められた。
	9. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤は，イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起こるため，これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。 2) 本剤は，アルミニウムと反応して沈殿物を形成し，活性が	8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り，日局生理食塩液に添加して約100mLとする。 《必要抜き取り量計算式》 抜き取り量（mL）＝ 体重（kg）× $\frac{\text{1回投与量（mg/kg）}}{}$

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>カルボプラチン</td><td>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td></td><td>低下するので，使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
3) 本剤は，錯化合物であるので，他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
4) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
(2) 投与時
1) 本剤は，生理食塩液等の無機塩類（NaCl，KCl，$CaCl_2$等）を含有する輸液に混和するときは，8時間以内に投与を終了すること。
2) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。
(3) 保存時
本剤は，光及び熱により分解するので，直射日光や高温を避けること。</td><td>25（mg/mL）
<table><tr><td>1回投与量</td><td>必要抜き取り量（mL）計算式</td></tr><tr><td>5mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝ 体重（kg）×0.2（mL/kg）</td></tr><tr><td>7.5mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝ 体重（kg）×0.3（mL/kg）</td></tr><tr><td>10mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝ 体重（kg）×0.4（mL/kg）</td></tr><tr><td>15mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝ 体重（kg）×0.6（mL/kg）</td></tr></table>2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。
3) 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。
(2) 投与時
1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合，ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため，ブドウ糖溶液との混合を避け，本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い，急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。</td></tr>
<tr><td></td><td>10. その他の注意
(1) 本剤は，シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては，有効性が認められていない。
(2) 本剤は，細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており，また，ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
(3) ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌，前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により，急性白血病（前白血病相を伴う場合もある），骨髄異形成症候群（MDS）が発生し</td><td>9. その他の注意
(1) ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において，胎児体重の減少，吸収胚の増加，外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。
(2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg，週1回又は週2回投与）により，長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。
(3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は，化学療法のみを実施した患者と比較して，卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3ヵ月以上継続する無月経かつFSH≥30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり，妊孕性低下の可能性が示唆された。な</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（パラプラチンおよびアバスチン）

一　般　的　名　称	カルボプラチン	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
	たとの報告がある。 (5) 本剤の投与回数を重ねると，ショック，アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ，特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。	お，本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが，本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。 (4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり，多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また，本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。 (5) 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において，網膜剥離，眼内炎，硝子体出血，網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって，本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより，重篤な眼感染症があらわれ，失明に至った例が海外で報告されている。また，海外において，心筋梗塞，脳卒中等があらわれることが報告されている[1, 2, 3]。
作成・改訂年月	2016年4月改訂（第18版）	2016年5月改訂（第17版）
備　　考	—	—

201●年●月作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

日本標準商品分類番号
874291

劇薬、処方箋医薬品[注]

ザーコリ®カプセル 200mg
ザーコリ®カプセル 250mg

XALKORI® Capsules

クリゾチニブカプセル

	200mg	250mg
承認番号	22400AMX00666	22400AMX00667
薬価収載	2012年5月	
販売開始	2012年5月	
効能追加	201●年●月	
国際誕生	2011年8月	

貯　　法：室温保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
（表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）

注：注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

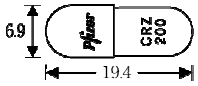
【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中：

成分＼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　200.00mg	クリゾチニブ　250.00mg
添加物	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. 性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ザーコリカプセル200mg	 1号硬カプセル	Pfizer CRZ 200	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	Pfizer CRZ 250	キャップ：淡赤色 ボディ：淡赤色

【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
*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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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。

【用法・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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

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	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]	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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］

⑵肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］

⑶QT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。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］

⑷重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。（「薬物動態」の項参照）］

2. 重要な基本的注意

⑴本剤の投与により、間質性肺疾患、視覚障害等の副作用があらわれることがある。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。

⑵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）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］

⑶劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う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。［「重大な副作用」の項参照］

⑷QT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。［「重大な副作用」の項参照］

⑸好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症等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。［「重大な副作用」の項参照］

⑹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。

3. 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[1)]。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[2,3)]。

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[4)]。 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 ケトコナゾール等	ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ3.2倍及び1.4倍となった[5)]。 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[6)]。 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	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。

4. 副作用

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）

⑴重大な副作用

1）間質性肺疾患（2.1%）

間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

2）劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明[注)]）、肝不全（0.2%）、ALT（GPT）、AST（GOT）、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ので、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

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ので、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

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%）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、休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照]

5)心不全（0.2%）

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。

⑵その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
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	

発現頻度の算出は次の試験に基づく。海外第Ⅰ相試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌:2013年11月）、国際共同第Ⅱ相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月、*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2015年7月）、及び国際共同第Ⅲ相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月）

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[7)]

⑴妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[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。]

⑵授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

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（使用経験がない）。

8. 過量投与

海外第Ⅰ相試験において本剤300mg1日2回の投与が行われたが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意[8,9)]

⑴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。

⑵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。

⑶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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

⑴単回投与（健康成人被験者）[10)]

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。

表1. 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）

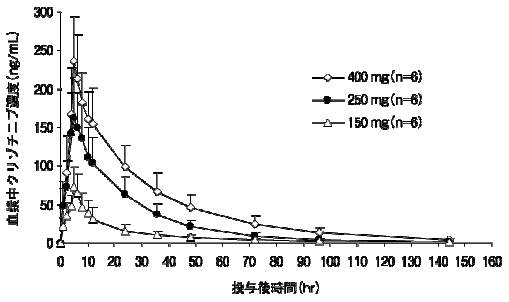


図1. 健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均＋標準偏差）

⑵単回及び反復投与（癌患者）[11)]

*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250mg1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。

表2. 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）

⑶バイオアベイラビリティ（外国人データ）[12)]

健康成人14例に本剤250mgを単回経口投与及び50mgを単回静脈内投与[注)]したときの絶対的バイオアベイラビリティは約43%と推定された。

⑷食事の影響（外国人データ）[13)]

健康成人36例に本剤250mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は空腹時投与に比べそれぞれ14%減少した。

2. 分布（外国人データ）[12,14)]

本剤50mgを静脈内投与[注)]したときの定常状態の分布容積は、1772Lであった。

*in vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は91%で、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった。

*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。

3. 代謝[15,16)]

*in vitro*試験から、CYP3A4/5が本剤の主な薬物代謝酵素であることが示唆された。

ヒトにおける主な代謝経路は、ピペリジン環の酸化によるクリゾチニブラクタム生成、ならびにO-脱アルキル化とそれに続く第2相反応（O-脱アルキル化代謝物の抱合化）であった。

4. 排泄（外国人データ）[16)]

健康被験者6例に^{14}C-標識クリゾチニブ250mgを単回投与したとき、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。

5. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態（外国人データ）[17)]

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。

注：本剤の承認用法用量は250mg1日2回経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

【臨床成績】

***ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌**

1. 国際共同第Ⅲ相試験（A8081014試験）[18)]

前治療歴のない*ALK*融合遺伝子陽性[注)]の非扁平非小細胞肺癌患者343例（うち日本人患者32例）に、本剤又は化学療法剤（シスプラチン、ペメトレキセド併用またはカルボプラチン、ペメトレキセド併用）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

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

表1. 無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群（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

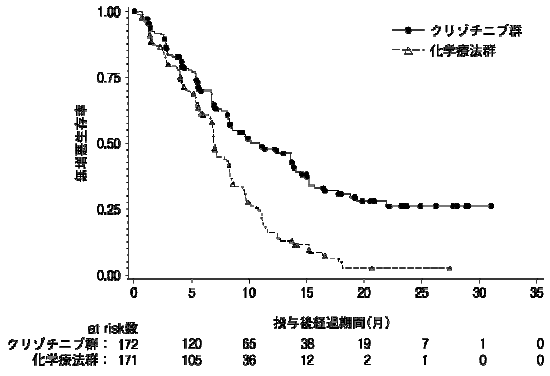


図1. 主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

2. 国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）[19,20)]

1レジメンの化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注)]の非小細胞肺癌患者347例（うち日本人患者69例）に、本剤又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

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

表2. 無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群（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

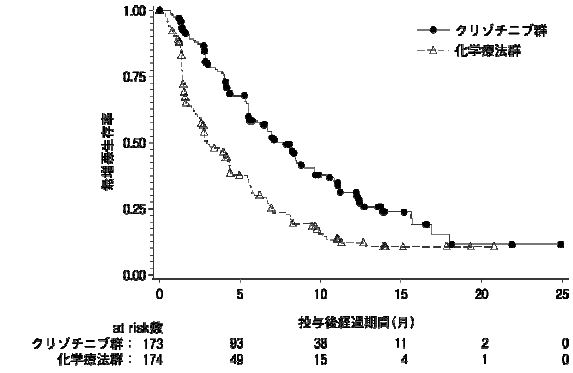


図2. 主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

3. 国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）[21)]

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）。

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。

4. 海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）[22)]

用量漸増コホートで決定された本剤の推奨用量における有効性及び安全性を検討する目的で試験開始後に追加された推奨用量コホートにおいて、*ALK*融合遺伝子陽性[注1)]の進行非小細胞肺癌患者119例[注2)]（うち日本人患者15例）に、本剤を1回250mg、1日2回連日投与した。その結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は61%（95%信頼区間：52%、70%）であった（2010年9月時点までの中間集計）。

注1：*ALK*融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析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。

***ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌**

国際共同第Ⅱ相試験（0012-01試験）[23)]

*ROS1*融合遺伝子陽性[注)]の進行非小細胞肺癌患者127例（うち日本人患者26例）に本剤を投与した結果、主要評価項目である独立判定委員会による奏効率（RECIST）は69%（95%信頼区間：61%、77%）であった（2015年7月時点までの集計）。

注：*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された。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果[24,25)]

クリゾチニブは、*ALK*遺伝子座の転座/逆位により、ALK融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122及びNCI-H2228細胞株、並びに*ROS1*遺伝子座の転座により、ROS1融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来HCC78細胞株の増殖を抑制した。また、NCI-H3122細胞株を移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。

2. 作用機序[24,25)]

クリゾチニブはALK、肝細胞増殖因子受容体（c-Met/HGFR）、ROS1及びRecepteur d'Origine Nantais（RON）に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは、ALK及びROS1の発がん性変異体であるALK融合蛋白質及びROS1融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性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。

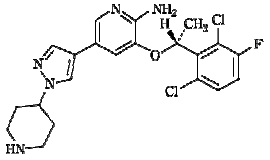
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クリゾチニブ（Crizotinib）

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

分子式：$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$

分子量：450.34
構造式：



性　状：本品は白色～微黄色の粉末である。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。本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（log D）：1.65（pH7.4、1-オクタノール/水）

【承認条件】

***ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌**

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。
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。

【包　　装】

ザーコリカプセル200mg：10カプセル（PTP）
ザーコリカプセル250mg：10カプセル（PTP）

【主要文献】

1)社内資料：チトクロームP450に対する阻害作用 [L20110830213]
2)社内資料：排出トランスポーターに対する阻害作用 [L20120308001]
3)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]
4)社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [L20120308002]
5)社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 [L20110830244]
6)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 [L20110830245]
7)社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20110830222]
8)社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験 [L20120308003]
9)社内資料：遺伝毒性試験 [L20120308004]
10)社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与） [L20110830242]
11)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） [L20110830227]
12)社内資料：バイオアベイラビリティ [L20110830239]
13)社内資料：食事の影響 [L20110830241]
14)社内資料：分布に関与する非臨床パラメータ [L20110830210]
15)社内資料：代謝酵素 [L20110830211]
16)社内資料：代謝・排泄経路 [L20110830243]
17)社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20131212154]
18)Solomon, BJ. et al.：N Engl J Med 371（23）：2167, 2014 [L20141208067]
19)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験） [L20131212155]
20)Shaw, AT. et al.：N Engl J Med 368（25）：2385, 2013 [L20130624006]
21)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験） [L20110830248]
22)社内資料：海外第Ⅰ相試験（A8081001試験） [L20110830247]
23)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（0012-01試験） [L20170301214]
24)社内資料：非臨床薬理試験（*in vivo*） [L20110830203]
25)社内資料：非臨床薬理試験（*in vitro*） [L20120308005]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

東京都渋谷区代々木 3-22-7

【販売提携】

メルクセローノ株式会社

東京都目黒区下目黒 1-8-1　アルコタワー

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更申請（一変申請）にあたり，クリゾチニブの既承認の効能・効果に，以下の効能・効果（案）を追加した。

*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 *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 下線部追加

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対するクリゾチニブの有効性は，OO12-01 試験および A8081001 試験により評価された。

OO12-01 試験において, 127 例中 88 例（CR 14 例を含む）に確定奏効が得られ, ORR は 69.3%（IRR 評価）であった。また，前治療レジメン数別の部分集団解析においても ORR に大きな違いはなく，クリゾチニブの高い抗腫瘍効果が示唆された。また，日本人部分集団の結果は試験全体の結果と同様であった。A8081001 試験では，53 例中 37 例（CR 5 例を含む）に確定奏効が得られ ORR は 69.8%（医師判定に基づく評価）であった。

クリゾチニブの奏効は速やかに得られ（OO12-01 試験および A8081001 試験の TTR の中央値はそれぞれ 8.1 週および 7.9 週），効果は持続すること（OO12-01 試験および A8081001 試験の推定 DR の 95%信頼区間の下限はそれぞれ 8.5 ヵ月および 15.2 ヵ月，PFS の中央値はそれぞれ 13.4 ヵ月および 19.3 ヵ月）が示唆された。

なお，OO12-01 試験および A8081001 試験に参加した ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における前治療の ORR は, それぞれ 18.4%（治験参加直前に受けた標準治療）および 23.7%（治療ラインを問わないペメトレキセド含有レジメン）であったことから，クリゾチニブの抗腫瘍効果は既存の標準治療と比べて優れていると考えられた。

以上の結果から，本一変申請における効能・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」と設定した。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

本一変申請では用法・用量に変更はなく，以下に示す既承認の用法・用量と同様である。

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。

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

2.7.3.4 を参照

使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国内外臨床試験成績およびファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）を参考に設定した。

下線部改訂箇所

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ 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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］	現行のとおり
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	現行のとおり
［効能・効果に関連する使用上の注意］ 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<u>又は ROS1 融合遺伝子陽性</u>が確認された患者に投与すること。<u>検査にあたっては，承認された体外診断薬を用いること。</u> 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。	1. 現行の承認効能における注意喚起と同様に，追加効能の患者選択において ROS1 融合遺伝子陽性を示す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ため追記。 また，使用する診断薬に関する

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>注意喚起を追記
2．現行のとおり</td></tr>
<tr><td>［用法・用量に関連する使用上の注意］
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。［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］
<table>
<tr><th>グレード[注1)]
副作用</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr>
<tr><td>血液系[注2)]</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td>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。</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg1日2回から投与を再開する[注3)]。</td></tr>
<tr><td>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</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td colspan="2">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200 mg1日2回から投与を再開する[注4)]。</td></tr>
<tr><td>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)]</td><td>同一投与量を継続</td><td colspan="3">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>間質性肺疾患</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>QT間隔延長</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td>グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg1日2回から投与を再開する[注4)]。</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
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250 mg1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250 mg1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。</td><td>現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ (2) 肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ (3) 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。［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ (4) 重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。［「薬物動態」の項参照］	現行のとおり
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により，間質性肺疾患，視覚障害等の副作用があらわれることがある。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。 (2) 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），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ (3) 劇症肝炎，肝不全，ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビン，Al-P 等の上昇を伴う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。［「重大な副作用」の項参照］ (4) 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。［「重大な副作用」の項参照］ (5) 好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症等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。［「重大な副作用」の項参照］ (6) 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。	現行のとおり
3.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。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。	現行のとおり

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="3">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。

併用注意（併用に注意すること）</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr>
<tr><td>CYP3Aの基質となる薬剤
ミダゾラム等</td><td>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。
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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>CYP3A阻害剤
ケトコナゾール等</td><td>ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき，本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ3.2倍及び1.4倍となった。
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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>CYP3A誘導剤
リファンピシン等</td><td>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</td><td>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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>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。
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。</td><td>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。</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>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</td><td>QT間隔延長作用を増強するおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td colspan="3">4. 副作用
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）
(1) 重大な副作用
1) 間質性肺疾患（2.1%）
間質性肺疾患があらわれることがあり，死亡に至った症例も報告されているので，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し，適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］
2) 劇症肝炎，肝不全，肝機能障害
劇症肝炎（頻度不明注）），肝不全（0.2%），ALT（GPT），AST（GOT），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ので，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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］
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ので，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</td><td>先の承認時および市販後に追加したデータであるA8081001（ALK），A8081005（ALK），A8081007（ALK）およびA8081014（ALK）に加え，OO12-01（ROS1）の成績を併合解析した結果に基づき記載した。

それぞれの試験のデータカットオフ時期は以下のとおり：
A8081001（ALK）2013年11月
A8081005（ALK）2013年11月
A8081007（ALK）2013年11月
A8081014（ALK）2013年11月
OO12-01（ROS1）2015年7月</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照]
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%）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，休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］
5) 心不全（0.2%）
心不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。

注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>眼</td><td>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%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>味覚異常（20.4%），浮動性めまい（14.3%），ニューロパチー（11.7%）</td><td>頭痛，不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退（20.2%）</td><td>低アルブミン血症，低リン酸血症，低カリウム血症，脱水</td><td></td></tr>
<tr><td>心血管系</td><td></td><td>血栓塞栓症</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽，肺炎</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹（11.1%）</td><td>そう痒症，紅斑</td><td>光線過敏症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋痙縮，関節腫脹</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（50.9%），下痢（48.4%），嘔吐（43.9%），便秘（32.2%），腹痛（上腹部痛，</td><td>食道障害（食道炎，食道潰瘍等），消化不良，腹部膨満，口内乾燥</td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="4">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>腹部不快感等）（12.6%）</td><td></td><td></td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>血中クレアチニン増加，複雑性腎嚢胞</td><td>腎機能障害，腎膿瘍</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>浮腫（末梢性浮腫，顔面浮腫，眼窩周囲浮腫等）（34.8%），疲労（26.8%）</td><td>発熱，血中テストステロン減少</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">発現頻度の算出は次の試験に基づく。海外第 I 相試験（ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌:2013 年 11 月），国際共同第Ⅱ相 2 試験（ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013 年 11 月，ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2015 年 7 月），及び国際共同第Ⅲ相 2 試験（ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013 年 11 月）</td></tr>
<tr><td colspan="4">5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>現行のとおり</td></tr>
<tr><td colspan="4">6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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，妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。［ラット及びウサギに，クリゾチニブをそれぞれ 200 及び 60 mg/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。］
(2) 授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］</td><td>現行のとおり</td></tr>
<tr><td colspan="4">7. 小児等への投与
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（使用経験がない）。</td><td>現行のとおり</td></tr>
<tr><td colspan="4">8. 過量投与
海外第 I 相試験において本剤 300 mg1 日 2 回の投与が行われたが，過量によると考えられる症状は特に認められなかった。</td><td>現行のとおり</td></tr>
<tr><td colspan="4">9. 適用上の注意
薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］</td><td>現行のとおり</td></tr>
<tr><td colspan="4">10. その他の注意
(1) ラットにクリゾチニブ 150 mg/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</td><td>現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
て骨形成の低下が認められた。 (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。 (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。	

1. JAN

本薬は平成 23 年 2 月 4 日付け薬食審査発 0204 第 2 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）クリゾチニブ

（英　名）Crizotinib

2. INN

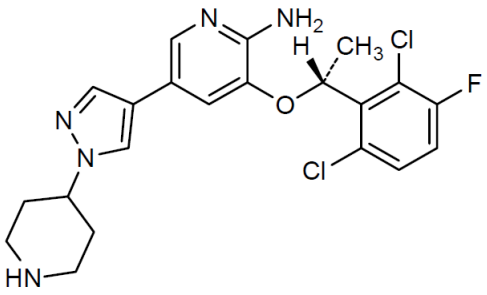
本薬はr-INN として以下のWHOウェブサイト上にRecommended INN: List 65のPrepublication copy として掲載されている。

http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/en/index.html

一般的名称：crizotinib

化　学　名：3-[(1*R*)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

（現行）

<table>
<tr><td>化学名･別名</td><td>3-[(1R)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine（別名　クリゾチニブ）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能･効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法･用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分･分量</td><td><原体>
クリゾチニブ
<製剤>
ザーコリ®カプセル 200 mg　（1 カプセル中クリゾチニブとして 200 mg 含有）
ザーコリ®カプセル 250 mg　（1 カプセル中クリゾチニブとして 250 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><td>概略の致死量(mg/kg)</td><td>経口</td></tr>
<tr><td>ラット　♂♀</td><td>2000</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="4">ラット</td><td rowspan="2">1 ヵ月</td><td rowspan="2">経口</td><td>♂0, 10, 50, 150</td><td>♂10</td><td>50 mg/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
150 mg/kg/日：体重抑制，摂餌量減少，末梢リンパ球の空胞化，GGT 上昇，骨髄細胞密度低下，長骨の骨形成低下</td></tr>
<tr><td>♀0, 10, 50, 150</td><td>♀150</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3 ヵ月</td><td rowspan="2">経口</td><td>♂ 0, 10, 30, 100</td><td>♂30</td><td>10 mg/kg/日以上：ALT・AST 上昇
30 mg/kg/日以上：骨髄細胞片，リン脂質症（胆管，腸，下垂体，前立腺，肺，腸間膜リンパ節）
100 mg/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</td></tr>
<tr><td>♀ 0, 10, 50, 250</td><td>♀50</td><td>50 mg/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）
250 mg/kg/日：死亡，ALT・AST・ALP 上昇，末梢リンパ球の空胞</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						化，骨髄細胞片，唾液腺の粘液細胞腫脹，胸腺のリンパ球溶解
	イヌ	1 ヵ月	経口	♂♀ 0, 1, 6, 20	♂♀ 20	6 mg/kg/日以上：嘔吐，下痢 20 mg/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
	イヌ	3 ヵ月	経口	♂♀ 0, 1, 5, 25	♂♀ 25	1 mg/kg/日以上：単球数増加，ALP 上昇，骨髄の好酸球・好酸球前駆細胞増加 5 mg/kg/日以上：嘔吐，糞便異常，AST・ALT・GGT 上昇 25 mg/kg/日：白血球数増加，赤血球パラメータ減少

副　作　用

日本人を含む国際共同治験

副作用の発現率　245/255　（96.1%）

副作用の種類	例数	（発現率）	臨床検査異常の種類	例数	（発現率）
悪心	136 例	（53.3%）	ALT 増加	34 例	（13.3%）
視力障害	115 例	（45.1%）	AST 増加	24 例	（9.4%）
下痢	109 例	（42.7%）	好中球減少症	16 例	（6.3%）
嘔吐	101 例	（39.6%）	白血球減少症	11 例	（4.3%）
便秘	69 例	（27.1%）	血中アルカリホスファターゼ増加	6 例	（2.4%）
末梢性浮腫	64 例	（25.1%）	低リン酸血症	6 例	（2.4%）
			リンパ球減少症	6 例	（2.4%）

会　　社　ファイザー株式会社

（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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
（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>海外第 I 相試験［ALK 融合遺伝子陽性及び ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌］，国際共同第Ⅱ相試験 2 試験［ALK 融合遺伝子陽性及び ROS1 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌］，及び国際共同第Ⅲ相 2 試験（ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌）
1) 間質性肺疾患（2.0%）
2) 劇症肝炎（市販後に報告された副作用のため頻度不明），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（33.7%）
3) QT 間隔延長（3.1%），徐脈（10.4%）
4) 好中球減少症（20.9%），白血球減少症（14.0%），リンパ球減少症（4.4%），血小板減少症（2.9%）
5) 心不全（0.2%）
6) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>眼</td><td>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）（59.7%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>味覚異常（20.4%），浮動性めまい（14.4%），ニューロパチー（11.6%）</td><td>頭痛，不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退（19.9%）</td><td>低アルブミン血症，低リン酸血症，低カリウム血症，脱水</td><td></td></tr>
<tr><td>心血管系</td><td></td><td>血栓塞栓症</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽，肺炎</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹（11.1%）</td><td>そう痒症，紅斑</td><td>光線過敏症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋痙縮，関節腫脹</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（50.8%），下痢（48.2%），嘔吐（43.7%），便秘（32.2%），腹痛（上腹部痛，腹部不快感等）（12.4%）</td><td>食道障害，消化不良，腹部膨満，口内乾燥</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>血中クレアチニン増加，複雑性腎嚢胞</td><td>腎機能障害，腎膿瘍</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>浮腫（末梢性浮腫，顔面浮腫，眼窩周囲浮腫等）（35.1%），疲労（26.6%）</td><td>発熱</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
第 3 部　品質に関する文書								
3.2.S　原薬								
		該当資料なし						
3.2.P　製剤								
		該当資料なし						
第 4 部　非臨床試験報告書								
4.2.1　薬理試験								
4.2.1.1　効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	PF-02341066_[redacted]_144804	CHARACTERIZATION OF PHARMACODYNAMIC INHIBITION OF ROS KINASE AND ITS ONCOGENIC FUSION VARIANTS BY CRIZOTINIB (PF-02341066), AND ITS ANTITUMOR EFFICACY IN NON-CLINICAL ROS-FUSION DRIVEN TUMOR MODELS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, La Jolla 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.2	PF-02341066_[redacted]_181812	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Crizotinib in 3T3-SLC34A2-Ros(L) and 3T3-CD74-Ros(S) Xenograft Mouse Models	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, La Jolla 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験								
4.2.1.2.1	SP8111	ASSESSMENT OF THE ACTIVITY OF PF-02341066 AT THE HUMAN 5HT2B RECEPTOR USING THE FLIPR TETRA FLUORESCENCE IMAGING PLATE READER	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, San Diego 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.3　安全性薬理試験								
		該当資料なし						
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
		該当資料なし						
4.2.2　薬物動態試験								
4.2.2.1　分析法								
		該当資料なし						
4.2.2.2　吸収								
		該当資料なし						
4.2.2.3　分布								
		該当資料なし						
4.2.2.4　代謝								
		該当資料なし						
4.2.2.5　排泄								
		該当資料なし						
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
		該当資料なし						
4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
		該当資料なし						
4.2.3　毒性試験								
4.2.3.1　単回投与毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.2　反復投与毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験								
		該当資料なし						
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4　がん原性試験								
4.2.3.4.1　長期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.3　その他の試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5　生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
		該当資料なし						
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.3　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								
		該当資料なし						
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6　局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7　その他の毒性試験								
4.2.3.7.1　抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2　免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4　依存性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験								
4.2.3.7.6.1	MBR[redacted]-133 ([redacted]GR032)	*Salmonella-E. Coli* /Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.6.2	MBR[redacted]-134 ([redacted]GR033)	*In Vitro* Chromosome Aberration Test in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.6.3	MBR[redacted]-135 ([redacted]GR030)	*Salmonella-E. Coli*/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.6.4	MBR[redacted]-136 ([redacted]GR031)	*In Vitro* Chromosome Aberration Test in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.7.7　その他の試験								
		該当資料なし						
4.3　参考文献								
		該当資料なし						
第5部　臨床試験報告書								
5.2　全臨床試験一覧表								
	－	全臨床試験一覧	－	－	－	－	－	－
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	A8089001	The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of PF-02341066 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（修正版[redacted]）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.3.2.2.1	XT[redacted]3089	*In vitro* Investigation of the Potentioal for PF-02341066 to Induce Cytochrome P450 (2C8, 2C9 and 2C19) in Cultured Cryopresrved Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価
5.3.2.2.2	[redacted]03471 (XT-423-Pfizer-44-[redacted]20[redacted])	*In vitro* Studies of Selected Test Articles with the Human BSEP (ABCB11/sPgp) Transporter in the Vesicular Transport Inhibition Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] ハンガリー	外国	社内資料	評価
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3.1	PF-02341066 and PF-03000316_[redacted]_142832	Investigation of in vitro chiral inversion of PF-02341066 (R-Form) to PF-03000316 (S-Form) in buffer human plasma and human hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer, Groton 米国	外国	社内資料	評価
5.3.3　臨床薬物動態（ＰＫ）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるＰＫ及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.2　患者におけるＰＫ及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2.1 （5.3.5.2.2と同様）	A8081001	Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-02341066, a c-Met/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally to Patients with Advanced Cancer （ROS1コホート）	Pfizer, Inc.	2010年10月～治験実施中（データカットオフ日:2014年11月30日）	オーストラリア，韓国，米国	外国	社内資料	評価
5.3.3.3　内因性要因を検討したＰＫ試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.4　外因性要因を検討したＰＫ試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.5　ポピュレーションＰＫ試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4　臨床薬力学（ＰＤ）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるＰＤ試験及びＰＫ/ＰＤ試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2　患者におけるＰＤ試験及びＰＫ/ＰＤ試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	OO12-01	Phase 2, open-label, single-arm study of the efficacy and safety of crizotinib in East Asian patients with advanced ALK-negative non-small cell Lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion involving the c-ros oncogene (ROS1) locus	OxOnc Development, LP and Pfizer, Inc.	2013年9月～治験実施中（データカットオフ日:2015年7月30日）	日本，中国，韓国，台湾	国際共同	社内資料	評価
5.3.5.2.2	A8081001	Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-02341066, a c-Met/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally to Patients with Advanced Cancer （ROS1コホート）	Pfizer, Inc.	2010年10月～治験実施中（データカットオフ日:2014年11月30日）	オーストラリア，韓国，米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1	－	安全性併合解析結果 （ALK陽性の非小細胞肺癌を対象とした4試験：A8081001，A8081005，A8081007，A8081014）	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4.1	A8081001	Study A8081001 Independent Radiology Review Report	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.5.4.2	OO12-01	Note to File to Study OxOnc OO12-01 (Pfizer study number A8081063)	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1	－	Periodic Safety Update Report 7	－	2015年2月26日～2015年8月25日	－	－	社内資料	－
5.3.6.2	－	適正使用情報 Vol.4 （特定使用成績調査の中間報告），2016年4月作成	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	OO12-01, A8081001	症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.7.2	OO12-01, A8081001	有害事象症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.7.3	OO12-01, A8081001	重篤な有害事象症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.7.4	OO12-01, A8081001	臨床検査値異常変動症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	－
5.3.7.5	OO12-01, A8081001	臨床検査値推移表	－	－	－	－	社内資料	－
5.4　参考文献								
5.4.1	－	International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 estimated cancer incidence, mortality and prevalence world wide in 2012. (http://globocan.iarc.fr/Default.aspx)	－	－	－	外国	－	－
5.4.2	－	Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection.	Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM	－	－	外国	Lancet Oncol 2003;4(1):45-55	－
5.4.3	－	What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer?	Reck M.	－	－	外国	Ann Oncol 2012 ;23 Suppl 8:viii28-34	－
5.4.4	－	厚生労働省. 平成26 年(2014)患者調査の概況.「5.主な傷病の総患者数」「表7 主な傷病の総患者数」(http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf)	－	－	－	国内	－	－
5.4.5	－	厚生労働省. 平成26 年(2014)人口動態統計(確定数)の概況 「第7表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率(人口10 万対)」(http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/dl/11_h7.pdf)	－	－	－	国内	－	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.6	－	国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス.(http://ganjoho.jp/public/index.html)	－	－	－	国内	－	－
5.4.7	－	Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell-lung cancer.	Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2006;355(24):2542-50	－
5.4.8	－	Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer.	Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2002;20(21):4285-91	－
5.4.9	－	Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.	Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2008;26(21):3543-51	－
5.4.10	－	Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer.	Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2002;346(2):92-8	－
5.4.11	－	Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2.	Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2004;22(5):785-94	－
5.4.12	－	TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer.	Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2005;23(25):5892-9	－
5.4.13	－	Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial.	Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2001;19(13):3210-8	－
5.4.14	－	Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2004;22(9):1589-97	－
5.4.15	－	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2004;350(21):2129-39	－
5.4.16	－	EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib.	Pao W, Miller V, Zakowski M, et al.	－	－	外国	Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(36):13306-11	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.17	－	Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.	Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2009;361(10):947-57	－
5.4.18	－	Final overall survival OS results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) v carboplatin/paclitaxel (CIP) in clinically selected patietns with advanced non-small cell lung cancer in Asia (IPASS).	Yang CH, Fukuoka M, Mok TS, et al.	－	－	外国	Ann Oncol. 2010;21(Sappl 8):viii 1-12. (abstract LBA2)	－
5.4.19	－	Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.	Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al.	－	－	外国	Lancet Oncol 2014;15(2):213-22	－
5.4.20		ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future?	Garber K.	－	－	外国	J Natl Cancer Inst 2010;102(10):672-5	－
5.4.21	－	EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors.	Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2010;363(18):1734-9	－
5.4.22	－	Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer.	Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al.	－	－	外国	N Eng J Med 2010;363(18):1693-703	
5.4.23	－	The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer.	Acquaviva J, Wong R, Charest A.	－	－	外国	Biochim Biophys Acta 2009;1795(1):37-52	－
5.4.24	－	Characterization of an activated human ros gene.	Birchmeier C, Birnbaum D, Waitches G, et al.	－	－	外国	Mol Cell Biol 1986;6(9):3109-16	－
5.4.25	－	The human c-ros gene (ROS) is located at chromosome region 6q16→6q22.	Nagarajan L, Louie E, Tsujimoto Y, et al.	－	－	外国	Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83(17):6568-72	－
5.4.26	－	Human c-ros-1 gene homologous to the v-ros sequence of UR2 sarcoma virus encodes for a transmembrane receptorlike molecule.	Matsushime H, Wang LH, Shibuya M.	－	－	外国	Mol Cell Biol 1986;6(8):3000-4	－
5.4.27	－	Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21).	Charest A, Lane K, McMahon K, et al.	－	－	外国	Genes Chromosomes Cancer 2003;37(1):58-71	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.28	–	Global survey of phosphotyrosine signalling identifies oncogenic kinases in lung cancer.	Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al.	–	–	外国	Cell 2007;131(6):1190-203	–
5.4.29	–	Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma.	Gu TL, Deng X, Huang F, et al.	–	–	外国	PLoS One 2011;6(1):e15640	–
5.4.30	–	Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma.	Lee J, Lee SE, Kang SY, et al.	–	–	外国	Cancer 2013;119(9):1627-35	–
5.4.31	–	Chromosome 3 anomalies investigated by genome wide SNP analysis of benign, low malignant potential and low grade ovarianserous tumours.	Birch AH, Arcand SL, Oros KK, et al.	–	–	外国	PLoS One 2011;6(12): e28250.	–
5.4.32	–	Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer.	Davies KD, Doebele RC.	–	–	外国	Clin Cancer Res 2013;19(15):4040-5	–
5.4.33	–	Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions.	Gainor JF, Shaw AT.	–	–	外国	Oncologist 2013; 18(7):865-75	–
5.4.34	–	ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.	Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2012;30(8):863-70	–
5.4.35	–	ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases.	Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, et al.	–	–	外国	Am J Surg Pathol 2013;37(4):554-62	–
5.4.36	–	ROS1 fusions in Chinese patients with non-small-cell lung cancer.	Cai W, Li X, Su C, et al.	–	–	外国	Ann Oncol 2013;24(7):1822-7	–
5.4.37	–	Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations.	Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, et al.	–	–	外国	J Thorac Oncol 2014;9(8):1171-9	–
5.4.38	–	ROS1 receptor tyrosine kinase, a druggable target, is frequently overexpressed in non-small cell lung carcinomas via genetic and epigenetic mechanisms.	Lee HJ, Seol HS, Kim JY, et al.	–	–	外国	Ann Surg Oncol 2013;20(1):200-8	–
5.4.39	–	The frequency and clinical implication of ROS1 and RET rearrangements in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer patients.	Fu S, Liang Y, Lin YB, et al.	–	–	外国	PLoS One 2015;10(4):e0124354	–

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.40	－	ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability.	Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, et al.	－	－	外国	Oncotarget 2015;6(12):10577-85	－
5.4.41	－	Frequent aerogenous spread with decreased E-cadherin expression of ROS1-rearranged lung cancer predicts poor disease-free survival.	Jin Y, Sun PL, Park SY, et al.	－	－	外国	Lung Cancer 2015;89(3):343-9	－
5.4.42	－	Clinical features and outcome of patients with non-small –cell lung cancer who harbor EML4-ALK.	Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2009;27(26):4247-53	－
5.4.43	－	Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis.	Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al.	－	－	外国	Lancet Oncol 2011;12(11):1004-12	－
5.4.44	－	Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer.	Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al.	－	－	外国	New Engl J Med 2014;371(21):1963-71	－
5.4.45	－	Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2013;368(25):2385-94	－
5.4.46	－	First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2014;371(23):2167-77	－
5.4.47	－	Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy.	Huber KV, Salah E, Radic B, et al.	－	－	外国	Nature 2014;508(7495):222-7	－
5.4.48	－	Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement.	Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2012;30(15)(Suppl):Abstract 7508.	－
5.4.49	－	Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors.	McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, et al.	－	－	外国	Cancer Res 2008;68(9):3389-95	－
5.4.50	－	Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer.	Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, et al.	－	－	外国	J Thorac Oncol 2012;7(7):1086-90	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.51	–	Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer.	Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al.	–	–	外国	Clin Cancer Res 2012;18(17):4570-9	–
5.4.52	–	Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer.	Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.	–	–	外国	Nature 2007;448(7153):561-6	–
5.4.53	–	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer.	Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al.	–	–	外国	Nat Med 2012;18(3):378-81	–
5.4.54	–	Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology.	Hallberg B, Palmer RH.	–	–	外国	Nat Rev Cancer 2013;13(10):685-700	–
5.4.55	–	Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK.	Katayama R, Khan TM, Benes C, et al.	–	–	外国	Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(18):7535-40	–
5.4.56	–	Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers.	Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al.	–	–	外国	Sci Transl Med 2012;4(120):120ra17	–
5.4.57	–	Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1.	Awad MM, Katayama R, McTigue M, et al.	–	–	外国	N Engl J Med 2013;368(25):2395-401	–
5.4.58	–	Molecular changes associated with acquired resistance to crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer.	Song A, Kim TM, Kim DW, et al.	–	–	外国	Clin Cancer Res 2015;21(10):2379-87	–
5.4.59	–	Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses.	Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2015;33(9):1008-14	–
5.4.60	–	Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 Cohort.	Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2015;33(9):992-9	–
5.4.61	–	Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial.	Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2015;33(15)(Suppl):Abstract 8065	–

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別
5.4.62	－	The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies.	Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al.	－	－	外国	Oncologist 2009;14(3):253-63	－